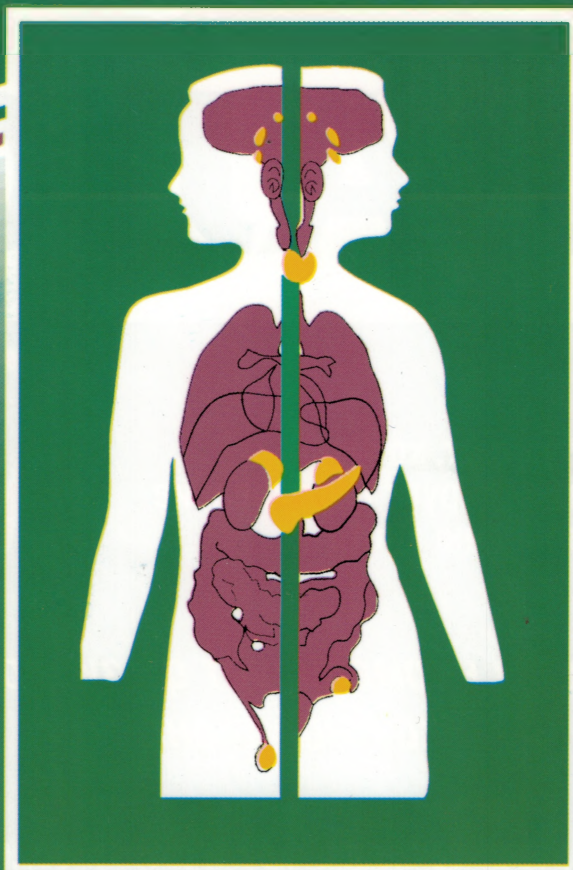




3

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4.2008

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. 8-499-248-72-46
факс 248-70-86

E-mail: meditsina@mtu-net.ru
WWW страница: www.medlit.ru

Зав. редакцией *Т. Н. Маркова*
Научные редакторы *Г. Р. Галстян,*
Н. В. Мазурина

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. Четветкина*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *Т. А. Малеева*

Сдано в набор 21.04.2008.
Подписано в печать 05.06.2008.
Формат 60 × 88¹/₄
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 0,50 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,35
Усл. кр.-отт. 10,78.
Уч.-изд. л. 9,01.
Заказ 652.

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. № 4. 1—56.

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 54

июль—август

4 • 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"

90 ЛЕТ

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Соколов Е. И., Демидов Ю. И., Дудаев В. А. Особенности утилизации основных метаболических субстратов в условиях аэробной нагрузки у больных сахарным диабетом 1-го типа 3
- Антонова К. В., Недосугова Л. В., Балаболкин М. И., Ланкин В. З., Тихазе А. К., Коновалова Г. Г. Антиоксидантные эффекты пробукола в комплексной терапии сахарного диабета 2-го типа. 7
- Провоторов В. М., Глуховский М. Л. О феномене дискретного атриовентрикулярного проведения у пациентов с метаболическим синдромом 12
- Кияев А. В., Савельев Л. И., Герасимова Л. Ю., Королева Н. П., Боярский С. Н., Цвиренко С. В. Референтные значения тиреотропного гормона и распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы у подростков в регионе легкого йодного дефицита. 14
- Хазиев В. В., Штандель С. А., Караченцев Ю. И. Распространенность рака щитовидной железы и факторы, влияющие на ее динамику 18
- Северская Н. В., Ильин А. А., Чеботарева И. В., Исаев П. А., Румянцев П. О., Медведев В. С. Оксифильно-клеточные опухоли щитовидной железы 21
- Древал А. В., Покрамович Ю. Г., Нечаева О. А., Камынина Т. С. Московский областной регистр больных акромегалией. 27
- Рожинская Л. Я., Арапова С. Д., Дзеранова Л. К., Молитвослова Н. Н., Марова Е. И., Шишкина А. А., Сазонова Н. И., Чернова Т. О., Ильин А. В., Беневоленская Л. И., Никитинская О. А., Короткова Т. А., Торопцова Н. В., Смирнов А. В., Демин Н. В., Родионова С. С., Буклемешев Ю. В., Шумский А. А. Влияние стронция ранелата (бивалоса) на минеральную плотность кости, костные маркеры и качество жизни при лечении постменопаузального остеопороза 31

Заметки из практики

- Султанова Л. М., Криницкая Н. В., Исхакова Ю. В., Печерица О. Г. Эффективность и безопасность аналога инсулина "Детемир" (левемир). Клиническое наблюдение. 38

Обзоры

- Шварц В. Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 для лечения сахарного диабета 2-го типа. 39
- Устюгова А. В., Калашникова М. Ф., Бельцевич Д. Г. Скрининговое обследование пациентов с инциденталомой надпочечника. 45
- Лапшина А. М., Абросимов А. Ю., Марова Е. И. Клиническая и морфофункциональная характеристика опухолей, продуцирующих адренокортикотропный гормон. 49

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Sokolov Ye. I., Demidov Yu. I., Dudayev V. A. Utilization of major metabolic substrates during aerobic exercise in patients with type 1 diabetes 3
- Antonova K. V., Nedosugova L. V., Balabolkin M. I., Lankin V. Z., Tikhaze A. K., Konovalova G. G. Antioxidative effects of probucol in complex therapy for type 2 diabetes 7
- Provotorov V. M., Glukhovskiy M. L. The discrete atrioventricular conduction phenomenon in patients with metabolic syndrome 12
- Kiyaev A. V., Savelyev L. I., Gerasimova L. Yu., Koroleva N. P., Boyarsky S. N., Tsvirenko S. V. The reference values of thyroid hormone and the prevalence of subclinical thyroid dysfunctions in adolescents in a mild iodine deficiency area 14
- Khaziyev V. V., Shtandel S. A., Karachentsev Yu. I. Prevalence of thyroid cancer and the factors influencing its trends 18
- Severskaya N. V., Ilyin A. A., Chebotareva I. V., Isayev P. A., Romyantsev P. O., Medvedev V. S. Oxyphil-cell tumors of the thyroid 21
- Dreval A. V., Pokramovich Yu. G., Nechayeva O. A., Kamynina T. S. The Moscow regional register of patients with acromegalia 27
- Rozhinskaya L. Ya., Arapova S. D., Dzeranova L. K., Molitvoslova N. N., Marova Ye. I., Shishkina A. A., Sazonova N. I., Chernova T. O., Ilyin A. V., Benevolenskaya L. I., Nikitinskaya O. A., Korotkova T. A., Toroptsova N. V., Smirnov A. V., Demin N. V., Rodionova S. S., Buklemeshev Yu. V., Shumsky A. A. Effect of strontium ranelate (bivalos) on bone mineral density, bone markers and quality of life in the treatment of postmenopausal osteoporosis 31

Clinical Notes

- Sultanova L. M., Krinitskaya N. V., Iskhakova Yu. V., Pecheritsa O. G. The efficacy and safety of the insulin analogue detemir (levemir): Clinical observation 38

Reviews

- Schwarz V. Use of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellits 39
- Ustyugova A. V., Kalashnikova M. F., Beltsevich D. G. Screening survey of patients with adrenal incidentaloma 45
- Lapshina A. M., Abrosimov A. Yu., Marova Ye. I. The clinical and morphofunctional characteristics of adrenocorticotrophic hormone-producing tumors 49

ISSN 0375- 9660



9 770375 966003

ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова
Центральная научная
медицинская библиотека

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.379-008.64-072.7

Е. И. Соколов, Ю. И. Демидов, В. А. Дудаев

ОСОБЕННОСТИ УТИЛИЗАЦИИ ОСНОВНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ В УСЛОВИЯХ АЭРОБНОЙ НАГРУЗКИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

*Изучено влияние сахарного диабета 1-го типа (СД 1), включая его поздние осложнения, на утилизацию основных метаболических субстратов, в условиях аэробной нагрузки.**У 128 больных СД 1 и 36 здоровых добровольцев вели протокол велоэргометрического теста с медленно нарастающей нагрузкой. Процентное соотношение потребления жиров и углеводов оценивали методом непрямой калориметрии.**У больных СД в разминочный период отмечено отсутствие трансформации обмена веществ на доминирующее использование жиров, наблюдаемой у здоровых добровольцев. При дальнейшем нарастании уровня нагрузки зафиксирован достоверно более быстрый темп использования углеводных источников в обеспечении мышечных сокращений у лиц, страдающих СД 1 вне зависимости от степени выраженности микроангиопатии.**У больных СД 1 отмечено снижение способности мышечной ткани к утилизации жиров в процессе осуществления аэробного этапа нагрузки, что может вызывать ускоренный расход мышечного гликогена, лимитируя тем самым толерантность к физической работе у данной категории пациентов.***Ключевые слова:** сахарный диабет, утилизация субстратов, велоэргометрия.*The impact of type 1 diabetes mellitus (DM-1), including its late complications, on the utilization of major metabolic substrates during aerobic exercise was studied.**A bicycle ergometric slowly increasing exercise test protocol was used in 128 patients with DM-1 and 36 healthy volunteers. The ratio of fat/carbohydrate intake was estimated by indirect calorimetry.**During limbering-up, DM patients showed no metabolism transformation in response to the predominant use of fats, which was observed in healthy volunteers. With the further more strenuous exercise, there was a significantly rapid rate of utilization of carbohydrate sources in the maintenance of muscle contraction in patients with DM-1 irrespective of the severity of microangiopathy.**In patients with DM-1, muscle tissue had a reduced ability to utilize fats during an aerobic exercise phase, which may induced the accelerated uptake of myoglycogen, thus limiting exercise tolerance in this category of patients.***Key words:** diabetes mellitus, utilization of substrates, bicycle ergometry.

Механизмы, обеспечивающие интеграцию использования углеводов и жиров как главных энергетических источников мышечной деятельности человека, весьма сложны и все еще недостаточно изучены. Относительные пропорции утилизации основных питательных субстратов в процессе физической нагрузки могут существенно варьировать в зависимости от диеты, особенностей индивидуального конституционального метаболизма, эндокринных расстройств [1, 3, 7], что способно отразиться на эффективности функционирования мышечного аппарата и состоянии физической работоспособности в целом.

Несмотря на то что в настоящее время исследования по анализу использования главных энергетических источников в условиях физической нагрузки при разнообразных патологических состояниях считаются одним из приоритетных направлений общей и клинической физиологии [1, 3], оценка закономерностей динамики утилизации жиров и углеводов в процессе аэробной деятельности при сахарном диабете остается недостаточно разработанной [4–7].

В связи с этим актуальной проблемой является изучение особенностей потребления питательных субстратов в процессе выполнения нагрузочного тестирования у пациентов, страдающих СД 1-го ти-

па (СД 1), поскольку в патогенезе данной весьма распространенной эндокринопатии играет существенную роль метаболический дисбаланс, формирующийся вследствие абсолютного дефицита инсулина, который, по современным представлениям, входит в перечень важнейших энергомодулирующих гормонов [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение механизмов утилизации главных метаболических субстратов в период аэробной фазы физической нагрузки у больных СД 1 и здоровых лиц.

Нами были выделены следующие задачи: 1) осуществить сравнительный анализ характера утилизации жиров и углеводов в аэробную стадию мышечной работы у молодых пациентов с СД 1 и здоровых добровольцев; 2) оценить метаболический ответ на нагрузочное тестирование у больных СД 1 в зависимости от степени выраженности микроангиопатии.

Материалы и методы

Структура метаболизируемых субстратов в процессе физической деятельности может быть определена по коэффициенту дыхательного обмена (КДО), высчитываемому как отношение количества продуцируемой углекислоты к уровню потреб-

ляемого кислорода. КДО в условиях устойчивого состояния позволяет дать приемлемую оценку пропорционального соотношения участия углеводов и жиров в окислительных процессах. При выполнении нагрузки высокой интенсивности с возрастанием роли анаэробного метаболизма происходит образование дополнительной энергии без использования кислорода. В результате наблюдается избыточная продукция CO_2 вследствие связывания лактата бикарбонатным буфером, что не позволяет по значению КДО точно определить относительные пропорции использования питательных веществ во время мышечной деятельности. В связи с этим исследование утилизации основных метаболических субстратов неинвазивными методами во время нагрузочного тестирования может быть проведено с достаточной степенью точности исключительно в аэробных условиях и при достижении состояния устойчивого равновесия. Установлено, что величина КДО, равная 1,0, указывает на то, что в окислении участвуют исключительно углеводы, тогда как значение этого КДО, составляющее 0,7, свидетельствует о том, что единственным субстратным источником метаболизма являются жирные кислоты. КДО в покое в постабсорбционном состоянии обычно находится в пределах 0,80–0,85 [3].

Для осуществления поставленных задач нами было проведено исследование дыхательных метаболических параметров у здоровых лиц, составивших контрольную группу, и пациентов с СД 1, последние были разделены на 3 группы.

В 1-ю группу вошли 46 больных (11 женщин и 35 мужчин, средний возраст $25,9 \pm 8,9$ года, стаж заболевания $5,1 \pm 2,9$ года), у которых в ходе комплексного клинко-инструментального обследования не было выявлено объективных признаков осложнений диабета.

Во 2-ю группу включены 48 больных СД 1 (23 женщины и 25 мужчин в возрасте $22,1 \pm 7,3$ года, длительность заболевания у которых составила $5,9 \pm 3,5$ года). У данной группы пациентов наблюдались начальные проявления поздних осложнений диабета в виде простой (непролиферативной) ретинопатии, с наличием доклинического этапа развития нефропатии (у ряда больных ее объективным признаком явилось обнаружение микроальбуминурии). Периферическая нейропатия характеризовалась отсутствием выраженного болевого синдрома и сопутствующих ей трофических расстройств.

И, наконец, 3-ю группу составили 34 человека (19 женщин и 15 мужчин, средний возраст $25,0 \pm 7,7$ года, длительность заболевания $15,9 \pm 6,2$ года) с тяжелым течением СД 1, что выражалось в развитии препролиферативной и пролиферативной ретинопатии, нефропатии, сопровождавшейся протеинурией и начальными стадиями снижения клубочковой фильтрации, артериальной гипертензии, периферической нейропатией с существенным болевым синдромом и расстройствами трофики, выраженными проявлениями автономной нейропатии, склонностью к кетоацидозу и частым декомпенсациям СД.

В группу контроля вошли 36 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу, возрасту и антропометрическим параметрам с изучаемым контингентом больных СД 1.

Велоэргометрию (ВЭМ) в анализируемых группах пациентов с СД 1 проводили на фоне интенсивной инсулинотерапии с 3-кратным введением инсулинов короткого действия перед едой: актрапид МС и НМ ("Ново-Нордиск"), хумалин-регуляр, хумалог ("Эли-Лилли") — в сочетании с использованием пролонгированных инсулинов: протофан МС и НМ ("Ново-Нордиск"), хумалин-базаль, лантус ("Санофи-Авентис"); при полном отсутствии кетогенеза и при достижении всеми больными 1-й, 2-й групп и 16 лицами из 3-й группы компенсации заболевания: гликемия натощак $6,1 \pm 0,4$ ммоль/л, через 1 ч после еды $8,6 \pm 1,2$ ммоль/л, HbA_{1c} $6,9 \pm 0,5\%$. В 3-й группе нагрузочное тестирование осуществляли в стадии субкомпенсации СД у 18 больных: гликемия натощак $7,4 \pm 0,6$ ммоль/л, через 1 ч после еды $10,6 \pm 0,5$ ммоль/л, HbA_{1c} $8,8 \pm 1,1\%$.

ВЭМ планировалась в наиболее оптимальное время для занятия физической деятельностью у больных СД 1 во 2-й половине дня, через 2 ч после обеда и отдыха (примерно в 16 ч), инсулин вводили в течение суток, исключительно в область живота (для предупреждения гипогликемии); после завершения нагрузочного тестирования следовал прием пищи (полдник).

Непосредственно перед началом процедуры ВЭМ осуществляли контроль гликемии, до начала аэробной нагрузки диапазон данного показателя у обследуемых лиц с СД 1 составил $9,6 \pm 0,9$ ммоль/л. После этого к испытуемому присоединяли датчики для мониторинга ЧСС и ЭКГ, надевали на него маску с низким сопротивлением и малым мертвым пространством ("Hans Rudolph Inc.", США), фиксировали манжету автономного сфигмоманометра. Затем исследовали параметры газообмена в стабильном состоянии в условиях покоя (Rest). В последующем для осуществления поставленных нами задач проводили динамическое изучение основных метаболических показателей (VO_2 — минутного кислородного потребления, VCO_2 — выделения углекислого газа в 1 мин, $\text{КДО} = \text{VO}_2/\text{VCO}_2$) с помощью диагностической системы "Oxycon Alpha" ("Erich Jaeger", Германия) в режиме "breath by breath", при медленно нарастающем ВЭМ-тесте с продолжительностью ступени нагрузки в течение 3 мин, что давало возможность испытуемому при заданном уровне физической деятельности достичь устойчивого газообменного статуса (steady state), интенсивность нарастания мощности работы составляла 30 ватт [1].

Такой подход к динамическому газоанализу позволял более точно фиксировать значение КДО для определенного уровня кислородного потребления в процессе мышечной деятельности. Исследование прекращали при достижении эквивалента мощности нагрузки в 50% от должного максимального VO_2 или раньше, если значение КДО стабильно превышало 1,0, поскольку стремительное накопление лактата в крови при достижении порога анаэробного метаболизма способствует образованию

дополнительного количества диоксида углерода из бикарбоната, не связанного непосредственно с утилизацией углеводов, в результате чего КДО начинает превышать 1,0.

КДО определяли исходно в состоянии относительного покоя (Rest), затем в конце периода разминки (Unload — 3 мин безнагрузочного педалирования) и на уровне 30, 40 и 50% от должного максимального кислородного потребления (VO_{2max}).

Относительные пропорции метаболизируемых субстратов рассчитывали по формуле R. Ross (1989 г.):

$$\begin{aligned} \text{углеводы, \%} &= 100 \cdot (\text{КДО} - 0,7) / 0,3; \\ \text{жиры, \%} &= 100\% - \% \text{ углеводов.} \end{aligned}$$

Результаты исследования, приведенные в настоящей работе, статистически обрабатывали с применением дисперсионного вида анализа и *t*-теста Стьюдента для множественных сравнений с поправкой Бонферрони. Вычисления производили с использованием программы "Biostat". Определяли следующие величины: объем выборки (*n*), среднее значение (*M*), стандартное отклонение (σ), критерий Стьюдента (*t*) и достоверность (*p*). Достоверными считали только те различия, вероятность ошибки которых была меньше 5%, т. е. $p < 0,05$. В представленной ниже таблице оценка изучавшихся показателей дана в виде $M \pm \sigma$ (средняя арифметическая величина и стандартное отклонение).

Результаты и их обсуждение

В состоянии через 2 ч после приема пищи у представителей группы контроля перед проведением нагрузочного теста было отмечено примерно равное участие углеводов и жиров в процессе энергопродукции (см. таблицу). Аналогичная направленность структурной характеристики обмена веществ в постабсорбционном периоде отмечалась у больных СД 1 без клинически выявляемых долгосрочных осложнений эндокринопатии (1-я группа), тогда как у пациентов с ПОД (2-я и 3-я группы) в сходных условиях обнаружено существенное повышение роли углеводов в энергообеспечении организма.

В разминочный период у исследуемых лиц контрольной группы при достижении состояния устойчивого равновесия наблюдалось превалирование использования жирных кислот в выработке энергии ($41,0 \pm 17,1\%$) над утилизацией углеводов ($59,0 \pm 17,1\%$). У больных СД разминочный период характеризовался примерно равным долевым участием липидов и углеводов в структуре продукции энергии для обеспечения мышечной деятельности на данном этапе нагрузки. Следует отметить, что даже при столь небольшой интенсивности нагрузки в период разминки у диабетиков относительный уровень утилизации углеводов оказался статистически значимо выше во всех 3 анализируемых группах по сравнению с таковым у лиц контрольной группы. В свою очередь, последнее явление закономерно приводило к соответствующему достоверному падению участия жировых источников у больных СД 1 в метаболизме мышечных сокращений на этапе разминки по сравнению с возросшей ролью жиров в поставке энергии у здоровых испытуемых.

Дальнейшее нарастание нагрузки после разминочного периода в контрольной группе сопровождалось качественным сдвигом в использовании метаболических субстратов, это проявлялось в том, что участие углеводов для выработки энергии в процентном отношении начинало опережать утилизацию жиров, составив на уровне 30% VO_{2max} для углеводов $57,0 \pm 15,6\%$, а для жиров $43,0 \pm 15,6\%$. На данном этапе нагрузочного тестирования у пациентов с СД 1 динамика утилизации основных питательных источников выражалась в существенном возрастании степени использования углеводных субстратов, при этом удельный вес последних в энергопродукции составил более 70% во всех анализируемых группах больных. Рубеж в 40 и 50% VO_{2max} у представителей контрольной группы преодолевался достаточно плавным повышением удельного веса углеводных источников в общей продукции энергии мышечных сокращений, при сохранении значимой роли жиров в поддержании необходимого уровня выполняемой физической нагрузки. Тогда как у пациентов с СД 1 соответствующие величины максимального кислородного

Динамика утилизации метаболических субстратов (жиры, углеводы) в условиях аэробной нагрузки у больных СД 1 и лиц контрольной группы при ВЭМ-тестировании ($M \pm \sigma$)

Группа обследуемых	Субстрат	Исходно	Разминка	30% VO_{2max}	40% VO_{2max}	50% VO_{2max}
1-я (<i>n</i> = 46)	Углеводы, %	$54,2 \pm 13,6$	$50,4 \pm 12,0$	$70,2 \pm 18,9$	$90,2 \pm 13,3$	$96,8 \pm 9,7$
	<i>p</i>	0,214	0,005*	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$	0,004*
	Жиры, %	$45,8 \pm 13,6$	$49,6 \pm 12,0$	$29,8 \pm 18,9$	$9,8 \pm 13,3$	$3,2 \pm 9,7$
	<i>p</i>	0,214	0,005*	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$	0,004*
2-я (<i>n</i> = 48)	Углеводы, %	$61,5 \pm 12,7$	$52,4 \pm 15,7$	$75,2 \pm 18,1$	$95,2 \pm 9,1$	$100,0 \pm 0,0$
	<i>p</i>	$< 0,001^*$	0,002*	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$
	Жиры, %	$38,5 \pm 12,7$	$47,6 \pm 15,7$	$24,8 \pm 18,1$	$4,8 \pm 9,1$	$0,0 \pm 0,0$
	<i>p</i>	$< 0,001^*$	0,002*	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$
3-я (<i>n</i> = 34)	Углеводы, %	$58,5 \pm 9,7$	$55,0 \pm 13,1$	$71,7 \pm 17,8$	$95,2 \pm 9,7$	$100,0 \pm 0,0$
	<i>p</i>	0,003*	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$
	Жиры, %	$41,5 \pm 9,7$	$45,0 \pm 13,1$	$28,3 \pm 17,8$	$4,8 \pm 9,7$	$0,0 \pm 0,0$
	<i>p</i>	0,003*	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$
Контрольная (<i>n</i> = 36)	Углеводы, %	$50,7 \pm 11,1$	$41,0 \pm 17,1$	$57,0 \pm 15,6$	$71,6 \pm 12,4$	$89,0 \pm 14,0$
	Жиры, %	$49,3 \pm 11,1$	$59,0 \pm 17,1$	$43,0 \pm 15,6$	$28,4 \pm 12,4$	$11,0 \pm 14,0$

Примечание. * — достоверные различия с показателями контрольной группы.

потребления характеризовались продолжающимся интенсивным ростом утилизации углеводных источников, с минимализацией роли жиров в энергетике сокращения миоцитов при достижении 40% $\text{VO}_{2\text{max}}$ от должного и полной трансформацией метаболизма мышечной деятельности на исключительную монополию использования углеводов на уровне 50% $\text{VO}_{2\text{max}}$ от должного (см. таблицу).

Полученные нами результаты наглядно демонстрируют существенную разницу в динамике утилизации основных источников энергии по мере медленного нарастания уровня нагрузки в аэробных условиях у здоровых людей и больных СД 1. Для здоровых лиц типичным оказалось преимущественное использование жиров в период разминки, с последующим постепенным переключением метаболизма на предпочтительное потребление углеводов по мере увеличения значения кислородного эквивалента мощности нагрузки. Следует отметить, что даже при достижении 50% $\text{VO}_{2\text{max}}$ от должного у значительной части (20 (55,5%)) исследуемых представителей контрольной группы не наблюдалось перехода на тотальное удовлетворение возрастающих потребностей в энергии за счет углеводных источников, а в обеспечении эффективной сократительной работы мышечного аппарата существенную роль продолжало играть окисление жирных кислот. У больных СД 1 общая характеристика утилизации основных метаболических субстратов в процессе аэробной нагрузки оказалась стереотипной и выражалась в отсутствии относительного возрастания роли жиров в энергообеспечении мышечной работы в разминочный период с последующим стремительным переключением обмена веществ на подавляющее использование углеводов в продукции энергии для сократительной деятельности миоцитов.

Представленные выше различия в характере адаптации обмена веществ в ответ на физическую нагрузку у здоровых лиц и больных СД 1 можно связать с целым рядом метаболических изменений. Известно немало причин, способных повлиять на выбор энергетического "топлива" для обеспечения мышечной деятельности, к которым относятся доступность субстратов, характер питания, интенсивность и продолжительность физических нагрузок, композиционный состав мышц, уровень тренированности, гормональный статус, активность ферментов, лимитирующих скорость обмена веществ [3, 7].

Важной чертой у здоровых лиц по сравнению с больными СД 1 при осуществлении протокола ВЭМ с медленно нарастающей мощностью нагрузки, явилась большая способность к использованию жирных кислот в качестве энергетического источника. Это снижало скорость расходования углеводных субстратов, способствуя тем самым сохранению запасов мышечного гликогена, что в свою очередь благоприятно сказывается на состоянии физической работоспособности. Повышенный уровень глюкозы крови при СД может непосредственно угнетать липолиз, а высокая концентрация лактата — снижать мобилизацию свободных жирных

кислот путем повышения их эстерификации в адипозной ткани [2, 3].

Во всех 3 группах больных СД 1 перед выполнением нагрузочного тестирования определялось существенное повышение уровня глюкозы крови и концентрации лактата по сравнению с обследуемыми контрольной группы (в 1-й группе глюкоза $8,2 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,001$), лактат $1,55 \pm 0,53$ ммоль/л ($p < 0,001$); во 2-й группе глюкоза $8,5 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,001$), лактат $1,88 \pm 0,64$ ммоль/л ($p < 0,001$); в 3-й группе глюкоза $9,6 \pm 1,1$ ммоль/л ($p < 0,001$), лактат $1,83 \pm 0,76$ ммоль/л ($p < 0,001$); в контрольной группе глюкоза $5,65 \pm 0,23$ ммоль/л, лактат $1,15 \pm 0,36$ ммоль/л).

Таким образом, представленные выше данные демонстрируют, что у лиц, страдающих СД 1, имеет место преимущественное использование в качестве энергетического источника мышечных сокращений глюкозы крови и гликогеновых запасов миоцитов даже в условиях относительно малой интенсивности нагрузки. Дело в том, что при высокой мощности выполняемой работы, закономерно обуславливающей значительную потребность в АТФ, использование углеводов как более эффективного "биологического топлива" является весьма рациональным способом продукции полезной энергии для здорового организма. Однако быстрое переключение на преимущественную утилизацию углеводных источников энергопродукции при осуществлении физической деятельности при СД вряд ли можно признать рентабельным, так как при окислении углеводов образуется большее количество углекислоты, чем при расщеплении жирных кислот, что вызывает прогрессивное повышение необходимого уровня вентиляции для ее элиминации. В связи с этим для оптимизации вентиляционных потребностей организма во время аэробной нагрузки процент утилизации жиров у здоровых лиц оказывается достоверно более высоким по сравнению с больными СД на всех уровнях кислородного потребления.

Нельзя не признать важную роль метаболизма углеводов в энергообеспечении мышечной деятельности. При выполнении высокоинтенсивных физических упражнений основная энергетическая потребность миоцитов удовлетворяется благодаря расщеплению углеводов. В условиях умеренных нагрузок, продолжающихся в течение длительного периода времени, уровень физической работоспособности лимитирован в основном доставкой к мышечным волокнам глюкозы в качестве энергетического субстрата, поэтому обеспечение углеводами и их метаболизм являются основными пунктами, определяющими выносливость мышц к физической работе [3, 7].

Тем не менее для большинства видов мышечной деятельности субмаксимальной аэробной мощности энергообеспечение сократительной способности миоцитов может осуществляться за счет смешанного окисления жиров и углеводов. Очевидно, что чем больше жиров может быть использовано в качестве энергетического источника, тем экономичнее будут расходоваться углеводные запасы и тем продолжительнее может выполняться мышечная работа [3].

Как было представлено выше, у больных СД 1 по сравнению со здоровыми лицами отмечена сниженная способность миоцитов к окислительному метабо-

лизму жиров, что закономерно приводило к ускоренной трансформации энергообеспечения сокращающихся мышечных волокон на преимущественное использование углеводов, в основном за счет расходования гликогенового депо в анаэробном гликолитическом пути продукции АТФ. Выявленная нами динамика утилизации основных питательных субстратов в процессе выполнения нагрузочного тестирования при СД 1, вероятно, во многом определяется альтерацией в первую очередь мышечного метаболизма, расстройство которого может быть связано с падением активности окислительных ферментов в миоцитах, снижением плотности митохондрий, изменением композиционного состава мышц с превалированием быстро сокращающихся гликолитических и снижением медленно сокращающихся окислительных типов волокон. Не последнюю роль в данной ситуации играет и доступность энергетических субстратов при рассматриваемой эндокринопатии, поскольку гипергликемия и повышенный уровень лактата снижают степень мобилизации жиров за счет угнетения липолиза и усиления эстерификации свободных жирных кислот в адипозной ткани [2, 3].

Выводы

1. У больных СД 1 в отличие от здоровых лиц, определяется сниженная способность миоцитов к окислительному метаболизму жиров в процессе аэробной фазы физической деятельности.

2. При СД 1, независимо от степени выраженности микроангиопатии, при малой интенсивности кислородного эквивалента мощности нагрузки

(разминочный период) отмечено отсутствие гликогенсберегающего эффекта трансформации обмена веществ на преимущественное использование жирных кислот, наблюдаемого у здоровых лиц.

3. У пациентов, страдающих СД 1, в отличие от здоровых лиц имеет место более высокий темп использования углеводных источников в энергообеспечении мышечной деятельности.

4. Расстройство метаболического ответа у больных СД 1 на аэробную фазу физической нагрузки в значительной мере определяется ускоренной кинетикой утилизации мышечного гликогена и ранним переключением кислородзависимых процессов использования углеводных субстратов на анаэробный гликолиз, что обуславливает, в конечном счете, преждевременное наступление у них анаэробного порога и существенно снижает толерантность к физической нагрузке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З. Р., Чучалин А. Г. // Бронхиальная астма / Под ред. А. Г. Чучалина. — М., 1997. — Т. 1. — С. 242—290.
2. Балаболкин М. И. Диабетология. — М., 2000. — С. 125—149.
3. Мохан Р., Глессон М., Гринхафф П. Л. Биохимия мышечной деятельности и физической тренировки: Пер. с англ. — Киев, 2001. — С. 11—62.
4. Colberg S. R., Hagber J. M., McCole S. D. et al. // J. Appl. Physiol. — 1996. — Vol. 81, N 5. — P. 2027—2033.
5. Martin I. K., Katz A., Wahren J. // Am. J. Physiol. — 1995. — Vol. 269, N 3, Pt 1. — P. E583—E590.
6. Ward S. A., Tomesko J. L., Holsclaw D. S. et al. // Am. J. Clin. Nutr. 1999. — Vol. 69, N 5. — P. 913—919.
7. Wasserman K., Hansen J. E., Darryl Y. S. et al. Principle of exercise testing and interpretation. — 3-rd. — Baltimore, 1999. — P. 1—61.

Поступила 04.07.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 615.272.4.03:616.378-008.64].015.4

К. В. Антонова¹, Л. В. Недосугова¹, М. И. Балаболкин¹, В. З. Ланкин², А. К. Тихазе², Г. Г. Коновалова²

АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРОБУКОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

¹Кафедра эндокринологии ФППОВ Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова; ²Лаборатория биохимии свободнорадикальных процессов (руководитель — проф. В. З. Ланкин) НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава РФ, Москва

Учитывая роль липоперекисей в генезе развития атеросклероза, изучали динамику содержания первичных (окисленные липопroteины низкой плотности — окси-ЛПНП) и вторичных (малоновый диальдегид — МДА) продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ЛПНП, а также активность ферментов антиоксидантной защиты у 30 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа до лечения и на фоне достижения компенсации углеводного обмена, после чего больных рандомизировали либо в группу, получавшую антиоксидант пробукол в суточной дозе 1,0 г (20 человек), либо в группу контроля (10 человек) без антиоксидантной терапии. При компенсации углеводного обмена отмечалось снижение окси-ЛПНП и МДА в ЛПНП плазмы (на 30 и 40% соответственно), а также повышение активности ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы (ГП) — в 2,2 и 1,3 раза соответственно. В группе пациентов, получавших пробукол, снизилась окисляемость ЛПНП на 77% от исходного уровня, уменьшилось содержание окси-ЛПНП и МДА в ЛПНП (на 45 и 68% соответственно), в контрольной группе подобных изменений не выявлено. На фоне пробуккола было отмечено снижение индексов НОМА-IR и ISI, что прямо коррелировало с уменьшением уровня окси-ЛПНП ($r = 0,454$, $p < 0,05$) и МДА ($r = 0,549$, $p < 0,05$) в ЛПНП плазмы. Выявлено повышение стимулированной секреции инсулина на фоне применения пробуккола, обратно коррелировавшее со снижением окси-ЛПНП ($r = -0,489$, $p < 0,01$) и МДА ($r = -0,44$, $p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что включение антиоксиданта пробуккола в комплексную терапию пациентов с СД 2-го типа не только позволяет снизить риск прогрессирования атеросклероза, но и приводит к снижению инсулинорезистентности и повышению секреторных возможностей β -клеток, что способствует улучшению гликемического контроля.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, липопroteины низкой плотности, окисленные ЛПНП, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, индекс чувствительности к инсулину, индекс высвобождения инсулина, индекс инсулинорезистентности НОМА, перекисное окисление липидов.

By taking into account the role of lipid peroxides in the development of atherosclerosis, the authors studied the time course of changes in the content of primary oxidized low-density lipoproteins (oxy-LDL) and secondary (malonic dialdehyde (MDA)) lipid peroxidation (LPO) products in LDL and the activity of antioxidative (AO) defense enzymes in 30 patients with type 2 diabetes mellitus (DM-2) before and during achieved compensation of carbohydrate metabolism, thereafter the patients were randomized to either a group receiving the antioxidant probucol in a daily dose of 1.0 g (n = 20) or a control group taking no antioxidant therapy (n = 10). With compensated carbohydrate metabolism, plasma LDL showed 30 and 40% reductions in oxy-LDL and MDA, respectively, and 2.2 and 1.3-fold increases in the activity of AO defense enzymes (superoxide dismutase and glutathione peroxidase), respectively. In the probucol group, there were a decrease in LDL oxygen demand by 77% of the baseline value and 45 and 68% reductions in the LDL levels of oxy-LDL and MDA, respectively; such changes were not revealed in the control group. With administration of probucol, there was a drop in the HOMA-IR and ISI indices, which directly correlated with the lower plasma LDL levels of oxy-LDL ($r = 0.454$; $p < 0.05$) and MDA ($r = 0.549$; $p < 0.05$). With the use of probucol, there was a rise in stimulated insulin secretion, which inversely correlated with the decreases in oxy-LDL ($r = -0.489$; $p < 0.01$) and MDA ($r = -0.44$; $p < 0.05$). The findings suggest that inclusion of the antioxidant probucol into the complex therapy for DM-2 not only reduces the risk of progressive atherosclerosis, but also results in diminished insulin resistance and increased secretory capabilities of β -cells, facilitating better glycemic control.

Key words: type 2 diabetes mellitus, low density lipoproteins, oxidized LDL, malonic dialdehyde, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, insulin sensitivity index, insulin release index, HOMA insulin resistance index, lipid peroxidation.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа — одно из наиболее распространенных заболеваний в мире, поражающее население как экономически развитых, так и развивающихся стран. Вместе с тем, по определению G. Reaven [15], СД 2-го типа — хроническое, неизлечимое, прогрессирующее заболевание, течение которого осложняется развитием специфических сосудистых осложнений, так называемых микроангиопатий, и бурным прогрессированием атеросклероза, приводящего к сердечно-сосудистой летальности больных СД 2-го типа в 4—5 раз чаще по сравнению с общей популяцией. Известно, что *in vitro* присутствие глюкозы усиливает свободнорадикальное окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [6]. Основным фактором, вызывающим атерогенную модификацию ЛПНП *in vivo*, являются альдегиды — карбонильные соединения, образующиеся при автоокислении глюкозы в условиях гипергликемии (глиоксаль, метилглиоксаль и 3-деоксиглюкозон) [14, 16]. Эти α -оксоальдегиды — чрезвычайно активные соединения, гликирующие белковые структуры, в том числе и липопротеиды, вызывая их окислительную перекисидацию [17]. Поскольку окислительная модификация ЛПНП, индуцируемая неферментным гликозилированием, резко повышает их атерогенность, т. е. способность проникать в интиму сосудов и захватываться макрофагами с образованием пенистых клеток, становится понятным существование определенной взаимосвязи между скоростью прогрессирования атеросклероза и уровнем гипергликемии при СД. Тяжесть СД 2-го типа с течением времени усугубляется не только прогрессированием микро- и макроангиопатий, но и нарастанием инсулиновой недостаточности, в результате приводящей к необходимости заместительной инсулинотерапии. По статистическим данным, ежегодно 5—10% больных СД 2-го типа нуждаются в переводе на инсулинотерапию, т. е. уже через 10—20 лет от начала болезни каждому больному СД 2-го типа необходим инсулин.

Патогенез СД 2-го типа, по современным представлениям, обусловлен двумя ключевыми нарушениями: развитием инсулинорезистентности периферических тканей-мишеней и неадекватной секрецией инсулина, необходимой для преодоления барьера инсулинорезистентности. Оба эти дефекта

взаимоусиливают друг друга: за счет компенсаторной гиперинсулинемии усугубляется инсулинорезистентность, из-за снижения чувствительности к инсулину возрастает потребность в его секреции [9]. Развивающаяся в итоге гипергликемия, вызывающая окислительный стресс за счет образующихся при автоокислении глюкозы свободных радикалов, приводит к повреждению фосфолипидного слоя плазматических мембран тканевой-мишеней и β -клеток, способствуя прогрессированию инсулинорезистентности и снижению секреторных возможностей инсулярного аппарата за счет апоптоза β -клеток. Уменьшая выраженность окислительного стресса с помощью антиоксидантной терапии, теоретически можно не только замедлить прогрессирование диабетических сосудистых осложнений и инсулиновой недостаточности, но и снизить инсулинорезистентность, способствуя тем самым лучшей компенсации углеводного обмена.

Все вышеизложенное побудило нас исследовать возможные эффекты действия синтетического фенольного антиоксиданта пробуккола, известного также как слабое гипополипидемическое средство, на чувствительность к инсулину и секреторные возможности инсулярного аппарата, сопоставив их с антиоксидантной активностью препарата.

Материалы и методы

В исследование было включено 30 пациентов (15 мужчин и 15 женщин), в течение 5,5 года — 6 лет страдающих СД 2-го типа (средний возраст $57 \pm 9,9$ года, индекс массы тела (ИМТ) $30 \pm 3,4$ кг/м²). На момент начала исследования все больные находились в состоянии декомпенсации углеводного обмена и получали пероральную сахароснижающую терапию (препараты сульфонилмочевины в виде монотерапии: глибенкламид — 15 человек и гликлазид — 15). Через 2 мес после достижения компенсации углеводного обмена все обследуемые были распределены на 2 группы методом простой последовательной рандомизации 2/1. Больные 1-й группы (20 человек) в течение 2 мес получали дополнительно к сахароснижающей терапии пробуккол в суточной дозе 1 г (по 0,5 г 2 раза в день), тогда как пациенты 2-й группы (10 человек) получали в течение того же времени только адекватную для

Таблица 1

Влияние сахароснижающей терапии (продолжительность лечения 2 мес) без включения пробуккола (контроль) и с пробукколом на содержание продуктов свободнорадикального окисления в ЛПНП плазмы крови у больных СД 2-го типа

Показатель	Контроль		Больные на пробукколе	
	исходно	через 2 мес	исходно	через 2 мес
HbA _{1c} , %	7,07 ± 0,51	8,1 ± 0,5	6,9 ± 0,2	6,9 ± 0,9
ИМТ	29,85 ± 1,03		29,16 ± 0,86	
Возраст/длительность заболевания, годы	56,3 ± 2,4/5,5 ± 0,64		55,4 ± 1,6/5,5 ± 1,0	
Лечение глибенкламидом/гликлазидом	5/5	5/5	10/10	10/10
Продолжительность лаг-фазы окисления ЛПНП, мин	16,57 ± 2,17	15,9 ± 6,19	22,91 ± 1,86	71,2 ± 19,66*
МДА в ЛПНП, нмоль на 1 мг белка	4,8 ± 1,08	7,97 ± 2,4	4,939 ± 0,78	2,076 ± 0,26**
Липопероксиды в ЛПНП, мкмоль на 1 мг белка	106,84 ± 23,69	134,8 ± 21,851	153 ± 23,72	71,8 ± 20,48**
Общий холестерин, ммоль/л	6,6 ± 0,5	6,5 ± 0,4	6,2 ± 0,4	5,5 ± 1,3*
Триглицериды	2,3 ± 0,3	2,1 ± 0,2	2,36 ± 0,2	1,96 ± 0,2
ЛПНП	5,15 ± 0,2	5,3 ± 0,4	5,12 ± 0,3	4,7 ± 0,2*

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением.

поддержания состояния компенсации сахароснижающую терапию (контроль). Клиническая характеристика групп больных представлена в табл. 1. Перед началом исследования, через 2 мес после достижения удовлетворительной компенсации углеводного обмена в соответствии с критериями European Diabetes Police Group (1998 г.) и через 2 мес после начала терапии пробукколом в крови пациентов определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), содержание первичных (липогидропероксиды) и вторичных (малоновый диальдегид — МДА) продуктов свободнорадикального окисления липидов в ЛПНП, а также активность ключевых антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) — в эритроцитах, как описано ранее [5]. Для оценки чувствительности к инсулину до начала антиоксидантной терапии и после ее курса мы использовали расчетные математические модели HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) [13] и ISI (Insulin Sensitivity Index) [12], которые, по мнению большинства исследователей, наиболее четко коррелируют с "золотым стандартом" в оценке инсулиновой чувствительности — "euglycemic clamp technique" [8].

Для оценки секреторных возможностей инсулярного аппарата применяли индекс базальной секреции инсулина — ISecr HOMA [13] и индекс высвобождения инсулина — Insulino-Genic-Index (IGI), высчитываемый по соотношению площади под кривой инсулинового ответа к площади под кривой колебаний гликемии в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) [12]. Уровень иммунореактивного инсулина определяли радиоиммунологическим анализом с помощью наборов "Иммунотек" (Венгрия). Статистическую обработку проводили на компьютере с использованием специального статистического пакета SPSS версии 9.0 (SPSS inc., США). Для определения достоверности различий между сравниваемыми группами применяли *t*-критерий Стьюдента. Достоверность динамических изменений исследуемых параметров до и после лечения определяли с помощью непараметрических методов вариационного анализа (критерий Вилкоксона). Различия считали досто-

верными при $p < 0,05$. Все средние значения в таблицах представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

При достижении субкомпенсации углеводного обмена на фоне достоверного снижения HbA_{1c} (табл. 2) у больных было выявлено достоверное уменьшение (в 1,7 раза) содержания вторичного продукта свободнорадикального окисления (МДА) в ЛПНП плазмы крови, однако содержание липопероксидов в ЛПНП снизилось незначительно, что может свидетельствовать об уменьшении скорости окислительной деструкции липопероксидов с образованием МДА, т. е. о снижении скорости окислительных процессов (см. табл. 2). Таким образом, компенсация углеводного обмена у пациентов с СД 2-го типа сопровождается очевидным снижением выраженности проявлений окислительного стресса, что подтверждает высказанные нами ранее предположения. Косвенным доказательством справедливости такого заключения является также увеличение активности ключевых антиоксидантных ферментов (СОД и ГП) в эритроцитах, поскольку известно, что накопление активных форм кислорода и продуктов свободнорадикального окисления может вызвать ингибирование этих ферментов [1, 3]. Следовательно, полученные ре-

Таблица 2

Влияние компенсации углеводного обмена на активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах и содержание первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления в ЛПНП плазмы крови у больных СД 2-го типа ($M \pm m$)

Показатель	Декомпенсация ($n = 30$)	Компенсация ($n = 30$)
HbA _{1c} , %	8,1 ± 1,8	7,1 ± 0,9**
Липогидропероксиды в ЛПНП, мкмоль на 1 мг белка	199 ± 19,5	180 ± 44,9
МДА в ЛПНП, нмоль на 1 мг белка	9,0 ± 5,22	5,3 ± 3,26*
СОД, ед. на 1 г Нб	4288 ± 886	9480 ± 1512**
ГП, ед. на 1 г Нб	4,1 ± 0,94	5,4 ± 1,81**

Примечание. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением.

Таблица 3

Динамика показателей окислительного стресса, индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) и чувствительности к инсулину (ISI) на фоне терапии пробуколом

Показатель	Исходно (n = 30)	Больные на пробуколе (n = 20)	Контроль
HbA _{1c} , %	7,1 ± 0,18	6,9 ± 0,9	8,1 ± 0,5
Липопероксиды в ЛПНП плазмы крови, мкмоль на 1 мг белка	138 ± 16,6	75 ± 21,4 <i>p</i> < 0,05	135 ± 27,8
МДА в ЛПНП плазмы крови, нмоль на 1 мг белка	5,0 ± 0,58	2,1 ± 0,24 <i>p</i> < 0,001	8,8 ± 2,50
HOMA-IR	8,2 ± 1,3	6,4 ± 1,2 <i>p</i> < 0,01	7,9 ± 1,45
ISI	33,96 ± 5,99	41,8 ± 7,5 <i>p</i> < 0,05	—

зультаты убедительно доказывают роль компенсации углеводного обмена в снижении не только уровня конечных продуктов неферментного гликозилирования, но и основных параметров свободнорадикального окисления, характеризующих выраженность окислительного стресса.

По нашим данным, терапия больных СД 2-го типа пробуколом в дозе 1 г/сут в течение 2 мес сопровождалась достоверным (*p* < 0,05) снижением содержания общего холестерина и холестерина ЛПНП (на 10,7 и 8,1% соответственно), что согласуется с результатами исследований о слабом гиполипидемическом действии высоких доз пробуккола [2, 3], модифицирующего липопротеины высокой плотности таким образом, что их способность к элиминации холестерина и поглощению его гепатоцитами возрастает [11, 18]. При этом достоверных изменений уровня HbA_{1c} у наших больных не отмечено, что свидетельствует о стабильной компенсации углеводного обмена (см. табл. 1). Поскольку пробукол проявляет свойства активного антиоксиданта в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [2, 3], неудивительно, что продолжительность лаг-фазы Cu²⁺-индуцируемого свободнорадикального окисления ЛПНП, изолированных из плазмы крови больных СД 2-го типа, получавших в течение 2 мес пробукол в дозе 1 г/сут, возросла более чем в 3 раза (см. табл. 1). Одновременно в тех же ЛПНП обнаружено достоверное снижение исходного уровня как первичных (в 2,3 раза), так и вторичных (в 2,1 раза) продуктов свободнорадикального окисления по сравнению с исходным уровнем (до терапии пробуколом), тогда как у больных, получавших в течение 2 мес только сахароснижающую терапию, достоверного изменения этих показателей не отмечено (см. табл. 1). Таким образом, включение синтетического антиоксиданта пробуккола в комплексную терапию больных СД 2-го типа способствовало существенному снижению проявлений окислительного стресса и позволило стабилизировать состояние компенсации углеводного обмена без изменения доз используемых сахароснижающих препаратов (см. табл. 1), тогда как в контрольной группе отмечена тенденция к ухудшению гликемического контроля, хотя исходно ни по степени ком-

пенсации углеводного обмена, ни по характеру сахароснижающей терапии больные сравниваемых групп не различались (см. табл. 1).

В группе пациентов, получавших пробукол в течение 2 мес после достижения адекватного гликемического контроля, мы не отметили достоверного снижения HbA_{1c} (табл. 3). Тем не менее при проведении 2-месячного курса терапии пробуколом было достигнуто достоверное (*p* < 0,01) снижение индекса HOMA-IR и соответствующее повышение индекса ISI (см. табл. 3). В контрольной группе пациентов, не получавших пробукол, таких изменений не выявлено. Значимое снижение инсулинорезистентности прямо коррелировало со снижением уровня липопероксидов — *r* = 0,454 (*p* < 0,05) и МДА — *r* = 0,549 (*p* < 0,05) в ЛПНП плазмы крови пациентов, что, по нашему мнению, косвенно свидетельствует о влиянии фенольного антиоксиданта пробуккола на чувствительность к инсулину. Во всяком случае, обнаруженная нами прямая корреляция между снижением проявлений окислительного стресса и индексом инсулинорезистентности на фоне применения пробуккола подтверждает роль окислительного стресса в развитии инсулинорезистентности и возможность ее коррекции с помощью антиоксидантной терапии.

Мы провели оценку секреторных возможностей инсулярного аппарата в группе пациентов, получавших пробукол, до лечения пробуколом и после 2-месячного курса приема препарата на фоне проведения ОГТТ с определением амплитуды инсулинового ответа на углеводную нагрузку и расчетом индекса высвобождения инсулина (IGI), определяемого по отношению площади под кривой инсулиновой секреции (AUC_{инс}) к площади под кривой колебаний гликемии (AUC_{глюк}) в ходе ОГТТ, а также оценивая индекс базальной секреции инсулина по HOMA (ISecr HOMA).

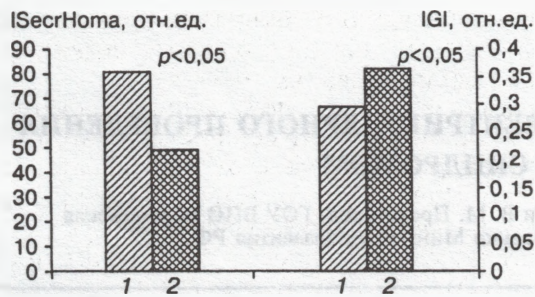
Как видно из табл. 4 и на рисунке, после курса пробуккола было достигнуто достоверное снижение базального уровня ИРИ, что согласуется с полученными нами данными о снижении индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR). В то же время в ответ на углеводную нагрузку мы получили достоверно более высокий уровень стимулированной секреции инсулина на пике всасывания глюкозы через 1 ч. При этом достоверно возрос и индекс высвобождения инсулина, что свидетельствует о повышении секреторных возможностей инсулярного

Таблица 4

Динамика инсулинового ответа на углеводную нагрузку до и после приема пробуккола у пациентов с СД 2-го типа

Показатель	Исходно (до приема пробуккола)	Через 2 мес приема пробуккола
ИРИ ₀ , МЕ/мл	18,7 ± 2,3	15,2 ± 1,7*
ИРИ ₁ ч, МЕ/мл	74,8 ± 5,3	91,9 ± 3,5*
ИРИ ₂ ч, МЕ/мл	69,3 ± 4,8	82,3 ± 3,2*
ISecr Index (HOMA)	80,7 ± 10,3	48,9 ± 5,5*
AUC _{инс} /AUC _{глюк}	0,301 ± 0,043	0,368 ± 0,049*

Примечание. * — *p* < 0,05 по сравнению с исходными значениями.



Изменение индекса базальной секреции инсулина (ISecr HOMA) и индекса IGI на фоне терапии пробуколом.

1 — до лечения; 2 — после лечения.

аппарата на фоне применения фенольного антиоксиданта пробукола. При сопоставлении этих результатов с уровнем липоперекисей и МДА в ЛПНП плазмы наших пациентов до и после терапии пробуколом мы получили обратную корреляцию — $r_{\text{ЛПНП/дири}} = -0,489$ ($p < 0,01$) и $r_{\text{МДА/дири}} = -0,44$ ($p < 0,05$) — между выраженностью окислительного стресса и секреторными возможностями инсулярного аппарата соответственно, что, на наш взгляд, свидетельствует о положительном влиянии пробукола на сохранение остаточной секреции инсулина у пациентов с СД 2-го типа. Ряд авторов отмечают улучшение секреторных возможностей инсулярного аппарата у крыс с диабетом, связанное со снижением проявлений окислительного стресса на фоне применения пробукола [10], а другими исследователями выявлено превентивное влияние пробукола на развитие аллоксанового диабета у крыс, сопровождавшееся повышением активности антиоксидантных ферментов [4]. Таким образом, полученные нами результаты, свидетельствующие о повышении секреторных возможностей инсулярного аппарата на фоне применения пробукола, совпадают с клинико-экспериментальными данными о снижении токсического действия свободных радикалов на функциональную активность β -клеток при применении этого антиоксиданта. В пользу такого заключения свидетельствуют данные М. Спор и соавт. [7] о токсическом действии липопероксидов на β -клетки и протективном эффекте пробукола на индуцированный ими апоптоз β -клеток.

Выводы

1. Включение пробукола в комплексную терапию СД 2-го типа позволяет снизить активность

процессов свободнорадикального окисления по уровню первичных (липоперексиды) и вторичных (МДА) продуктов ПОЛ в ЛПНП плазмы крови.

2. При применении пробукола в комплексной терапии СД 2-го типа возможна стабилизация гликемического контроля без изменения дозы базовой сахароснижающей терапии.

3. Включение пробукола в комплексную терапию СД 2-го типа сопровождается снижением инсулинорезистентности, прямо коррелирующим со снижением проявлений окислительного стресса.

4. Включение пробукола в комплексную терапию СД 2-го типа сопровождается повышением секреторных возможностей инсулярного аппарата, обратно коррелирующим со снижением продуктов свободнорадикального окисления в ЛПНП плазмы крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологические аспекты. — М., 2001.
2. Ланкин В. З., Лупанов В. П., Лякишев А. А., Ревенко В. М. // Кардиология. — 1991. — Т. 31, № 6. — С. 87–90.
3. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. // Кардиология. — 2000. — Т. 40, № 7. — С. 48–61.
4. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: Пособие для врачей. — М., 2001.
5. Недосугова Л. В., Ланкин В. З., Балаболкин М. И. и др. // Бюл. экспер. биол. — 2003. — № 8. — С. 152–155.
6. Bucala R., Makita Z., Koschinsky T. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 6434–6438.
7. Cnop M., Hannaet J., Gruppings A., Pipeleers D. // Endocrinology. — 2002. — Vol. 143, N 9. — P. 3449.
8. DeFronzo R. A., Tobin J. D., Andres R. // Am. J. Physiol. — 1979. — Vol. 237. — P. 214–223.
9. DeFronzo R. A. // Diabet. Rev. — 1997. — Vol. 5. — P. 177–269.
10. Gorogawa S., Kajimoto Y., Umayahara Y. et al. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2002. — Vol. 57. — P. 1–10.
11. Hong S. C., Zhao S. P., Wu Z. H. // Int. J. Cardiol. — 2007. — Vol. 115, N 1. — P. 29–35.
12. Matsuda A., DeFronzo R. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1462–1470.
13. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
14. Phillips S., Thornalley P. // Eur. J. Biochem. — 1993. — Vol. 212. — P. 104–105.
15. Reaven G. M. // Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text / Eds D. Le Roith et al. — Philadelphia, 2000. — P. 604–615.
16. Richard J. P. // Biochem. Soc. Trans. — 1993. — Vol. 21. — P. 549–553.
17. Ruggiero D., Lecomte M., Rellier N. et al. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — Suppl. 1. — P. 310.
18. Zimetbaum P., Eder H., Frishman W. // J. Clin. Pharmacol. — 1990. — Vol. 30. — P. 3–9.

Поступила 25.10.07

© В. М. ПРОВОТОРОВ, М. Л. ГЛУХОВСКИЙ, 2008

УДК 616-008.9-06:616.1-008.11-07

В. М. Провоторов, М. Л. Глуховский

О ФЕНОМЕНЕ ДИСКРЕТНОГО АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО ПРОВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Кафедра факультетской терапии (зав. — проф. терапии В. М. Провоторов) ГОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко Минздравсоцразвития РФ

Цель исследования — изучение электрофизиологических особенностей феномена полифасцикулярного атриовентрикулярного (АВ) соединения у пациентов, страдающих метаболическим синдромом (МС). Обследованы 62 больных, у которых в ходе чреспищеводного электрофизиологического исследования выявлялся феномен разрыва кривой АВ-проведения и/или удалось воспроизвести пароксизмальную реципрокную атриовентрикулярную узловую тахикардию (ПРАВУТ). Из них 28 соответствовали критериям МС NCEP ATP III (1-я группа), 34 не имели признаков МС (2-я группа). В 1-й группе отмечено сокращение эффективного рефракторного периода β -пути ($300,3 \pm 14,0$ мс против $310,6 \pm 16,3$ мс, $p = 0,01$), уменьшение величины разрыва кривой ($88,9 \pm 9,1$ мс против $95,6 \pm 12,6$ мс, $p = 0,02$) и в половине случаев отсутствие разрыва. ПРАВУТ у данного контингента воспроизводилась атипично, характеризовалась большей устойчивостью и частотой, частым рецидивированием и трансформацией в мерцание предсердий. Указанные находки обусловлены прямым влиянием МС на состояние АВ-соединения.

Ключевые слова: метаболический синдром, пароксизмальная реципрокная атриовентрикулярная узловая тахикардия.

The aim of the study was to investigate the electrophysiological features of polyfascicular atrioventricular (AV) conduction in patients with metabolic syndrome (MS). Sixty-two patients in whom an AV-curve jump was revealed and/or AO nodal reentrant tachycardia (AONRT) could be induced during a transesophageal electrophysiological study. Of them 28 patients met the NCEP ATP criteria for MS (Group 1); 34 had no signs of MS (Group 2). Group 1 showed reductions in the effective refractory period of the β -pathway (300.3 ± 14.0 msec versus 310.6 ± 16.3 msec; $p = 0.01$) and in the curve jump (88.9 ± 9.1 msec versus 95.6 ± 12.6 msec; $p = 0.02$); there was no curve jump in half the cases. In this group of patients, AONRT was induced in the atypical fashion, it was more sustained and frequent showed frequent relapses and transformation to atrial fibrillation. The findings are attributable to the direct influence of MS on the state of AO conduction.

Key words: metabolic syndrome, atrioventricular nodal reentrant tachycardia.

Метаболический синдром (МС) характеризуется формированием изменений во внутренних органах, опосредованных такими явлениями, как инсулинорезистентность, нарушение секреции адипоцитокинов и медиаторов воспаления, оксидативный стресс, дисбаланс системы клеточных протеинов PPAR. Имеются данные о наличии при МС изменений в эндотелии, системе тромбообразования, печени, почках, головном мозге, яичниках, костной ткани и прочих [7]. Сообщается о существовании при этом заболевании самостоятельной патологии сердца, не опосредованной ишемической болезнью сердца (ИБС) или артериальной гипертензией. Указывается на наличие электрофизиологических аномалий при МС, таких как расстройства реполяризации, удлинение интервала QT, дисперсия рефрактерности миокарда предсердий, склонность к их мерцанию, дисфункция синусового узла [2, 3, 5, 6, 9, 10, 12]. Сведения о состоянии атриовентрикулярного (АВ) проведения у пациентов с МС отрывочны [2].

Цель исследования — изучение электрофизиологических особенностей феномена полифасцикулярного АВ-соединения (ПФАВС) у пациентов, страдающих МС.

Материалы и методы

В одномоментное исследование включали больных старше 15 лет, имевших признаки ПФАВС. Критериями включения считали наличие разрыва кривой АВ-проведения и/или воспроизведение пароксизмальной реципрокной атриовентрикуляр-

ной узловой тахикардии (ПРАВУТ) в ходе электрокардиостимуляции (ЭКС) [4, 11].

Чреспищеводную ЭКС осуществляли с помощью универсального стимулятора "Кордэлектрон" (Каунас, Литва) с диапазоном частот 40—800 имп/мин, использовали 9-полюсные зонды-электроды ПЭДМ-9 (Россия). Регистрацию ЭКГ производили на 3-канальном электрокардиографе "Fukuda Den-shi Cardimax FX-326H" (Токио, Япония), в отведениях с наиболее высоковольтным зубцом R (как правило, I, II и III), скорость записи 50 мм/с, вольтаж 10 мм/мВ. Придерживались стандартного протокола тестирования [4, 11], предусматривавшего построение кривой АВ-проведения с определением эффективных рефрактерных периодов (ЭРП) α - и β -путей, минимального и максимального интервала St₂R₂, зоны тахикардии, а также точки Венкебаха. Оценивали характеристики воспроизведенной ПРАВУТ: длительность цикла тахикардии, интервал RP, чувствительность к вагусным маневрам и введению аденозина (аденозина трифосфат фирмы "Львовдиалек" (Львов), 1% раствор в ампулах по 1 мл). ПРАВУТ считали устойчивой при существовании пароксизма более 30 с.

При выявлении МС руководствовались системой критериев NCEP ATP III [7], МС диагностировали при наличии 3 из перечисленных факторов:

- объем талии (ОТ) более 101,6 см у мужчин и более 88,9 см у женщин;
- уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ниже 1,03 ммоль/л у мужчин, ниже 1,29 ммоль/л у женщин;
- уровень триглицеридов (ТГ) выше 1,69 ммоль/л;

— повышение артериального давления (АД): систолическое (САД) > 130 мм рт. ст. или диастолическое (ДАД) > 85 мм рт. ст.;

— уровень гликемии натощак выше 6,11 ммоль/л.

Из исследования исключали больных, имевших ИБС и/или сахарный диабет (СД) любого типа. Для диагностики ИБС у 44 человек выполнена велоэргометрия (велоэргометрическая установка Sesa фирмы "Vogel & Halke", электрокардиограф Cardiette Daedalus 346), у 18 ишемический тест осуществлен в рамках чреспищеводной ЭКС на вышеуказанном оборудовании. Результаты процедур трактовали согласно рекомендациям ВНОК 2004 [1]. Для диагностики СД использовали критерии 2003 г. [8]: уровень глюкозы плазмы натощак 7,0 ммоль/л и выше, либо содержание глюкозы плазмы 11,1 ммоль/л и выше в пероральном глюкозотолерантном тесте, обязательным считали повторное получение патологических результатов на следующий день.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета Statistica 6.0 ("StatSoft, Inc."). Для сравнения средних величин независимых выборок использовали U-тест Манна—Уитни. Оценку связи между категоризированными переменными проводили с помощью точного критерия Фишера. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$). Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Согласно протоколу в исследование включили 62 больных в возрасте от 22 до 65 лет (в среднем $41,3 \pm 8,3$ года). Из них 28 соответствовали критериям МС (1-я группа), у 34 такового не было (2-я группа).

Сравнили электрофизиологическую картину ПФАВС у пациентов 1-й и 2-й групп (табл. 1). Наличие МС ассоциировалось с увеличением скорости проведения по β -пути, сокращением его антеградного ЭРП, а также уменьшением величины разрыва кривой АВ-проведения и общим снижением частоты дискретного типа у данного контингента. Электрофизиологические характеристики α -пути мало зависели от существования МС.

Проанализировали характеристики ПРАВУТ у пациентов, включенных в исследование (табл. 2). На фоне МС аритмия имела ряд неблагоприятных признаков. Так, устойчивая ПРАВУТ встречалась в

Таблица 1

Электрофизиологическая картина ПФАВС у обследованных больных

Показатель	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 34)	p
Дискретный тип АВ-проведения	15 (53,6%)	27 (79,4%)	0,03
Величина разрыва кривой, мс	$88,9 \pm 9,1$	$95,6 \pm 12,6$	0,02
Минимальный $St_R \beta$, мс	$157,9 \pm 25,8$	$169,6 \pm 22,4$	0,06
Максимальный $St_R \beta$, мс	$293,1 \pm 20,0$	$282,3 \pm 17,3$	0,03
ЭРП β , мс	$300,3 \pm 14,0$	$310,6 \pm 16,3$	0,01
Максимальный $St_R \alpha$, мс	$438,9 \pm 31,1$	$447,1 \pm 21,9$	0,23
ЭРП α , мс	$241,1 \pm 22,8$	$246,7 \pm 18,1$	0,28

Таблица 2

Характеристики ПРАВУТ у пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 34)	p
Устойчивая ПРАВУТ	17 (60,7%)	12 (35,3%)	0,04
Неустойчивая ПРАВУТ	4 (14,3%)	5 (14,7%)	0,63
Цикл ПРАВУТ, мс	$339,3 \pm 10,2$	$345,9 \pm 11,6$	0,02
Чувствительность к вагусным приемам	1 (3,6%)	7 (20,6%)	0,05
Спонтанный рецидив ПРАВУТ	3 (10,7%)	0	0,09
Трансформация в мерцание предсердий	2 (7,1%)	0	0,20
ПРАВУТ с непрерывной АВ-кривой	12 (42,9%)	3 (8,8%)	0,002
Зона тахикардии, мс	$33,8 \pm 22,7$	$56,5 \pm 26,9$	0,008

1-й группе в 2 раза чаще, чем во 2-й, имела большую частоту и меньшую чувствительность к вагусным приемам. Отмечена также тенденция к спонтанному ее рецидивированию и к трансформации в мерцание предсердий в ходе электрофизиологического исследования. В то же время неустойчивая ПРАВУТ встречалась в обеих группах с одинаковой вероятностью. Свообразными электрофизиологическими особенностями явились частое воспроизведение аритмии на фоне непрерывной кривой АВ-проведения и существенно меньшая зона тахикардии у контингента, страдающего МС.

Использовали метод множественной регрессии для оценки связи между компонентами МС и существованием устойчивой ПРАВУТ. В качестве независимых переменных принимали ОТ, ХС ЛПВП, ТГ, САД, ДАД, гликемию натощак (ГН), пол (0 — мужской, 1 — женский) и возраст (В). Наличие ПРАВУТ характеризовали качественно: 0 — отсутствует, 1 — имеется. Полученное уравнение имело следующий вид ($R_2 = 0,82$, $p = 0,00001$):

$$\text{ПРАВУТ} = 0,63 \cdot \text{ОТ} + 0,39 \cdot \text{ХС ЛПВП} - 0,23 \cdot \text{ТГ} - 0,06 \cdot \text{САД} + 0,35 \cdot \text{ДАД} - 0,06 \cdot \text{ГН} - 0,10 \cdot \text{пол} - 0,04 \cdot \text{В} + 11,0.$$

Как видно, ОТ, уровень ХС ЛПВП и диастолическое АД имели наибольшее значение в предсказании устойчивой ПРАВУТ (для регрессионных коэффициентов $p < 0,05$).

В литературе обсуждаются проблемы электрофизиологии двойственного АВ-соединения у различных контингентов [11]. В нашем исследовании обнаружены существенные особенности феномена ПФАВС у пациентов с МС. Так, отмечено уменьшение ЭРП быстрого пути и увеличение базовой скорости проведения по нему. Указанные факты объясняются, возможно, активацией симпатической нервной системы, типичной для МС [7]. Характерной чертой ПФАВС на фоне МС явились сокращение разрыва кривой АВ-проведения и высокая распространенность непрерывного типа (почти у половины больных). По всей видимости, выравнивание скоростей распространения возбуждения по α - и β -пути также опосредовано укорочением ЭРП последнего с соответствующим удлинением правой части кривой. Данный феномен затрудняет

своевременную диагностику ПФАВС у пациентов с МС.

Своеобразной была картина ПРАВУТ на фоне МС. Так, у больных с МС аритмия почти в 2 раза чаще была устойчивой, имела меньший цикл и меньшую чувствительность к вагусным приемам. Отмечена тенденция к ее рецидивированию в ходе электрофизиологического исследования и трансформации в мерцание предсердий. ПРАВУТ часто воспроизводилась без разрыва кривой АВ-проведения и имела небольшую зону. Оказался статистически значимый вклад ряда факторов МС (ОТ, уровень ХС ЛПВП, диастолическое АД) в предсказание устойчивой ПРАВУТ. Указанные находки, на наш взгляд, детерминированы существованием МС у данной категории больных.

Выводы

1. МС оказывает влияние на функцию АВ-соединения.

2. У пациентов с диссоциацией АВ-узла на α - и β -пути на фоне МС отмечаются сокращение разрыва кривой АВ-проведения и частое его отсутствие.

3. ПРАВУТ на фоне МС воспроизводится атипично и склонна к устойчивости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскуляр. тер. и профилактика. — 2004. — № 4, прил. 1. — С. 7–12.
2. Кипшидзе Н. Н., Кацитадзе Г. А., Хосрошвили Л. Б. // Мед. новости Грузии. — 2005. — Т. 119, № 2. — С. 9–13.
3. Тарловский А. К., Соболев А. А., Сапожникова И. Е., Тарловская Е. И. // Вестн. аритмол. — 2002. — Т. 24, № 1. — С. 22–27.
4. Чирейкин Л. В., Шубик Ю. Л., Медведев М. М. Чреспищеводная электрокардиография и электрокардиостимуляция. — СПб., 1999.
5. Чубриева С. Ю., Беляков Н. А., Великанова Л. И. // Вестн. аритмол. — 2000. — Т. 16, № 1. — С. 15–19.
6. Chiu H. C., Kovacs A., Blanton R. M. et al. // Circ. Res. — 2005. — Vol. 96, N 2. — P. 225–233.
7. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // J. A. M. A. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486–2497.
8. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 3160–3167.
9. Kannel W. B., Wolf P. A., Benjamin E. J., Levy D. // Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 82, N 8A. — P. 2N–9N.
10. Korantzopoulos P., Kokkoris S., Papaioannides D. // Cardiology. — 2005. — Vol. 104, N 3. — P. 148–149.
11. Mazgalev T. N., Zhang Y. // Minerva Cardioangiol. — 2003. — Vol. 51. — P. 1–14.
12. Nakanishi N., Kashiwakura Y., Nishina K. et al. Metabolic syndrome and risk of isolated ST-T.

Поступила 08.08.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.441-008.1-053.2-07:616.154:577.175.324

А. В. Кияев¹, Л. И. Савельев², Л. Ю. Герасимова¹, Н. П. Королева¹, С. Н. Боярский¹, С. В. Цвиренко²

РЕФЕРЕНТНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СУБКЛИНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОДРОСТКОВ В РЕГИОНЕ ЛЕГКОГО ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА

¹Областная детская клиническая больница № 1 (главный врач — канд. мед. наук С. Н. Боярский); ²Кафедра клинической лабораторной и микробиологической диагностики (зав. — проф. С. В. Цвиренко) ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, Екатеринбург

Целью настоящего исследования явились определение референтных значений тиреотропного гормона (ТТГ) в репрезентативной выборке здоровых подростков, а также установление распространенности субклинических нарушений функции щитовидной железы (ЩЗ) в регионе йодного дефицита (медиана йодурии — 53 мкг/л). Проведено комплексное обследование, включающее УЗИ ЩЗ, определение уровня ТТГ и аутоантител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), 1179 детей (637 девочек и 542 мальчиков) в возрасте 13–16 лет в 23 населенных пунктах Свердловской области. С учетом критериев, рекомендованных для определения референтных интервалов тиреоидных гормонов, была сформирована выборка из 561 подростка (271 мальчик и 290 девочек). Верхний предел ТТГ для мальчиков составил 5,2 мМЕ/л, для девочек — 4,7 мМЕ/л. Таким образом, установленные референтные значения ТТГ свидетельствуют о нецелесообразности снижения его верхнего предела в существующих условиях недостаточного потребления йода, распространенность субклинического гипотиреоза у подростков превалирует над частотой субклинического тиреотоксикоза.

Ключевые слова: тиреотропный гормон, референтные интервалы, распространенность, дети, йодный дефицит.

The present study was undertaken to determine the reference values of thyroid-stimulating hormone (TSH) in a representative sample of healthy adolescents and to establish the prevalence of subclinical thyroid dysfunction in a mild iodine-deficiency area (median ioduria 53 µg/l). An integrated study, involving thyroid ultrasonography, determination of TSH and thyroid peroxidase Ab, was conducted in 1179 children (637 girls and 542 boys) aged 13–16 years in 23 localities of the Sverdlovsk Region. By taking into account the criteria recommended for the determination of the reference ranges of thyroid hormones, the authors formed a sample of 561 adolescents (271 boys and 290 females). The upper TSH range was 5.2 and 4.7 mIU/l for boys and girls, respectively. The established reference values of TSH show it inexpedient to reduce its upper range under the existing conditions of inadequate iodine intake, the prevalence of subclinical hypothyroidism in adolescents prevails over the incidence of subclinical thyrotoxicosis.

Key words: thyroid hormone, reference ranges, prevalence, children, iodine deficiency.

Тиреоидные гормоны играют важную роль в нормальном функционировании всех систем организма, особенно ЦНС. Хорошо известно, что их явные недостаточность или избыток, развивающиеся на фоне врожденных пороков развития щитовидной железы (ЩЖ) или в исходе какого-либо патологического процесса, приводят к неблагоприятным последствиям в любом возрастном периоде, а потому требуют незамедлительного лечения.

Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) является наиболее надежным тестом в диагностике нарушений функции ЩЖ [12]. Высокая чувствительность теста [15] предопределяет его широкое использование в клинической практике. Для клиницистов крайне важно иметь достоверную информацию о точных референтных диапазонах уровня ТТГ, особенно его верхнего предела, которые являются ключевым моментом в определении последующей терапевтической тактики.

В последние годы проведен ряд крупных эпидемиологических исследований, доказавших, что субклинические нарушения функции ЩЖ у взрослых пациентов — потенциальные факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой, нервной и костной систем [5, 7, 8]. Эти данные послужили стимулом к дискуссии о снижении верхнего предела нормальных значений ТТГ до 2,5–3,0 мМЕ/л и появлению в отечественной научной литературе термина "минимальная тиреоидная недостаточность". Между тем, вышеуказанные тенденции, равно как и референтные интервалы ТТГ, разработанные при обследовании взрослого населения йодобеспеченных территорий, по умолчанию экстраполируются на детей, на основании чего зачастую принимаются недостаточно обоснованные клинические решения.

Вместе с тем, количество публикаций, посвященных определению референтных интервалов (РИ) ТТГ у детей и подростков, довольно ограничено, а имеющиеся данные получены в основном на пациентах из госпитальных выборок [6, 14, 18] или являются фрагментами исследований, проводимых среди взрослых [8]. Кроме того, нам не встретилось ни одной педиатрической работы, выполненной в соответствии с требованиями Национальной академии клинической биохимии США (НАСВ) относительно референтных выборок [3]. Определение референтных значений для тиреоидных гормонов, в том числе и ТТГ, рекомендуется в группе здоровых клинически эутиреоидных добровольцев без пальпируемого или видимого зоба и антитиреоидных антител (аутоантител к тиреопероксидазе — АТ-ТПО или тиреоглобулину — АТ-ТГ), с неотягощенным персональным или семейным анамнезом по нарушениям функции ЩЖ, а также не принимающих препараты, содержащие эстрогены. Необходимо отметить, что в ряде исследований доказано, что прием эстрогенсодержащих препаратов может влиять только на уровень общих трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), но не ТТГ [8, 11]. Кроме указанных рекомендаций НАСВ, буквально в последние годы появились публикации, свидетельствующие о более предпочтительном формировании референтных выборок с использо-

ванием УЗИ ЩЖ, которое позволяет как точно определить размеры органа, так и исключить возможную патологию [10, 11].

Сведения о распространенности функциональных расстройств ЩЖ у детей и подростков немногочисленны [2, 9, 16]. К тому же нам удалось найти всего одно исследование, в котором изучалась взаимосвязь между субклиническими нарушениями ЩЖ и когнитивной функцией у подростков [16]. Авторами установлено, что наличие субклинического гипотиреоза (СГ) было ассоциировано с лучшими показателями в некоторых сферах когнитивной деятельности, чем при эутиреозе и субклиническом тиреотоксикозе (СТ), а СТ является потенциальным фактором риска когнитивных нарушений у подростков. Более того, в доступной литературе отсутствуют проспективные исследования, доказывающие отрицательное влияние субклинических нарушений функции ЩЖ на детский организм.

Цель настоящего исследования — определение референтных значений ТТГ в репрезентативной выборке здоровых подростков, а также установление распространенности субклинических нарушений функции ЩЖ в йоддефицитном регионе.

Материалы и методы

Настоящая публикация является фрагментом эпидемиологического исследования по изучению распространенности заболеваний ЩЖ у детей и подростков, осуществленного при финансовой поддержке Правительства Свердловской области.

В период с февраля по декабрь 2006 г. проведено комплексное обследование 1179 детей (637 девочек, 542 мальчиков) в возрасте 13–16 лет в 23 населенных пунктах Свердловской области. В каждом населенном пункте выбиралась одна школа, в которой планировалось обследование 50 подростков. На предварительном этапе рассылались анкеты, в которых фиксировались паспортные и антропометрические данные детей. Обязательным условием включения в исследование являлось подписание информированного согласия на забор крови и проведение УЗИ.

У всех подростков проводили УЗИ ЩЖ, а также осуществляли забор крови с 8 до 11 ч для определения ТТГ (РИ 0,4–4,5 мМЕ/л) и АТ-ТПО (РИ 0–12 мМЕ/л) в сыворотке крови (иммунохимический анализатор AxSYM®, "Abbott Diagnostic Division", США). После забора крови проводили ее центрифугирование с последующим замораживанием и хранением сыворотки при -20°C до последующего тестирования. Свободный T_4 (РИ 9,14–23,8 пмоль/л) определялся только в случае выявления уровня ТТГ, выходящего за пределы РИ. УЗИ ЩЖ выполнял один оператор с помощью портативного сканера ("FUCUDA-750XT", Япония) линейным датчиком 7,5–10 МГц. Определяли размеры и объем ЩЖ (Brunn, 1981), оценивали ее эхогенность и структуру. Объем ЩЖ сравнивали с нормативами, рассчитанными относительно площади поверхности тела обследуемого ребенка в зависимости от пола [17].

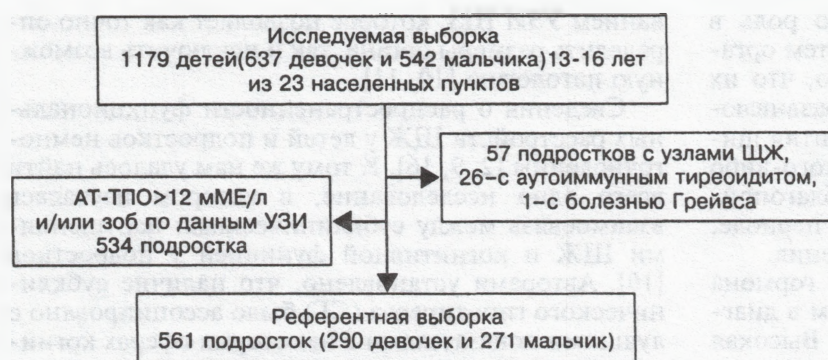


Рис. 1. Этапы формирования референтной выборки.

Дизайн исследования

В результате комплексного обследования детей была диагностирована различная патология ЩЖ. В регионе была установлена легкая степень йодной недостаточности (медиана йодурии у детей 7—8 лет 53 мкг/л), о чем мы сообщали ранее [1]. Учитывая указанные выше критерии NСAВ [3], была сформирована выборка из 561 подростка (271 мальчик и 290 девочек; рис. 1). Из 1179 детей в возрасте 13—16 лет были исключены пациенты с узлами более 5 мм; с изменениями структуры, снижением эхогенности и диффузным зобом по данным УЗИ; а также уровнем АТ-ТПО > 12 мМЕ/л. Получившийся объем выборки соответствует рекомендациям IFCC [13], предписывающей включение как минимум 120 пациентов для адекватного определения референтных диапазонов.

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Проверку на нормальность распределения количественных показателей в группах проводили по критериям Колмогорова—Смирнова ($p < 0,01$). Для описания количественных признаков в исследуемых группах вычисляли медиану (Median — Me), процентиля ($P_{2,5}$ и $P_{97,5}$ — для ТТГ и АТ-ТПО, P_3 и P_{97} — для объема ЩЖ). Для сравнения двух групп по выраженности количественных признаков применяли критерии Манна—Уитни (Т). Для статистического анализа различия двух групп по распределению качественных признаков использовали точный критерий Фишера (таблицы 2×2) и критерий хи-квадрат (χ^2). Для оценки зависимости между количественными признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). В процессе анализа вывод о статистической значимости делали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В референтной выборке верхний предел уровня ТТГ превысил верхний предел, рекомендованный для взрослых (4,5 мМЕ/л), и составил 4,7 мМЕ/л (см. таблицу). Показатели ТТГ были достоверно выше среди лиц мужского пола ($T = 35190$, $p = 0,032$; рис. 2), поэтому для изучения распространенности СГ мы использовали различные РИ ($P_{97,5}$) для мальчиков (5,2 мМЕ/л) и девочек (4,7 мМЕ/л).

У 26 (4,1%) девочек и 14 (2,6%) мальчиков уровень ТТГ превышал установленные РИ. Из них у 3 девочек ТТГ был выше 10,0 мМЕ/л, а манифестный гипотиреоз диагностирован только в 1 (0,1%) случае. Распространенность СГ составила 3,3% (39 из 1179) и не различалась между мальчиками и девочками ($\chi^2 = 2,01$, $p = 0,156$). В этой группе детей уровень АТ-ТПО позитивно коррелировал только с тиреоидным объемом ($r = 0,491$, $p = 0,006$), но не с ТТГ ($p > 0,05$).

У 6 подростков (3 девочек и 3 мальчиков) был выявлен СТ (ТТГ < 0,4 мМЕ/л), из них у 3 детей уровень ТТГ был ниже 0,1 мМЕ/л в сочетании с нормальным уровнем T_4 . Распространенность составила 0,5%.

В подобных исследованиях у детей и подростков основной проблемой является формирование референтной выборки. Так, D. Zurakowski и соавт. [18] использовали в своем ретроспективном исследовании результаты 5558 тестов из госпитальной базы данных детей и подростков в возрасте от 1 мес до 20 лет, у которых была исключена тиреоидная и гипофизарная патология. Несмотря на впечатляющий объем выборки, сами авторы признают, что оптимальным, с точки зрения методологии, является обследование здоровых лиц. С еще более серьезными проблемами столкнулись M. Chan и соавт. [6], которым удалось отобрать для исследования 661 образец из более чем 15 000 лабораторных тестов, проведенных в клиниках стоматологии, ортопедии, пластической хирургии и детских инфекций.

Нам удалось сформировать выборку из 561 здорового подростка 13—16 лет: исключены пациенты с узлами более 5 мм; изменениями структуры, снижением эхогенности и диффузным зобом по данным УЗИ; а также уровнем АТ-ТПО > 12 мМЕ/л. Мы не учитывали такие факторы, как прием оральных контрацептивов и семейный анамнез по тиреоидной патологии, которые рекомендует NСAВ

Показатели ТТГ, АТ-ТПО и тиреоидного объема в референтной выборке

Показатель	Все ($n = 561$)		Мальчики ($n = 271$)		Девочки ($n = 290$)	
	Me	$P_{2,5}-P_{97,5}$	Me	$P_{2,5}-P_{97,5}$	Me	$P_{2,5}-P_{97,5}$
ТТГ, мМЕ/л	2,24	0,86—4,69	2,33	0,92—5,17	2,2	0,81—4,69
АТ-ТПО, мМЕ/л	7,8	2,9—11,8	7,7	2,6—11,7	7,9	3,0—11,8
Объем ЩЖ, мл	5,7	3,1—9,3	5,9	3,1—9,5	5,6	3,2—9,0

Примечание. Me — медиана; P — процентиля.

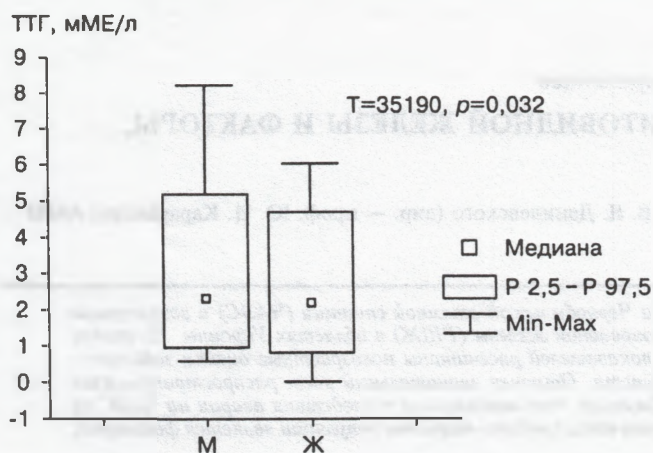


Рис. 2. Сравнительный анализ показателей ТТГ в зависимости от пола.

[3]. Вероятно, эти факторы необходимо учитывать только в тех исследованиях, в которых не проводится УЗИ ЩЖ, т. е. имеется риск включения в группу пациентов с тиреоидной патологией. Необходимо отметить, что применение УЗИ ЩЖ для селекции взрослых пациентов в референтную выборку впервые с успехом использовали J. Kratzsch и соавт. [11]. Они же сообщили о том, что прием оральных контрацептивов нужно учитывать только при определении T_3 и T_4 , но не ТТГ.

В целом установленные нами значения верхнего предела ТТГ 4,7 мМЕ/л (девочки)—5,2 мМЕ/л (мальчики) — не противоречат большинству источников в отношении этой возрастной группы детей: J. Hollowell — 3,6 мМЕ/л (девочки)—4,6 мМЕ/л (мальчики) [8]; D. Zurakowski — 4,4 мМЕ/л (девочки)—4,9 мМЕ/л (мальчики) [18]; M. Chan — 5,27 мМЕ/л [6]; Z. Baloch и K. Becker — 5,0 мМЕ/л [3, 4]; S. Soldin — 6,0 мМЕ/л [14].

Мы подтвердили сведения D. Zurakowski о том, что уровень ТТГ у лиц мужского пола в этой возрастной группе достоверно выше [17]. Получившиеся значения верхнего предела ТТГ были использованы для установления распространенности СГ отдельно для мальчиков и девочек. Однако в клинической практике применение раздельных для каждого пола референтных значений, вероятно, не имеет принципиального значения.

Распространенность СГ (3,3%) среди подростков из региона легкого йодного дефицита оказалась несколько выше, чем у детей из йодобеспеченных территорий США и Германии (1,7% [16] и 2,5% [9] соответственно). Частота же СТ в нашей популяции была ниже — 0,5% против 2,3% [16]. Таким образом, в регионе легкого йодного дефицита

распространенность СГ превалирует над частотой СТ в данной возрастной группе детей. Возможно, это обусловлено компенсаторной реакцией гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в ответ на длительно существующую недостаточность потребления йода.

Выводы

1. Референтные значения ТТГ, установленные в репрезентативной выборке здоровых подростков, свидетельствуют о целесообразности снижения его верхнего предела в сохраняющихся в настоящее время условиях недостаточного потребления йода.

2. Распространенность СГ у подростков в йоддефицитном регионе превалирует над частотой СТ, что отражает возрастные закономерности йоддефицитной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Княев А. В., Савельев Л. И., Герасимова Л. Ю. и др. // Клин. и экспер. тиреолог. — 2007. — Т. 3, № 2. — С. 33—38.
2. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 2. — P. 561—566.
3. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. // Thyroid. — 2003. — Vol. 13. — P. 3—126.
4. Becker K. L., ed. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism / Ed. K. L. Becker. 2-nd Ed. — Philadelphia, 1995. — P. 1996—1998.
5. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 526—534.
6. Chan M. K., Seiden-Long I., Quinn F. et al. // 17-th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. — Amsterdam, 2007. — C. 435.
7. Hak A. E., Pols H. A. P., Visser T. J. et al. // An. Intern. Med. — 2000. — Vol. 132. — P. 270—278.
8. Hollowell J. G., Staehling N. W., Hannon W. H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 2. — P. 489—499.
9. Kabelitz M., Liesenkotter K. P., Stach B. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 148. — P. 301—307.
10. Kovatcheva R., Borissova A.-M., Shinkov A. et al. // Horm. Res.: Abstracts 32-nd Annual Meeting of the European Thyroid Association. — 2007. — Vol. 68, N 1. — P. 58.
11. Kratzsch J., Fiedler G. M., Leichtle A. et al. // Clin. Chem. — 2005. — Vol. 51, N 8. — P. 1480—1486.
12. Ladenson P. W., Singer P. A., Ain K. B. et al. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 1573—1575.
13. Solberg H. E. // J. Clin. Chem. Clin. Biochem. — 1987. — Vol. 25. — P. 645—656.
14. Soldin S. J., Morales A., Albalos F. et al. // Clin. Biochem. — 1995. — Vol. 28. — P. 603—606.
15. Surks M. I., Chopra I. J., Mariash C. N. et al. // J. A. M. A. — 1990. — Vol. 263. — P. 1529—1532.
16. Wu T., Flowers J. W., Tudiver F. et al. // BMC Pediatr. — 2006. — Vol. 19. — P. 6—12.
17. Zimmermann M. B., Molinari L., Spehl M. et al. // IDD Newsletter. — 2001. — Vol. 17, N 1. — P. 12.
18. Zurakowski D., Di Canzio J., Majzoub J. A. // Clin. Chem. — 1999. — Vol. 45, N 7. — P. 1087—1091.

Поступила 06.12.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.441-006.6-036.22-02:614.876]-07

В. В. Хазиев, С. А. Штандель, Ю. И. Караченцев

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЕЕ ДИНАМИКУ

Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского (дир. — проф. Ю. И. Караченцев) АМН Украины, Харьков

Изучалось влияние фактора отдаленных последствий аварии на Чернобыльской атомной станции (ЧАЭС) и возрастного состава популяции на увеличение распространенности рака щитовидной железы (РЩЖ) в областях Украины. На основе данных 554 историй болезни и официальных статистических показателей рассчитаны по возрастные оценки заболеваемости и накопленной заболеваемости РЩЖ в Харьковской области. Отмечен значительный рост распространенности РЩЖ во всех областях Украины за период с 1989 по 2004 г. Показано, что отдаленные последствия аварии на ЧАЭС не влияют на распространенность РЩЖ в областях Украины, а увеличение среднего возраста популяции является фактором, способствующим увеличению распространенности РЩЖ.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, распространенность, авария на ЧАЭС, возрастные показатели популяции.

The authors examined the influence of a factor of late consequences of the Chernobyl atomic power station accident (CAPSA) and that of the age structure of a population on the increased prevalence of thyroid cancer (TC) in the regions of the Ukraine. Based on the data of 554 case histories and official statistic indicators, they calculated age-specific rates of morbidity and accumulated morbidity of TC in the Kharkov Region. There was a considerable rise in the prevalence of TC in all regions of the Ukraine over a period of 1989 to 2004. Late CAPSA consequences have been shown not to influence the prevalence of thyroid cancer in the Ukraine's regions and the increased mean age of the population is a factor that contributes to the higher prevalence of TC in the population.

Key words: thyroid cancer, prevalence, Chernobyl atomic power station accident, the population's age-specific indices.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) — злокачественная опухоль с различными вариантами клинического течения. РЩЖ свойственно определенное разнообразие гистологических вариантов — с медленным прогрессированием при высокодифференцированных карциномах и агрессивным течением при анапластической карциноме [18].

Обширные исследования распространенности РЩЖ на территории Украины подтверждают ее рост. Во многом этот феномен объясняли последствиями аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) [10, 11, 19], хотя некоторые исследователи такой взаимосвязи не находили [6]. Противоречивые сведения о влиянии аварии на ЧАЭС на распространенность РЩЖ требуют анализа взаимосвязи между отдаленными последствиями аварии на ЧАЭС и распространенностью РЩЖ в популяциях Украины.

Исходя из того что РЩЖ — возрастзависимое заболевание, можно предположить, что возрастные характеристики популяции (в частности, увеличение среднего возраста ее жителей) могут влиять на показатели распространенности РЩЖ.

В последние годы на Украине наблюдаются процессы депопуляции — снижение численности населения, превышение смертности над рождаемостью и увеличение среднего возраста жителей [1, 12]. Исследования связи старения популяции и изменения распространенности РЩЖ в Украине не проводились.

Цель работы — изучить взаимосвязь фактора отдаленных последствий аварии на ЧАЭС, возрастных характеристик популяции, особенностей возрастной заболеваемости и динамики распространенности РЩЖ.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости РЩЖ проводили на основании данных о возрасте начала заболевания согласно 554 историям болезни лиц, находившихся на лечении в Институте проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского. Выборку формировали по первичному обращению в период с 1998 по 2005 г. Сведения о динамике распространенности РЩЖ и общей численности населения получены из статистических сборников Института эндокринологии и обмена веществ В. П. Комиссаренко АМН Украины за 1989, 2000—2004 гг. [7, 13—17]. Статистические данные о возрастном и половом составе населения были взяты из результатов переписи населения 2001 г. [12]. "Накопленную заболеваемость" оценивали согласно формуле [2].

$$q_g = q_0 + q_1 \prod_{i=0}^{g-1} (1 - q_i),$$

где $q_0, q_1, q_2, \dots, q_n$ — оценки заболеваемости соответственно в начальном (q_0), 1-м, 2-м, ..., n -м возрастном интервале.

$$q_n = a_{n+5} p_{n+5},$$

где a_{n+5} — доля лиц, заболевших РЩЖ в возрасте n , среди больных, которым к моменту исследования исполнилось $n + 5$ лет, p_{n+5} — распространенность РЩЖ среди лиц в возрасте $n + 5$ лет.

Для оценки связи динамики возрастных характеристик популяции и изменения распространенности РЩЖ в популяции применяли коэффициент взаимной сопряженности (К), используемый для определения степени сопряженности между качественными признаками с числами вариантов больше двух. Нулевую гипотезу отвергали, если критерий

Таблица 1

Динамика распространенности РЩЖ в Украине

Область	Распространенность РЩЖ, %		Кратность увеличе- ния
	1989 г.	2004 г.	
Наиболее пострадавшие от ава- рии на ЧАЭС:			
Житомирская	0,0081	0,0428	5,28
Ровенская	0,0105	0,0291	2,77
Киевская	0,0164	0,1066	6,5
Киев	0,0009	0,1178	130,89
Пострадавшие от аварии на ЧАЭС:			
Черниговская	0,0146	0,0556	3,81
Черкасская	0,0117	0,0169	1,44
Кировоградская	0,0031	0,0362	11,68
Сумская	0,0066	0,04	6,06
Тернопольская	0,0044	0,01	2,27
Винницкая	0,0157	0,0633	4,03
Ивано-Франковская	0,0022	0,016	7,27
Волинская	0,0095	0,0167	1,76
Черновицкая	0,0059	0,0556	9,42
Не пострадавшие от аварии на ЧАЭС:			
Харьковская	0,02	0,049	2,45
Донецкая	0,0085	0,0452	5,35
Луганская	0,0131	0,0273	2,08
Одесская	0,0048	0,04	8,33
Днепропетровская	0,0121	0,0549	4,54
Запорожская	0,0188	0,0446	2,37
Полтавская	0,009	0,0426	4,73
Херсонская	0,0219	0,0827	3,76
Хмельницкая	0,0126	0,0265	2,1
Николаевская	0,0117	0,03	2,56
Львовская	0,0127	0,0442	3,48
Закарпатская	0,0053	0,0183	3,45

Результаты и их обсуждение

За последние 15 лет на Украине значительно увеличилась распространенность РЩЖ [12, 13] (табл. 1). Одной из основных причин такого роста до настоящего времени считали отдаленные последствия ЧАЭС [10, 11, 19]. Действительно, распространенность РЩЖ в Киеве к 2004 г. возросла в 131 раз по сравнению с показателями 1989 г. Это может служить убедительным подтверждением предположения о достоверном влиянии последствий аварии на ЧАЭС на увеличение распространенности РЩЖ. Однако за этот же временной период рост распространенности РЩЖ наблюдался как в областях, пострадавших от аварии на ЧАЭС, так и в других областях Украины. Так, если распространенность РЩЖ в Киевской области с 1989 по 2004 г. увеличилась в 6,5 раза, то в Одесской области, не пострадавшей от аварии на ЧАЭС, — в 8,3 раза. Полученные результаты обусловили проведение анализа влияния отдаленных последствий на ЧАЭС на распространенность РЩЖ в различных областях Украины. Для оценки влияния фактора аварии на ЧАЭС на распространенность РЩЖ в Украине при помощи двухфакторного дисперсионного анализа качественных признаков в неравновесных комплексах была изучена взаимосвязь отдаленных последствий ЧАЭС и распространенности РЩЖ в областях Украины и в Киеве в 2004 г. (табл. 2). Показано, что и фактор аварии на ЧАЭС, и фактор суммарного влияния области и аварии на ЧАЭС не влияют на распространенность РЩЖ в 2004 г. в разных областях Украины. Значимый рост распространенности РЩЖ в Киеве (в 130,89 раза) по сравнению с 1989 г. можно объяснить и близостью расположения города к ЧАЭС, и интенсивной миграцией жителей других областей, и высоким уровнем развития медицинской службы в столице Украины. Не противоречит полученным результатам и анализ частоты рака у ликвидаторов аварии и населения [5]. На сегодня показано статистически значимое повышение частоты рака у ликвидаторов аварии по сравнению с остальным населением Украины. Следовательно отдаленные последствия аварии на ЧАЭС не являются определяющим фак-

Таблица 2

Результаты двухфакторного дисперсионного анализа связи между отдаленными последствиями аварии на ЧАЭС и распространенностью РЩЖ в областях Украины и в Киеве

Показатель	Фактор А — влияние аварии на ЧАЭС	Фактор В + АВ — влияние областей Украины	Связь		
			суммарная факториальная (х)	случайная (z)	общая (y)
Дисперсия (С)	0,132	2,93	3,062	21627,63	21630,69
Сила влияния (η_2)	0,0000061	0,000135	0,000141	0,99986	1
Степени свободы (v)	1	24	25	45 423 433	45 423 458
Квадрат среднего квадратического отклонения (σ^2)	0,132	0,122	0,122	4,76	—
Критерий Фишера (F)	0,028	0,0256	0,0256	—	—
F_{α} :					
p_1	3,6	1,57	1,57	—	—
p_2	6,6	1,88	1,88	—	—

Примечание. $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,01$.

Таблица 3

Заболеваемость РЩЖ (%) в разных возрастных группах популяции Харьковской области

Возрастная группа, годы	Женщины	Мужчины	Общая
0—9	0,00068	0	0,00037
10—19	0,02597	0,01034	0,01901
20—29	0,03674	0,01463	0,04274
30—39	0,1221	0,01686	0,07323
40—49	0,13044	0,01923	0,0791
50—59	0,14649	0,0199	0,08831
60—69	0,08485	0,01174	0,05185
70—79	0,02946	0,00481	0,01901
80 и старше	0,00577	0	0,00468

тором увеличения распространенности РЩЖ в Украине.

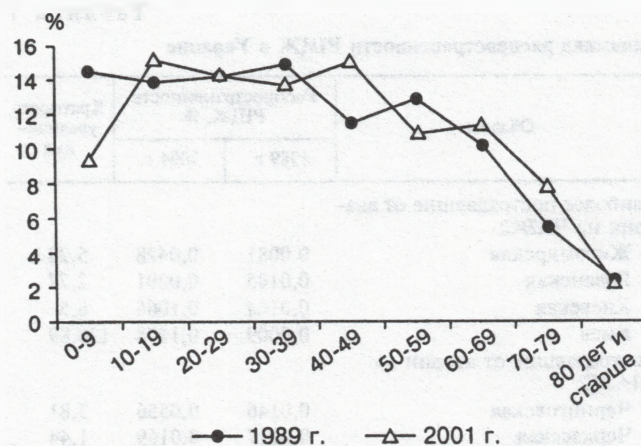
На протяжении 15 лет распространенность РЩЖ во всех областях Украины значительно увеличилась. Так, только для Харьковской области, рассматриваемой нами в данной работе в качестве примера, коэффициент сопряженности (К) динамики распространенности РЩЖ во временном отрезке 1989—2004 гг. составил 0,0034; $\chi^2 = 460,031$, $df = 5$; $p = 0,00001$. Тезис о том, что РЩЖ является генетически детерминированным заболеванием [3] и распространенность его в популяции определяется генофондом последней, позволяет предположить существование факторов, общих для всех областей Украины и способствующих реализации наследственной предрасположенности к РЩЖ в популяции, что вызывает рост распространенности РЩЖ во всех областях Украины. Одним из этих факторов может быть повышение среднего возраста населения Украины. Согласно данным переписи населения [12], за изучаемый период (1989—2004 гг.) наблюдается достоверное изменение возрастного состава жителей Украины. Например, для популяции Харьковской области коэффициент сопряженности (К) этой динамики составил 0,0706; $\chi^2 = 86143,85$, $df = 8$; $p = 0,00001$.

Для изучения возможной взаимосвязи между динамикой возрастного состава популяции и распространенностью РЩЖ в Харьковской области была проанализирована заболеваемость этой патологией в различных возрастных группах. Подъем повозрастной заболеваемости отмечается с 30 лет, достигая максимальных значений в возрастном периоде от 50

Таблица 4

Накопленная заболеваемость РЩЖ (%) в зависимости от пола и возраста индивида в популяции Харьковской области

Возрастная группа, годы	Женщины	Мужчины	Общая
0—9	0,00000103	0	0,000005
10—19	0,010525	0,007725	0,008975
20—29	0,031815	0,020908	0,035096
30—39	0,142507	0,034304	0,096361
40—49	0,303898	0,060156	0,194734
50—59	0,23959	0,092198	0,336884
60—69	0,598243	0,134204	0,544587
70—79	1,123739	0,139008	0,815437
80 и старше	1,129457	0,139008	0,830314



Динамика возрастного состава Харьковской популяции.

до 60 лет. Следует отметить, что заболеваемость у женщин гораздо выше, чем у мужчин, и превышает ее в максимальном значении (50—59 лет) в 7,36 раза (табл. 3). Полученные результаты в целом не противоречат представленным в литературе данным о заболеваемости РЩЖ в разных возрастных группах в других странах [9]. Показатели повозрастной заболеваемости РЩЖ в Харьковской области позволили рассчитать его "накопленную" заболеваемость (вероятность заболеть РЩЖ для индивида в течение жизни от рождения до "критического" возраста в популяции, живущей неопределенно долго). За "критический" принимали наибольший возраст, в котором еще регистрируется заболевание в популяции [2] (табл. 4). Реализация наследственной предрасположенности возрастнoзависимых заболеваний происходит с увеличением возраста индивида. Таким образом, возрастной состав популяции взаимосвязан с распространенностью заболевания. Из сказанного выше следует, что заболеваемость РЩЖ увеличивается с возрастом, и данные о накопленной заболеваемости подтверждают увеличение риска развития РЩЖ с возрастом. Учитывая общее старение населения Украины, отмечаемое в течение последних 15 лет [12], можно предположить, что увеличение среднего возраста населения является одним из факторов, способствующих росту распространенности РЩЖ в популяции. Данные об изменении возрастного состава в популяции Харьковской области, рассматриваемой нами в качестве примера, представлены на рисунке. Лица старше 30 лет (начало подъема заболеваемости) в 1989 г. составляли 57,4% от общего числа жителей Харьковской области, в 2001 г. — 61,15%. Таким образом, за 12 лет в Харьковской области численность населения в возрасте повышенного риска развития РЩЖ выросла в 1,07 раза ($\chi^2 = 32514,6$; $df = 5$; $p = 0,00001$).

Выводы

1. Отдаленные последствия аварии на ЧАЭС не влияют на распространенность РЩЖ в различных областях Украины.

2. Накопленная заболеваемость РЩЖ в популяции Харьковской области составляет 0,83% (1,13% у женщин, 0,14% у мужчин) и свидетельствует о

возрастании риска развития РЩЖ с увеличением возраста индивида.

3. На примере популяции Харьковской области показано статистически значимое увеличение доли лиц в возрасте повышенного риска развития РЩЖ за период с 1989 по 2001 г.

4. Увеличение среднего возраста является одним из факторов, способствующих росту распространенности РЩЖ в популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атраментова Л. А., Филипова О. В. // Генетика. — 1998. — Т. 34, № 8. — С. 1120—1126.
2. Боярский А. Я. Население и методы его изучения. — М., 1975.
3. Казубская Т. П., Амосенко Ф. А., Козлова В. М. и др. // Вестн. Моск. онкол. об-ва. — 2005. — № 2. — С. 4—5.
4. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М., 1990. — С. 138—248.
5. Либанова Э., Курило И. // Электронная версия бюллетеня "Население и общество" 11—31 декабря 2006 г. — 2006. —

- № 269—270. — <http://demoscope.ru/weekly/2006/0269/print.php>.
6. Медико-социальные последствия ядерных катастроф / Васильев Н. В., Мальцев В. И., Коваленко В. Н. и др. — Київ, 1999. — С. 120—233.
7. Основные показатели специализированной эндокринологической помощи населению Украинской ССР в 1989—1990 гг. Киевский Научно-исследовательский институт эндокринологии и обмена веществ. — Киев, 1991. — Табл. 2; 24.
8. Плохинский Н. А. Биометрия. — М., 1970. — С. 319.
9. Тронько М. Д., Чернобровий А. Д. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2003 рік. — Київ, 2004. — Табл. 2; 30.
10. Тронько М. Д., Чернобровий А. Д. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2004 рік. — Київ, 2005. — Табл. 2; 30.
11. Шах Дж. П. Органозберігаючий хірургічний підхід до лікування раку щитоподібної залози // Клін. ендокринології та ендокрин. хір. — 2003. — № 3 (4). — С. 81—82.
12. Shore R. E. // Radiat. Res. — 1992. — Vol. 131. — P. 98—111.

Поступила 29.05.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.441-006-07-08

Н. В. Северская, А. А. Ильин, И. В. Чеботарева, П. А. Исаев, П. О. Румянцев, В. С. Медведев

ОКСИФИЛЬНО-КЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Отделение радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами (зав. — доктор мед. наук В. С. Медведев) Медицинского радиологического научного центра (дир. — акад. А. Ф. Цыб) РАМН, Обнинск

Диагностика и лечение опухолей щитовидной железы (ЩЖ) из оксифильных клеток (ОК) вызывают много споров. Мы представляем 11-летний опыт лечения 159 больных оксифильно-клеточными опухолями (ОКО), из которых было 102 (64%) аденомы, 15 (9%) фолликулярных карцином, 38 (24%) папиллярных карцином и 4 (2,5%) опухоли неопределенного потенциала злокачественности. Среди фолликулярных карцином преобладали минимально инвазивные формы (11 (73%) из 15 случаев). Размер фолликулярных карцином был достоверно больше, чем аденом (36,5 и 17 мм; $p < 0,001$), а широко инвазивных карцином — больше, чем минимально инвазивных (50,5 и 33 мм; $p < 0,04$). При папиллярном раке множественные фокусы выявлены у 38% больных, экстраклеточная инвазия — у 10%, регионарные метастазы — у 36%. Ни у кого из пациентов с папиллярным или фолликулярным раком не обнаружено отдаленных метастазов. ОКО часто развивались на фоне тиреоидита (папиллярный рак в 74%, аденома — в 40%, фолликулярный рак — в 33% случаев). Отмечена частая встречаемость множественных аденом (12%), а также сочетания аденом и папиллярного рака (20%). Хирургическое лечение проведено в объеме тиреоидэктомии (31%), гемитиреоидэктомии (64%), субтотальной тиреоидэктомии (5%), дополненной иссечением клетчатки шеи (44%). Среди 102 больных, находящихся под наблюдением в течение 6—126 мес (медиана 24 мес), рецидив выявлен у 4 (4%): у 3 — первично-множественные аденомы и сопутствующий папиллярный рак после гемитиреоидэктомии (в остаточной ткани — 3 и метастазы в лимфоузлы — 2) и у одной пациентки после тиреоидэктомии (метастазы в лимфоузлы шеи).

Клиническое течение рака из оксифильных клеток не отличается большей агрессивностью от их неоксифильных аналогов. При солитарной ОКО без признаков экстраклеточной инвазии и регионарных или отдаленных метастазов достаточно гемитиреоидэктомии. При множественных опухолях мы рекомендуем проведение тиреоидэктомии, так как в случае меньшего объема операции вероятность рецидива достигает 33%.

Ключевые слова: оксифильные клетки, опухоли щитовидной железы, аденома, рак.

The diagnosis and treatment of oxyphilic-cell tumors (OCT) of the thyroid have been the subject of much controversy. The authors describe 11 years' experience in treating 159 patients with OCTs, of them there were 102 (64%) adenomas, 15 (9%) follicular carcinomas, 38 (24%) papillary carcinomas, and 4 (2.5%) tumors of unknown malignancy potential. Among the follicular carcinomas, their miniinvasive forms were prevalent (11/15; 73%). The size of follicular carcinomas was significantly more than that of adenomas (36.5 vs 17 mm; $p < 0.001$) and that of widely invasive carcinomas was more than miniinvasive ones (50.5 vs 33 mm; $p < 0.04$). In papillary thyroid carcinoma, multiple foci were found in 38%, extrathyroid invasion in 10%, and regional metastases in 36%. No distant metastases were detected in any of the patients with papillary or follicular carcinomas. OCT commonly developed in the presence of thyroiditis (papillary carcinoma in 74% of cases, adenoma in 40%, and follicular carcinoma in 33%). Multiple adenomas (12%) and a concomitance of adenomas and papillary carcinoma (20%) were frequently encountered. Surgical treatment was made as thyroidectomy (31%), hemithyroidectomy (64%), subtotal thyroidectomy (5%) supplemented by cervical fat excision (44%). Among 102 patients followed up for 6–126 months (median 24 months), a relapse was detected in 4 (4%) patients, including 3 patients with multifocal adenomas and associated papillary carcinoma after hemithyroidectomy (in the residual tissue ($n = 3$) and lymph node metastases ($n = 2$) and 1 patient after thyroidectomy (cervical lymph nodes).

The clinical behavior of cancer arising from oxyphilic cells is similar to that of non-oxyphilic cancer. Hemithyroidectomy suffices in solitary OCT without signs of extrathyroid invasion and regional or distant metastases. Thyroidectomy is recommended for multiple tumors because of the high relapse rate (33%) in residual tissue.

Key words: oxyphilic cells, thyroid tumors, adenoma, carcinoma.

Оксифильно-клеточными опухолями (ОКО) щитовидной железы (ЩЖ) (синонимы: онкоцитомы, опухоли из В-клеток, клеток Асканази, Гюртле*) традиционно считаются опухоли фолликулярного происхождения, состоящие преимущественно из оксифильных клеток [23]. Оксифильные клетки (ОК) характеризуются наличием обильной эозинофильной зернистости цитоплазмы, в которой содержится большое количество митохондрий [22, 25]. Появление оксифилии рассматривают как феномен метаплазии клеток, возникающий при хроническом воспалении (тиреоидит) или в результате изменений митохондриальной или ядерной ДНК, приводящих к накоплению дефектных митохондрий со сниженной функцией [13, 25]. Оксифильные изменения могут происходить не только в фолликулярных, но и в парафолликулярных С-клетках ЩЖ [10]. Интересно, что Гюртле, чьим именем обычно называют ОК и состоящие из них опухоли, первым описал оксифильные изменения в С-клетках. Фолликулярные В-клетки впервые описаны Асканази, тем не менее в литературе наиболее часто фолликулярные ОКО обозначают как Гюртле-клеточные опухоли.

В 50-х годах прошлого века Американское онкологическое общество рекомендовало классифицировать все ОКО ЩЖ как злокачественные. Однако последующие исследования показали, что ОКО следует подразделять на доброкачественные и злокачественные в зависимости от наличия или отсутствия капсулярной и сосудистой инвазии [7, 14]. В классификации ВОЗ (1987 г.) выделяют Гюртле-клеточные аденомы и Гюртле-клеточный рак, который рассматривают как вариант фолликулярного рака ЩЖ. Однако впоследствии была обнаружена различная онкогенная экспрессия фолликулярных карцином из А- и В-клеток, что не позволяет объединить эти опухоли в один класс [20]. Кроме того, не определено место опухолей с оксифильной цитоплазмой, но с ядерными изменениями, характерными для папиллярной карциномы [8]. Было предложено подразделять ОК-рак ЩЖ на фолликулярный и папиллярный по аналогии с опухолями из А-клеток [21]. Некоторые авторы выделяют также Гюртле-клеточную инселярную (низкодифференцированную) карциному [3] и различные варианты строения папиллярной карциномы, включая Warthin-lake вариант с лимфоидной инфильтрацией стромы (напоминающий по строению папиллярную лимфоматозную цистаденому слюнной железы, Warthin's tumor) и вариант из высоких клеток (tall-cell variant) [2, 5, 19].

Подобно разногласиям, существующим в классификации, нет единой концепции в отношении ведения больных с ОКО, что связано с различными представлениями об агрессивности этого вида опухолей. Одни исследователи выступают за тотальную тиреоидэктомию [1, 28], другие придерживаются дифференцированного подхода, основанного на традиционных принципах ведения больных с

фолликулярными опухолями ЩЖ в зависимости от степени капсулярной и сосудистой инвазии и наличия метастазов [11, 26].

В данной статье мы представляем накопленный за 11 лет опыт по ведению 159 больных с ОКО ЩЖ.

Материалы и методы

В исследование включены 159 больных с ОКО ЩЖ, оперированных в клинике Медицинского радиологического научного центра РАМН (Обнинск) с 1994 по 2005 г. Возраст больных — от 12 до 70 лет, в среднем $38,7 \pm 13,9$ года (медиана 40 лет). Среди них 20 мужчин и 139 женщин (соотношение 1:7).

В анализ включены только те опухоли, в которых более 75% фолликулярных клеток обладали онкоцитарными свойствами. Диагноз Гюртле-клеточной карциномы (ОКК) ставили на основании наличия полной инвазии капсулы и/или сосудов. Случаи пенетрации опухоли в стенку сосудов или капсулы были отнесены к разряду опухолей с неопределенным злокачественным потенциалом. Опухоли с признаками оксифилии цитоплазмы, но с ядерными изменениями, характерными для папиллярного рака, рассматривали как папиллярный рак из оксифильных клеток (ОКПР).

Следуя данным критериям, у 102 (64%) человек диагностирована оксифильно-клеточная аденома (ОКА), у 15 (9,5%) — фолликулярная ОКК (у 11 — с минимальной инвазией, у 4 — с обширной), у 4 (2,5%) — ОКО неопределенного потенциала злокачественности, у 38 (24%) — ОКПР.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-теста, ANOVA, критериев Краскела—Уоллиса, Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Диагностика ОКО

Возраст и пол больных с доброкачественными и злокачественными ОКО достоверно не различались (см. таблицу). Хотя при ОКПР наблюдалось более выраженное преобладание лиц женского пола, различия не достигли статистической значимости ($p > 0,22$).

Ультразвуковое исследование (УЗИ). Медиана и средний размер ОКК были достоверно выше по сравнению с ОКА ($p < 0,001$) и ОКПР ($p < 0,001$). Медиана и средний размер ОКА и ОКПР достоверно не различались ($p > 0,05$) (см. таблицу).

Эхографическая картина ОКК и ОКА практически не различалась ($p = 1,0$). Большинство опухолей были представлены гипоехогенным узлом (85%) правильной формы (100 и 97% соответственно), с четкими границами (85 и 81%) и ровными контурами (83 и 81%). Кальцинаты встречались соответственно у 7 и 6% больных ($p = 1,0$). Признаки кистозной дегенерации узла отмечены в 21 и 14% случаев ($p = 0,4$).

Эхографическая картина ОКПР отличалась от таковой при ОКК и ОКА. При ОКПР опухоль при УЗИ выглядела как гипоехогенный узел неправильной формы (65%; $p < 0,02$), с нечеткими гра-

*Клетки Гюртле—Асканази (K. W. Hurtle, 1860—1945, немецкий гистолог; M. Askanazy, 1865—1950, немецкий патолог). — *Прим. ред.*

Характеристика опухолей из оксифильных клеток

Показатель	Распределение больных в соответствии с послеоперационным гистологическим заключением			
	ОКА (n = 102)	ОКК (n = 15)	ОКПР (n = 38)	ОНПЗ (n = 4)
Возраст, годы	12–67	15–66	15–77	35–56
медиана, годы	38	44	40,5	38,5
Пол (М:Ж)	1:5,4	1:6,5	1:18	0:4
Размер опухоли, мм	5–49	12–57	7–45	8–55
среднее $\pm$ SD, мм	19,9 $\pm$ 11,1	35,4 $\pm$ 13,4	16,3 $\pm$ 8,3	23,5 $\pm$ 21,4
медиана, мм	17	36,5	15	15,5
Результаты цитологического исследования:				
фолликулярная опухоль	81	9	7	2
рак щитовидной железы	6	3	31	1
узловой зоб	3	0	0	0
хронический тиреоидит	2	0	0	0
неинформативный	3	0	0	0
Всего...	95	12	35	3
Хирургическое лечение:				
ГТЭ	78	11	11	2
СТЭ	5	—	3	—
ТТЭ	19	4	24	2
+ лимфодиссекция	27	5	35	3
Гистологические находки в окружающей ткани ЩЖ:				
аденома	12	—	2	—
фолликулярный рак	1	—	2	—
папиллярный рак	20	1	15	2
медуллярный рак	1	—	—	—
липوما	—	1	—	—
хронический тиреоидит	38	5	29	3
узловой зоб	13	3	4	—
Регионарные метастазы:				
в пре-/паратрахеальные лимфоузлы	5*	—	12	—
в паратрахеальные и паравазальные лимфоузлы	—	—	2	—
Больные под наблюдением, n	56	12	31	3
Период наблюдения, мес	6–120	6–126	8–60	6–35
медиана, мес	23,5	21,5	24	33
Рецидив, n	3	—	1	—
в ткани ЩЖ	3	—	—	—
метастазирования в регионарные лимфоузлы	2*	—	1	—

Примечание. ОНПЗ — опухоль неопределенного потенциала злокачественности; ГТЭ — гемитиреоидэктомия; СТЭ — субтотальная тиреоидэктомия; ТТЭ — тотальная тиреоидэктомия; * — метастазы папиллярного рака, сопутствующего ОКА.

ницами (91%; $p < 0,001$) и неровными контурами (94%; $p < 0,001$). Кальцинаты встречались несколько чаще (28%) по сравнению с ОКК ($p = 0,21$) и ОКА ($p = 0,009$). Признаки кистозной дегенерации узла отмечены у 9% больных ($p > 0,38$).

Цитологическое исследование проводили 145 пациентам (см. таблицу). 85% ОКА и 75% ОКК при цитологическом исследовании имели картину фолликулярной ОКО. При ОКК лишь у 3 (25%) больных был заподозрен рак (при гистологии у 1 — с минимальной инвазией и 2 — с обширной). Информативность цитологического исследования в диагностике ОКПР была значительно выше (чувствительность 89%). Предположение о злокачественной опухоли было также высказано у 1 больной с ОКО неопределенного потенциала злокачественности. Однако судить об истинности данного заключения не представляется возможным. Вероятность злокачественности ОКО при цитологической

картине фолликулярной ОКО в данной группе составила 16,2% (16 из 99 случаев).

Хирургическое лечение

Большинству больных с ОКО ($n = 102$; 64%) хирургическое лечение проведено в объеме гемитиреоидэктомии. Реже выполняли тиреоидэктомию ($n = 49$; 31%) и субтотальную резекцию ($n = 8$; 5%). 70 (44%) больным хирургическое лечение было дополнено удалением паратрахеальной клетчатки шеи, из них 2 также иссечением паравазальной клетчатки с одной стороны (см. таблицу). 4 пациентам с ОКПР после тиреоидэктомии проведена радиойодтерапия.

Характеристика ОКО

Фолликулярный рак. У 11 (73%) пациентов с ОКК была расценена как минимально инвазивная,

с прорастанием собственной капсулы во всех 11 случаях и сосудов капсулы — в 2 случаях. У 4 (27%) больных выявлена обширная инвазия в капсулу опухоли с прорастанием в окружающую ткань ЩЖ и сосуды. Размер карцином с выраженной инвазией был достоверно выше, чем минимально-инвазивных (соответственно $49,5 \pm 8,8$ и $29,1 \pm 9,7$ мм; медиана 50,5 и 33 мм; $p < 0,04$). Кроме того, отмечено, что вероятность сосудистой инвазии повышается с увеличением размера опухоли. Размер опухолей с капсулярной и сосудистой инвазией ($43,8 \pm 11,5$ мм, медиана 42) был достоверно больше, чем только с инвазией в капсулу ЩЖ ($28,1 \pm 10,6$ мм; медиана 33; t -тест; $p = 0,027$).

Все случаи ОКК были представлены солитарными опухолями. У 1 больного с ОКК сопутствовал неинкапсулированный инвазивный папиллярный рак в другой доле, и у 1 пациентки — липома в той же доле. Ни у одного больного с ОКК, в том числе при выраженной инвазии, не выявлено экстраклеточной инвазии, метастазов в шейные лимфоузлы или легкие.

ОКПР у большинства (26 (67%) из 39) больных был неинкапсулированным, реже имел собственную капсулу (у 13 (33%) из 39). У 15 (38%) пациентов опухоль была многофокусной. Кроме того, у 2 больных в противоположной доле выявлен фолликулярный рак и у 2 пациенток — фолликулярные аденомы.

Экстраклеточная инвазия обнаружена у 4 (10%) больных с ОКПР, регионарные метастазы — у 14 (36%) (12 — в лимфоузлы центральной клетчатки шеи; 2 — в паратрахеальные и паравазальные лимфоузлы). Отдаленные метастазы не выявлены ни у одного пациента.

Отмечено частое сочетание ОКПР с хроническим тиреоидитом в окружающей ткани (28 (74%) из 38 случаев). Хронический тиреоидит достоверно чаще сопутствовал ОКПР, чем ОКА (41 (40%) из 102 случаев; $p = 0,0006$) или ОКК (5 (33%) из 15 случаев; $p = 0,01$). Кроме того, у 17 (44%) больных с ОКПР выявлена лимфоидная инфильтрация стромы сосочков опухоли (по типу Warthin-like tumor).

Ни размер первичной опухоли, ни наличие собственной капсулы, ни наличие или отсутствие сопутствующего тиреоидита не оказали существенного влияния на степень интратиреоидной диссеминации (и многофокусных форм) и частоту регионарного метастазирования ($p > 0,25$). Поражение регионарных лимфоузлов наблюдали чаще при многофокусном поражении ЩЖ, чем при солитарной первичной опухоли ($p = 0,058$).

ОКА были солитарными у 62 (61%) больных. У 10 одиночная ОКА выявлена на фоне узлового коллоидного зоба. У 12 (12%) ОКА были множественными. У 11 из них множественные опухоли были выявлены уже при 1-й операции. У 1 пациентки 2-я ОКА в противоположной доле обнаружена через 2,5 года после 1-й операции.

У 20 (20%) больных с ОКА аденоме сопутствовал папиллярный рак, в котором оксифильные изменения клеток чаще отсутствовали или были незначительными (17 (85%) из 20 случаев). Среди больных с множественными ОКА папиллярный рак обнаружен у 4 (33%) из 12. У 1 пациентки на

фоне множественных ОКА и папиллярной карциномы выявлен медуллярный рак ЩЖ. Из 20 больных с сочетанной патологией (ОКА и папиллярный рак) у 7 (35%) имелись множественные фокусы рака, у 4 (20%) — метастазы в регионарные лимфоузлы шеи.

Папиллярный рак был также выявлен у 2 из 4 больных с ОКО неопределенного потенциала злокачественности и у 1 (7%) из 15 пациенток с ОКК.

Множественные опухоли (первично-множественные аденомы и ОКА в сочетании с папиллярным раком) чаще встречались в старшей возрастной группе ($42,9 \pm 13,8$ года, медиана 45) по сравнению с одиночными ОКА ($35,5 \pm 14,8$ года, медиана 34, t -тест, $p = 0,02$).

Некроз ОКО

У 9 оперированных больных опухоль оказалась полностью некротизирована. Все наблюдаемые случаи были расценены как аденома (не выявлены признаки сосудистой или капсулярной инвазии). У всех больных, за исключением одного, опухоль была солитарной (у одного — множественные ОКА, 1 из которых полностью некротизирована). Кроме того, некроз был выявлен у 1 больной с минимально-инвазивной ОКК, однако некроз в данном случае наблюдался лишь в центре опухоли (вероятно, в месте пункции). Локальный некроз в центре опухоли был также обнаружен у 1 больной неинкапсулированным ОКПР. В последнем случае опухоль проросла за пределы капсулы ЩЖ до окружающей жировой клетчатки, с метастазами в регионарные лимфоузлы. Примечательно также, что во всех случаях (кроме одного), когда мы наблюдали некроз опухоли, в окружающей ткани отсутствовали признаки тиреоидита.

Динамическое наблюдение

Контрольное обследование проведено 102 больным с ОКО через 6—126 мес после хирургического лечения (в среднем $30,03 \pm 24,5$ мес, медиана 24 мес), в том числе 30 пациентам после тиреоидэктомии и 72 — после операции в меньшем объеме, чем тиреоидэктомия. Среди больных с ОКПР рецидив метастазирования в паравазальные лимфоузлы шеи выявлен у 1 (3,2%) из 31 через 9 мес после тиреоидэктомии и удаления паратрахеальной и паравазальной клетчатки. Среди пациентов с ОКА рецидив опухоли в оставшейся тиреоидной ткани выявлен у 3 (5,4%) из 56, при объеме операции меньше, чем тиреоидэктомия, — у 3 (6,4%) из 47. Однако при первично-множественных ОКА, в том случае если хирургическое лечение было проведено в объеме меньшем, чем тиреоидэктомия, рецидив опухоли в оставшейся ткани наблюдался гораздо чаще — у 3 (33%) из 9 больных.

Примечательно, что у 2 из 3 пациентов с рецидивами ОКА при 1-й операции в окружающей ткани обнаружен папиллярный рак ЩЖ, а при повторной — метастазы в лимфоузлы шеи. Ни у кого из 12 больных с ОКК и 3 с опухолью неопределенного потенциала злокачественности не выявлено

ни рецидива заболевания в оставшейся ткани, ни регионарных или отдаленных метастазов.

Обсуждение

Диагностика и лечение ОКО являются спорными вопросами в тиреологии. До сих пор не определено их точное место в классификации опухолей ЩЖ. Не ясно, обладают ли они большим злокачественным потенциалом по сравнению с неоксифильными аналогами, и в силу этого требуется ли более агрессивная тактика их лечения.

В нашем исследовании среди 159 оперированных за 11 лет больных большую часть ОКО составили В-клеточные аденомы. ОКК была выявлена лишь у 15 (9,4%) пациентов, ОКПР — у 38 (24%). Среди всех оперированных больных с цитологической картиной ОКО вероятность рака ЩЖ составила 16,2%, что соответствует данным аналогичных исследований.

Дифференциальная диагностика ОКК трудна, так как 75% больных имеют цитологическую картину ОКО, а эхографическая картина карцином не отличается от таковой при аденоме. Однако, к счастью, лишь меньшая часть (27%) ОКК представлена формами с выраженной инвазией. Попытка найти какие-либо дополнительные клинические признаки, позволяющие предположить природу ОКО, не принесли существенного результата. Ни пол, ни возраст больных с доброкачественными и злокачественными ОКО существенно не различались. Однако обнаружено, что размер ОКК (36,5 мм) был достоверно больше, чем ОКА (17 мм). Кроме того, отмечено, что с увеличением размера ОКК повышалась вероятность сосудистой инвазии. Подобные данные были ранее получены в других работах, что позволило некоторым исследователям предположить существование злокачественной трансформации ОКА в ОКК по мере роста опухоли, а также рассматривать минимально-инвазивные ОКК как предшественники широко-инвазивных форм [6, 16, 27]. Однако в литературе встречаются также сообщения об ОКК с выраженной инвазией с отдаленными метастазами при размере опухоли менее 1 см [27]. В нашей группе минимальный размер ОКК — 14 и 16 мм (оба случая с минимальной инвазией).

Определенную трудность вызывает диагностика фолликулярного варианта ОКПР на стадии, когда опухоль еще не проявила инвазивных свойств и ядерные изменения, характерные для папиллярного рака, минимальны [3]. На этой стадии опухоль часто расценивается морфологами как ОКА, и только возникновение в дальнейшем регионарных метастазов свидетельствует о злокачественном потенциале. Возможно, что именно эти нераспознанные случаи фолликулярного варианта ОКПР создали представление о злокачественности всех ОКО [3]. Для выявления таких трудных для диагностики случаев фолликулярного варианта ОКПР было предложено исследовать экспрессию RET/PTC [3, 8]. Однако в других работах сообщается, что экспрессия RET/PTC не специфична для папиллярного рака и может также выявляться при других заболеваниях, в том числе при ОКО ЩЖ [9]. Веро-

ятно, потребуются дальнейшие исследования для выяснения, какой метод следует считать наиболее информативным для установления природы ОКО. На сегодняшний день этот вопрос остается открытым. Тем не менее, интересен факт столь частого сочетания ОКА с папиллярным раком (20%).

Многие исследователи отмечали, что ОКК обладают большим злокачественным потенциалом по сравнению с их неоксифильными аналогами [4, 7, 24, 29]. Однако другие авторы считают, что сама по себе оксифилия не является неблагоприятным фактором, а в прогностическом плане имеют значение другие признаки (экстратиреоидная инвазия, наличие отдаленных метастазов) [11, 12, 17, 26]. В отношении ОКПР большинство исследователей признает, что оксифилия при папиллярном раке не влияет на прогноз [5]. Исключение составляет лишь tall-cell-вариант, обладающий более агрессивным течением, высокой частотой регионарного и отдаленного метастазирования, низкой чувствительностью к радиотерапии и, как следствие, высокой летальностью [19, 27].

В нашем исследовании мы не получили убедительных доказательств в пользу большей агрессивности рака из оксифильных клеток. Ни у кого из больных не выявлено отдаленных метастазов. Среди 15 фолликулярных ОКК лишь в 4 (27%) случаях установлена выраженная инвазия, однако ни в одном случае не обнаружено экстратиреоидного распространения или метастазов. Среди больных ОКПР экстратиреоидная инвазия наблюдалась лишь у 10%, регионарные метастазы (преимущественно в лимфоузлы паратрахеальной клетчатки) — у 36%, что соответствует данным литературы, а также ранее полученным в нашей клинике сведениям о распространенности папиллярного рака из А-клеток.

Заслуживает внимания частота множественных ОКА (12%), а также сочетание ОКА и папиллярного рака (20%). В ранее проведенных работах сообщалось о множественных ОКО, которые, по данным разных авторов, встретились в 7,1–25% чаще у молодых пациентов [16]. Высказывалось мнение, что определенную роль в возникновении первично-множественных ОКО могут играть генетические факторы или фоновые процессы в ЩЖ, в том числе сопутствующий тиреоидит [16]. Сообщалось также о семейных случаях множественных ОКО, что предполагает наличие герминативной мутации [6]. В нашем исследовании хронический тиреоидит в окружающей ткани был выявлен у 5 (42%) из 12 больных с множественными ОКА и у 10 (67%) из 15 больных с многофокусным папиллярным раком, однако с такой же частотой тиреоидит наблюдался и при солитарных опухолях, что ставит под сомнение его роль в развитии множественных ОКО. Тем не менее интересен факт столь частого сочетания тиреоидита с ОКПР (74%). Обнаружение данной ассоциации и другими исследователями позволило предположить, что оксифилия при папиллярном раке вторична (является следствием тиреоидита) в отличие от остальных опухолей, развивающихся из первично-оксифильных клеток [16].

Интересной особенностью ОКО является нередко наблюдаемый ишемический некроз ОКО,

который развивается в богатых дефектными митохондриями ОКО, вероятно, как реакция на гипоксию вследствие нарушения кровоснабжения (после пункционной биопсии или без видимых причин) [18, 21]. В нашей серии наблюдений у 9 пациентов отмечен тотальный некроз опухоли, что в значительной степени затруднило диагностику опухоли при гистологическом исследовании. Ни в одном случае тотального некроза опухоли признаков капсулярной инвазии не найдено, поэтому все эти наблюдения были расценены как аденомы. Локальный некроз (в месте пункции) был также обнаружен у 1 пациентки с минимально-инвазивной ОКК и инвазивным ОКПР. Из описанных в доступной литературе случаев некроза ОКО почти у половины больных опухоли были злокачественными [16]. Поэтому, несмотря на регрессию размеров опухоли вследствие некроза (по данным УЗИ), всем больным с цитологическим заключением "ОКО" рекомендовалось хирургическое лечение [16]. Тем не менее, в нашей клинике наблюдаются 2 пациента с цитологическим заключением "ОКО", у которых после аспирационной биопсии отмечено уменьшение размеров опухоли более чем на 40% (в 1 случае полная регрессия при УЗИ). Больные не были оперированы, и динамическое наблюдение за ними (в течение 2—3,5 года) не выявило признаков прогрессирования заболевания.

Выбор хирургического лечения пациентов с ОКО также вызывает много вопросов. Так, вплоть до 1983 г. большинство исследователей рассматривали все ОКО как потенциально злокачественные, требующие агрессивной хирургической тактики [15, 28]. Применение критериев капсулярной и сосудистой инвазии позволило дифференцированно подходить к выбору лечения. Большинство исследователей признало, что достаточным объемом операции при ОКА может быть гемитиреоидэктомия. В работах последних лет многие авторы также рекомендуют придерживаться этой тактики при минимально-инвазивных ОКК (не более 1 фокуса полной капсулярной и/или сосудистой инвазии), для которых характерно относительно доброкачественное течение и появление отдаленных метастазов маловероятно [27]. Однако данные рекомендации подходят только для солитарных опухолей. При множественных ОКО показана тиреоидэктомия [16]. В отношении ОКК с выраженной инвазией большинство исследователей выступают за тиреоидэктомию, однако имеются работы, в которых показано, что объем операции существенно не влияет на рецидив заболевания и летальность [26].

В нашей группе большинству (69%) больных с ОКО хирургическое лечение было проведено в меньшем объеме, чем тиреоидэктомия. Из 102 пациентов, наблюдаемых после лечения (30 — после тиреоидэктомии и 72 — после операции меньшего объема), рецидив заболевания развился у 4 (у 3 — множественные ОКА в остаточной ткани после гемитиреоидэктомии и у 1 — метастазы ОКПР в регионарные лимфоузлы после тиреоидэктомии и лимфодиссекции). К сожалению, срок наблюдения (6—126 мес, медиана 24 мес) не позволяет оценить отдаленные результаты лечения. Тем не менее полученные данные свидетельствуют о необходимости

сти предоперационной диагностики возможных первично-множественных ОКО, при которых необходима тиреоидэктомия. В случае проведения операции в меньшем объеме вероятность рецидива в оставшейся ткани достигает 33%. Трудности дифференциальной диагностики фолликулярного варианта ОКПР и ОКА диктуют необходимость длительного наблюдения за больными с ОКА с обязательным исследованием зоны регионарного лимфооттока и периодическим рентгенологическим исследованием легких.

Выводы

1. В структуре ОКО 33% являются злокачественными (9% ОКК и 24% ОКПР).
2. Среди всех больных с цитологическим заключением "фолликулярная опухоль из оксифильных клеток" злокачественные опухоли выявляются у 16%. Вероятность наличия ОКК и выраженности инвазии повышается с увеличением размера опухоли.
3. Клиническое течение фолликулярной и папиллярной карцином из оксифильных клеток не отличается большей агрессивностью от неоксифильных аналогов.
4. Наличие первично-множественных ОКО и сочетания ОКО с папиллярным раком (20%) являются причинами местного и регионарного рецидива.
5. В случае солитарной ОКО достаточным объемом лечения является гемитиреоидэктомия. При множественных ОКО необходимо проведение тиреоидэктомии, так как при меньшем объеме операции вероятность рецидива достигает 33%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alaeedeen D. I., Khayami A., VcHenry C. R. // *Surgery*. — 2005. — Vol. 138, N 4. — P. 650—656.
2. Apel R. L., Asa S. L., LiVolsi V. A. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1995. — Vol. 19, N 7. — P. 810—814.
3. Asa S. L. // *J. Clin. Pathol.* — 2004. — Vol. 57, N 3. — P. 225—232.
4. Azadian A., Rosen I. B., Walfish P. G. et al. // *Surgery*. — 1995. — Vol. 118, N 4. — P. 711—714.
5. Baloch Z. W., LiVolsi V. A. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2000. — Vol. 124, N 8. — P. 1192—1195.
6. Canzian F., Amati P., Harach H. R. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 63, N 6. — P. 1743—1748.
7. Carcangiu M. L., Bianchi S., Savino D. et al. // *Cancer*. — 1991. — Vol. 68, N 9. — P. 1944—1953.
8. Cheung C. C., Ezzat S., Ramyar L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 878—882.
9. Chiappetta G., Toti P., Cetia F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 1. — P. 364—369.
10. Dominguez-Malagon H., Delgado-Chavez R., Torres-Najera M. et al. // *Cancer*. — 1989. — Vol. 63, N 6. — P. 1183—1188.
11. Erickson L. A., Jin L., Goellner J. R. et al. // *Mod. Pathol.* — 2000. — Vol. 13, N 2. — P. 186—192.
12. Evans H. L., Vassilopoulou-Sellin R. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1998. — Vol. 22, N 12. — P. 1512—1520.
13. Friedman N. B. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1949. — Vol. 9. — P. 874—882.
14. Gosain A. K., Clark O. H. // *Arch. Surg.* — 1984. — Vol. 119, N 5. — P. 515—519.
15. Gundry S. R., Burney R. E., Thompson N. W. et al. // *Arch. Surg.* — 1983. — Vol. 118, N 5. — P. 529—532.
16. Katoh R., Harach H. R., Williams E. D. // *J. Pathol.* — 1998. — Vol. 186, N 3. — P. 292—299.
17. Khafif A., Khafif R. A., Attie J. N. // *Head Neck*. — 1999. — Vol. 21, N 6. — P. 506—511.

18. Kini S. R. // Diagn. Cytopathol. — 1996. — Vol. 15, N 3. — P. 211—220.
19. Mai K. T., Thomas J., Yazdi H. M. et al. // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. — 2004. — Vol. 12, N 4. — P. 329—337.
20. Masood S., Auguste L. J., Westerband A. et al. // Am. J. Surg. — 1993. — Vol. 166, N 4. — P. 366—368.
21. Maximo V., Sobrinho-Simoes M. // Virchows Arch. — 2000. — Vol. 437, N 2. — P. 107—115.
22. Nesland J. M., Sobrinho-Simoes M. A., Holm R. et al. // Ultrastruct. Pathol. — 1985. — Vol. 8, N 4. — P. 269—290.
23. Rosai J., Caracangui M., DeLellis R. Tumors of the Thyroid Gland: Atlas of Tumor Pathology (Ser. 3). Fascicle / Eds J. Rosai, L. Sabin. — Washington, 1992.
24. Shaha A. R., Shah J. P., Loree T. R. // Am. J. Surg. — 1996. — Vol. 172, N 6. — P. 692—694.
25. Sobrinho-Simoes M., Maximo V., Castro I. V. et al. // Int. J. Surg. Pathol. — 2005. — Vol. 13, N 1. — P. 29—35.
26. Stojadinovic A., Ghossein R. A., Hoos A. et al. // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19, N 10. — P. 2616—2625.
27. Stojadinovic A., Hoos A., Ghossein R. A. et al. // Ann. Surg. Oncol. — 2002. — Vol. 9, N 2. — P. 197—203.
28. Thompson N. W., Dunn E. L., Batsakis J. G. et al. // Surg. Gynecol. Obstet. — 1974. — Vol. 139, N 4. — P. 555—560.
29. Watson R. G., Brennan M. D., Goellner J. R. et al. // Mayo Clin. Proc. — 1984. — Vol. 59, N 12. — P. 851—855.

Поступила 23.04.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.71-007.152:312.6(470.311) «2005—2007»

А. В. Древаль, Ю. Г. Покрамович, О. А. Нечаева, Т. С. Камынина

МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ РЕГИСТР БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

Московский областной научно-исследовательский клинический институт

Представлены результаты работы московского областного регистра больных акромегалией за 2005—2007 гг. В регистр включены 70 больных (14 мужчин и 56 женщин), средний возраст $53,1 \pm 13,08$ года (23—77 лет), среди которых с активной фазой акромегалии 57 (81,4%) больных. Период от момента появления первых признаков заболевания до диагностирования акромегалии составил $5,85 \pm 5,79$ года. Наблюдались множественные осложнения акромегалии. Тощаковый уровень соматотропного гормона (СТГ) был нормальным более чем у трети пациентов, в то время как нормальный уровень инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) наблюдался лишь у 5 (8,19%) больных акромегалией, что говорит о большей диагностической ценности ИРФ-1 по сравнению с тощаковым СТГ. Исследование подавления СТГ в пероральном тесте толерантности к глюкозе позволяет верифицировать активность заболевания у лиц с нормальными тощаковыми уровнями СТГ и ИРФ-1.

На момент включения в регистр 12,2% больных с активной акромегалией получали современную терапию аналогами соматостатина, в настоящее время лечение получают 85,9%.

Ключевые слова: акромегалия, соматотропный гормон, инсулиноподобный ростовой фактор-1, аналоги соматостатина.

The paper reports the results of the Moscow regional register of patients with acromegaly over 2005–2007. The register covers 70 patients (14 males and 56 females) (mean age 53.1 ± 13.08 years (range 23–77 years), including 57 (81.4%) patients with an active phase of acromegaly. The interval from the onset of the first signs of acromegaly to its diagnosis was 5.85 ± 5.79 years. Multiple complications of acromegaly were observed. The fasting level of growth hormone (GH) was normal in more than a third of the patients while the normal level of insulin-like growth factor I (IGF-I) was observed only in 5 (8.19%) of the patients with acromegaly, which suggests that IGF-I is of greater diagnostic value than fasting GH. GH suppression in an oral glucose tolerance test enables the activity of the disease to be verified in individuals with normal fasting GH and IGF-I levels.

When entered into the register, 12.2% of the patients with active acromegaly received the present-day therapy with somatostatin analogues; 85.9% are currently taking this therapy.

Key words: acromegaly, growth hormone, insulin-like growth factor I, somatostatin analogues.

Акромегалия — редкое заболевание, распространенность которого составляет 50—70 случаев, а заболеваемость — 3—4 случая на 1 млн населения в год [8]. В связи с этим эндокринолог общей практики имеет очень ограниченный опыт лечения акромегалии, тем более что методы консервативной терапии данного заболевания в последние годы существенно изменились. В частности, были предложены аналоги соматостатина, подавляющие секрецию гормона роста опухолью гипофиза. В целях оптимизации лечения пациентов с акромегалией Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) РАМН предложил организовать в регионах России регистры больных акромегалией, данные которых периодически передаются в ЭНЦ РАМН. В рамках работы данного регистра специально обученные эндокринологи могут оказывать высокопрофес-

сиональную консультативную и лечебную помощь больным акромегалией.

С января 2005 г. на базе отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ организован московский областной регистр больных акромегалией, двухлетний опыт работы которого и представлен в этой статье.

Материалы и методы

Регистр больных акромегалией представляет собой компьютерную базу данных (Microsoft Access), ее параметры были разработаны сотрудниками ЭНЦ РАМН. Сведения о больном эндокринолог вносит вначале в "Карту регистрации больного акромегалией", а затем в компьютерную базу данных, которая регулярно передается в ЭНЦ РАМН.

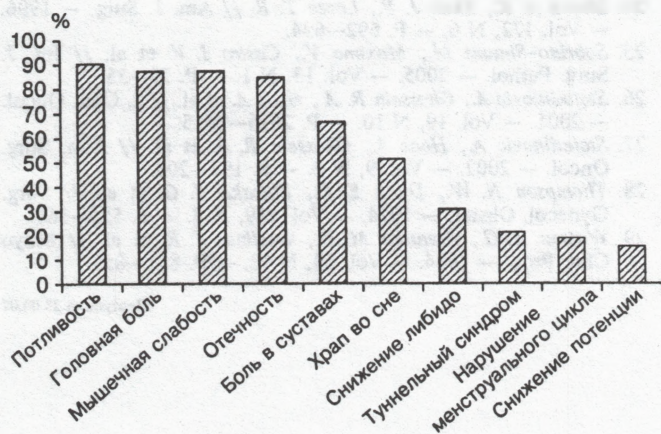


Рис. 1. Частота различных жалоб при акромегалии.

Результаты и их обсуждение

Анализ проявлений акромегалии проведен в группе из 70 больных, включенных в регистр, — 14 мужчин и 56 женщин от 23 до 77 лет, средний возраст $53,1 \pm 13,08$ года. Средний возраст больных на момент установления диагноза $44,8 \pm 12,8$ года. Период от момента появления первых признаков заболевания до диагностики акромегалии составил $5,85 \pm 5,79$ года.

Как видно из рис. 1, самой частой была жалоба на потливость (89,9%), обусловленную повышенной активностью потовых желез вследствие усиления основного обмена [1, 3, 9]. В 15,6% случаев потливость была незначительной, в 25,6% случаев носила умеренный характер и в 48,7% случаев была значительно выражена (рис. 2).

В 87,2% случаев больные жаловались на головную боль, чаще всего постоянную и изнуряющую. В 34,4% случаев она практически не беспокоила пациентов, носила периодический характер и купировалась приемом анальгетиков, в 40% случаев отмечены умеренные проявления головной боли, а в 12,9% случаев головная боль имела постоянный характер и не купировалась приемом анальгетиков.

Мышечная слабость и снижение толерантности к физической нагрузке обнаружены в 87,2% случаев, несмотря на увеличение мышечной массы, и являются следствием проксимальной миопатии [1, 9]. В 30% случаев эти признаки заболевания были

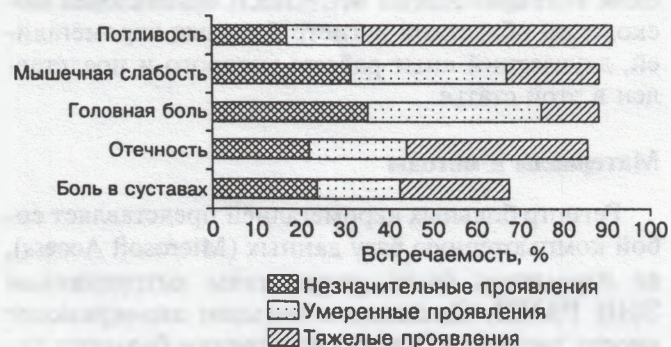


Рис. 2. Выраженность жалоб при акромегалии (частота более 50%).

незначительными, в 33% случаев — умеренными, а в 24,2% случаев — значительно выраженными.

Отечность лица и конечностей наблюдалась у 84,1% больных, что связано с повышенным отложением мукополисахаридов и глюкозаминогликанов в мягких тканях [1]. В 20,1% случаев она была незначительной, в 21,4% случаев отмечены умеренные ее проявления и в 42,6% случаев — значительные.

66,7% больных отмечали боль в суставах, которая обусловлена развитием артропатии вследствие многопланового патологического влияния повышенной концентрации СТГ на структурные элементы сустава [4, 5]. Данный признак является поздним осложнением акромегалии и практически необратим. Артралгия в 27,1% случаев беспокоила больных периодически и была незначительной, в 18,8% случаев боль была умеренной, а в 26,1% случаев выраженной.

Реже вышеописанных симптомов больные жаловались на храп во сне (51,4%), который развивается вследствие макроглоссии и отека слизистой носоглотки [1, 4]. В сочетании с прогнатизмом макроглоссии и отек слизистой носоглотки могут приводить к синдрому ночных апноэ [9]. Туннельный синдром (синдром сдавления карпального канала) встречался у 21,4% больных и проявлялся давящими болями в области лучезапястных суставов, которые возникают вследствие сдавления срединного нерва измененными мягкими тканями [4, 5].

Нарушения со стороны репродуктивной системы у женщин проявлялись нарушением менструального цикла (8,9%) и снижением либидо (14,2%). У мужчин снижение потенции наблюдалось в 14,2% случаев и либидо — в 14,2% случаев.

Обращает на себя внимание существенно большая частота практически всех симптомов у мужчин по сравнению с женщинами (рис. 3).

На момент осмотра характерное для акромегалии изменение внешности (укрупнение черт лица, кистей рук, стоп) наблюдалось у всех больных (рис. 4). Кроме того, папилломы кожного покрова — у 61,4% больных, диастема — у 60,0%, гонартроз — у 52,8%, прогнатизм — у 45,7%, лакторрея — у 4,2%. Последний симптом был связан с гиперпродукцией пролактина у пациентов с соматопролактиномой.

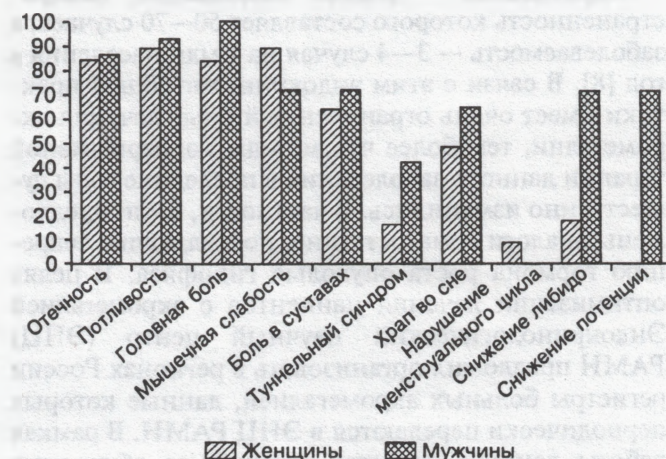


Рис. 3. Частота (в %) жалоб у мужчин и женщин.

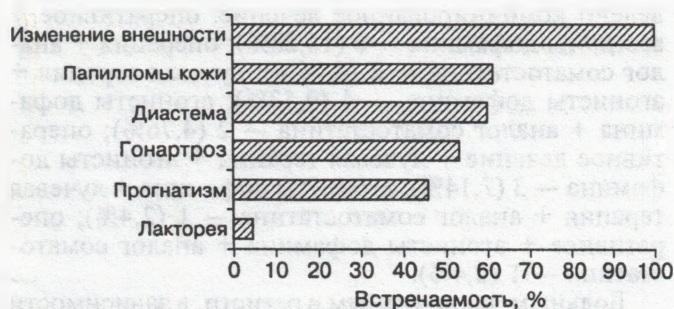


Рис. 4. Частота симптомов акромегалии, выявляемых при осмотре.

Несмотря на то что характерное изменение внешности — яркое и достаточно раннее клиническое проявление акромегалии, до беседы с врачом пациенты не рассматривают его как признак болезни. Прежде всего, потому что "не болит", а также потому, что изменение внешности легко может быть отнесено к нормальным возрастным изменениям. Поводом для обращения к врачу являются более поздние симптомы болезни, чаще всего связанные с теми или иными болевыми синдромами. В результате акромегалия редко диагностируется на ранних сроках, например, в нашем наблюдении это происходило через $5,85 \pm 5,79$ года от начала первых проявлений.

Допплерэхокардиографическое исследование сердца проведено у 54 больных акромегалией. У 55,5% из них была обнаружена гипертрофия миокарда левого желудочка и у 61,1% — диастолическая дисфункция (см. таблицу). Эти изменения типичны для акромегалии [4, 8], как известно, соматотропная кардиомиопатия является ведущей причиной смертности больных [6], которая в 10 раз превышает популяционную [2].

УЗИ щитовидной железы проведено 62 больным. Смешанный эутиреоидный зоб выявлен у 23 (37,1%) пациентов, диффузный — у 11 (17,7%), узловой — у 10 (16,1%); по данным цитологического исследования узловых образований щитовидной железы, полученного в результате биопсии, подтвержден коллоидный зоб.

Видеоколоноскопия проведена у 50 больных акромегалией. По данным гистологического исследования, гиперпластические полипы толстого кишечника выявлены у 13 (26,0%); из них единичные — у 10 (76,9%), множественные — у 3 (23,1%). Полипы размером от 0,3 до 2 см в диаметре с локализацией

в различных отделах толстого кишечника: в слепой кишке — 1, в восходящем отделе толстого кишечника — 1, в поперечном отделе — 2, в нисходящем — 1, в сигмовидной кишке — 6, в ректосигмоидальном переходе — 1, на баугиньево-заслонке — 1, в прямой кишке — 4. В 1 случае обнаружен псевдополип селезеночного угла, в 5 — тубуло-ворсинчатая аденома.

Эзофагогастродуоденоскопия проведена 52 больным, гиперпластические полипы желудка и двенадцатиперстной кишки выявлены у 2 (3,8%).

УЗИ желчного пузыря проведено 64 больным, желчнокаменная болезнь выявлена у 9 (14,0%) из них.

Битемпоральная гемиянопия выявлена у 2 (2,8%) больных с "гигантской" (более 3 см в диаметре) аденомой гипофиза, имеющей экстракеллярное распространение с компримированием хиазм.

На момент 1-й консультации пациента в отделении эндокринологии МОНИКИ МРТ головного мозга была выполнена у 59 больных. Микроаденома выявлена у 18,64% обследованных, макроаденома — у 64,4%, причем интраселлярное расположение макроаденомы было лишь у 5,26%, что свидетельствует о поздней диагностике данной патологии; "пустое" турецкое седло (после операции на гипофизе) — у 1,69%; неизмененный гипофиз (после эндоскопической хирургии микроаденомы и лучевой терапии на область гипофиза) — у 6,8%.

Тошачковый уровень СТГ определяли у 63 больных, среднее его значение составило $50,63 \pm 106,99$ мМЕ/л. Из них у 26 (41,26%) пациентов содержание СТГ оказалось нормальным, у 1 (1,58%) было ниже нормальных значений и у 36 (57,1%) повышено (рис. 5).

ИРФ-1 исследовали у 61 больного, среднее его значение составило $579,45 \pm 256,60$ нг/л, у 5 (8,19%) из них уровень ИРФ-1 оказался нормальным, причем базальный СТГ у этих больных также был нормальным, а у 1 больного уровень ИРФ-1 был сниженным. Выявлена достаточно высокая корреляция между базальным уровнем СТГ и ИРФ-1 (см. рис. 5), и вместе с тем наблюдается высокий процент ложноотрицательных результатов, когда исследуется только тошачковый уровень СТГ. Вероятно, это следствие нелинейной, логарифмической, зависимости (см. рис. 5) между данными показателями. Таким образом, если необходимо провести оперативную верификацию диагноза ак-

Осложнения акромегалии, выявляемые инструментальными методами исследования

Метод исследования	Показатель	Количество обследованных больных	Распространенность, % (n)		
			всего выявлено	М	Ж
УЗИ	Узловой зоб	62	16,1 (10)	7,6 (1)	18,3 (9)
	Диффузное увеличение щитовидной железы	62	17,7 (11)	23,0 (3)	16,3 (8)
	Смешанный зоб	62	37,1 (23)	30,7 (4)	38,7 (19)
	Желчнокаменная болезнь	64	14,0 (9)	—	14,0 (9)
Видеоколоноскопия	Полипы толстого кишечника	50	26,0 (13)	18,1 (2)	28,9 (11)
Гастроскопия	Полипы желудка и двенадцатиперстной кишки	52	3,8 (2)	—	3,8 (2)
Периметрия	Битемпоральная гемиянопия	70	2,8 (2)	—	2,8 (2)
Допплерэхокардиография	Гипертрофия миокарда левого желудочка	54	55,5 (30)	61,5 (8)	53,6 (22)
	Диастолическая дисфункция	54	61,1 (33)	53,8 (7)	63,4 (26)

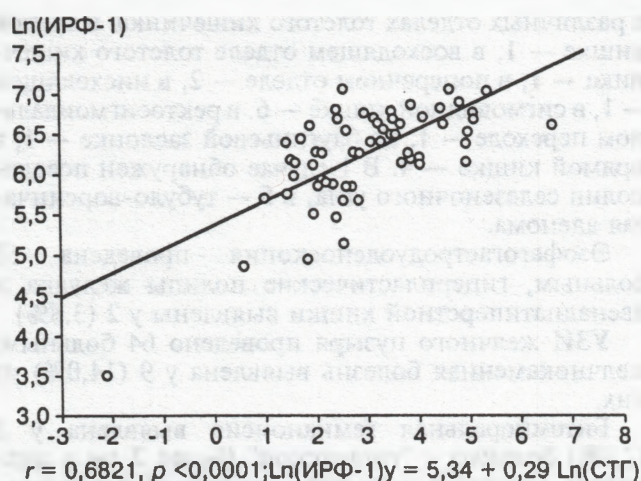


Рис. 5. Логарифмическая зависимость между ИРФ-1 и СТГ.

ромегалии, базирующуюся только на тощаковом исследовании гормонов, то заведомо более надежным является исследование ИРФ-1, чем СТГ [5, 6]. В противном случае (т. е. только при тощаковом исследовании СТГ) диагноз акромегалии не будет лабораторно подтвержден более чем у 1/3 больных. Это связано с тем, что в отличие от быстро меняющейся концентрации СТГ концентрация ИРФ-1 на протяжении суток остается относительно постоянной [7].

Лабораторным диагностическим "золотым стандартом" акромегалии является исследование подавления секреции СТГ в пероральном тесте толерантности к глюкозе (ПТТГ). Он был проведен 40 из 63 больных акромегалией, у которых не было сахарного диабета. Подавление секреции СТГ ($< 2,5$ мМЕ/л) через 2 ч после приема глюкозы наблюдалось только у 1 больного и отражало ремиссию заболевания после проведенной дистанционной гамма-терапии. У всех больных с повышенными тощаковыми значениями ИРФ-1 секреция СТГ в тесте не подавлялась. Из 5 больных с нормальным уровнем ИРФ-1 у 3 секреция СТГ не была подавлена, у 1 подавлена, а еще 1 пациенту тест не проводили из-за имеющегося у него сахарного диабета. Таким образом, тест прежде всего показан больным с нормальными исходными значениями СТГ и/или ИРФ-1, что позволяет верифицировать диагноз акромегалии или оценивать эффективность терапии. В случае очевидной клиники заболевания и существенно повышенного тощакового уровня СТГ/ИРФ-1 можно и не проводить ПТТГ для уточнения диагноза. Вместе с тем, поскольку лечение акромегалии осуществляется достаточно долго и обычно поэтапно, то желательно иметь исходные значения теста, чтобы оценивать эффективность лечения в динамике, так как тощаковых значений СТГ/ИРФ-1 для такой оценки недостаточно [5].

На момент включения в регистр 42 больных ранее получали лечение. У 23 (54,76%) пациентов была проведена та или иная монотерапия: аденомэктомия — 7 (16,7%) больным, лучевая терапия — 2 (4,76%), агонисты дофамина получали 13 (30,9%), аналог соматостатина (сандостатин ЛАР) — 1 (4,3%). Остальным 19 (45,24%) больным было про-

ведено комбинированное лечение: оперативное + агонисты дофамина — 6 (14,28%); операция + аналог соматостатина — 2 (4,76%); лучевая терапия + агонисты дофамина — 4 (9,53%); агонисты дофамина + аналог соматостатина — 2 (4,76%); оперативное лечение + лучевая терапия + агонисты дофамина — 3 (7,14%); агонисты дофамина + лучевая терапия + аналог соматостатина — 1 (2,4%); оперативное + агонисты дофамина + аналог соматостатина — 1 (2,4%).

Больным, включенным в регистр, в зависимости от активности заболевания была проведена коррекция ранее назначенного лечения. До включения в регистр терапию аналогами соматостатина получали всего 7 (12,2%) из 57 пациентов с активной фазой акромегалии, а после включения в регистр — 49 (85,9%). Из них 29 больным был назначен сандостатин ЛАР ("Novartis", Швейцария), 11 — соматупин ("Ipsen", Франция) и 9 — октреотид депо ("Фарм-Синтез", Россия). В связи с исключением соматупина из списка ДЛО в 2007 г. все больные, ранее получавшие данный препарат, были переведены на сандостатин ЛАР и, таким образом, на данный момент терапию сандостатином ЛАР получают 40 (70,1%) пациентов с активной фазой акромегалии. Следует отметить, что такое значительное повышение частоты назначения аналогов соматостатина связано, с одной стороны, с тем, что регистр позволил достаточно оперативно вызывать в МОНИКИ большое число больных, которым эндокринолог, ведущий регистр и специализирующийся на лечении акромегалии, назначил адекватную терапию. С другой стороны, с 2005 г. государство предоставило службе здравоохранения возможность назначать бесплатно для больного дорогостоящие аналоги соматостатина. Организация регистра позволяет, кроме того, исключить необоснованное назначение или отказ от аналогов соматостатина, так как наблюдение за больными акромегалией осуществляется централизованно, в ведущем эндокринологическом центре региона, специально подготовленным для этой цели эндокринологом, который и определяет тактику и стратегию лечения заболевания.

Отличительной особенностью современных препаратов соматостатина являются специальная техника разведения кристаллов и быстрое введение лекарства после разведения. Поскольку препарат чрезвычайно дорогой, его введение осуществляет только специально обученная медицинская сестра. Более того, ввиду того что его достаточно вводить 1 раз в месяц, эту процедуру проводили исключительно на базе поликлиники МОНИКИ.

Следует отметить, что до включения больных акромегалией в московский областной регистр практически все они наблюдались районным эндокринологом крайне нерегулярно. Включенные в регистр больные с активной фазой акромегалии наблюдаются ежемесячно. Эндокринологом МОНИКИ у них ежемесячно оценивается динамика симптомов, в том числе и побочные эффекты лечения соматостатином. На фоне терапии аналогами соматостатина проводят контроль динамики ИРФ-1 и СТГ (тощаковый или в ходе теста толерантности к глюкозе) каждые 3 мес, а МРТ головного мозга —

каждые 6 мес. Также 1 раз в 6 мес проводят контроль параметров доплерэхокардиографии для оценки динамики состояния миокарда на фоне терапии аналогами соматостатина. Больным с обнаруженными полипами кишечника после эндоскопического их удаления 1 раз в 6 мес проводят контрольную фиброколоноскопию. Также каждые 6 мес проводят УЗИ щитовидной железы.

Таким образом, ведение регистра позволяет осуществлять разноплановый и систематический контроль за больными акромегалией и в случае необходимости корректировать терапию.

Выводы

1. За 2 года работы московского областного регистра больных акромегалией в него включено 70 больных — 14 мужчин и 56 женщин 23—77 лет (средний возраст $53,1 \pm 13,08$ года), среди которых 57 (81,4%) — с активной стадией акромегалии. Средний возраст больных на момент установления диагноза $44,8 \pm 12,8$ года.

2. Как минимум один из специфических симптомов акромегалии встречался у всех больных: укрупнение черт лица, кистей рук и стоп (у 100%); диастема (у 60%); прогнатизм (у 45%). Вместе с тем период от момента появления первых признаков заболевания до диагностирования акромегалии составил $5,85 \pm 5,79$ года, т. е. оказался достаточно отсроченным.

3. Наблюдались осложнения акромегалии: диастолическая дисфункция миокарда — в 61,1% случаев; гипертрофия миокарда — в 55,5%; эутиреоидный зоб (смешанный — в 37,1%; диффузный — в 17,7%; узловой — в 16,1%); полипы желудочно-ки-

шечного тракта (толстого кишечника — в 26%, желудка и двенадцатиперстной кишки — в 3,8%).

4. Тошачовый уровень СТГ был нормален более чем у 1/3 обследованных, в то время как нормальный уровень ИРФ-1 наблюдался лишь у 5 (8,19%), что свидетельствует о большей диагностической ценности ИРФ-1 по сравнению с тошачовым СТГ. Исследование подавления СТГ в ПТТГ позволяет верифицировать активность заболевания у лиц с нормальными тошачовыми уровнями СТГ и ИРФ-1.

5. На момент включения в регистр только 12,2% больных с активной стадией акромегалии получали современную терапию аналогами соматостатина, на сегодняшний день такое лечение получают 85,9% больных с активной фазой акромегалии, включенных в регистр.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Молитвослова Н. Н., Марова Е. И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: Пособие для врачей. — М., 2006.
2. Иловайская И. А., Молитвослова Н. Н., Марова Е. И. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2006. — № 4. — С. 34—38.
3. Молитвослова Н. Н. // Нейроэндокринология — Я / Под ред. Е. И. Маровой. — Москва, 1999. — С. 245—247.
4. Colao A., Ferone D., Marzullo P. et al. // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25. — P. 102—152.
5. Cook D. M. // Endocr. Pract. — 2004. — Vol. 10, N 3. — P. 214—223.
6. Giustina A., Barkan A., Casanueva F. F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 526—529.
7. Holdaway I., Rajasoorya R., Gamble G. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 667—674.
8. Sheppard M. C. // Clin. Endocrinol. — 2003. — Vol. 58. — P. 387—399.
9. van der Lely Jan, Beckers A., Daly A. et al. // Acromegaly: Pathology, Diagnosis and Treatment. — 2005. — P. 73—84.

Поступила 23.11.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 615.272.2.03:616.71-007.234].015.4

Л. Я. Рожинская¹, С. Д. Арапова¹, Л. К. Дзеранова¹, Н. Н. Молитвослова¹, Е. И. Марова¹, А. А. Шишкина¹, Н. И. Сазонова¹, Т. О. Чернова¹, А. В. Ильин¹, Л. И. Беневоленская², О. А. Никитинская², Т. А. Короткова², Н. В. Торонцова², А. В. Смирнов², Н. В. Демин², С. С. Родионова³, Ю. В. Буклемешев³, А. А. Шумский³

ВЛИЯНИЕ СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТА (БИВАЛОСА) НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ, КОСТНЫЕ МАРКЕРЫ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

¹ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий; ²ГУ Институт ревматологии РАМН; ³ФГУ Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова Росмедтехнологий, Москва

В представленной работе обобщен первый опыт применения бивалоса в терапии постменопаузального остеопороза (ПМОП) в России. Основная цель настоящего исследования заключалась в изучении влияния терапии бивалосом в течение 1 года на минеральную плотность костей (МПК) позвоночного пациенток с ПМОП. В качестве вторичных целей исследования изучали влияние бивалоса на МПК шейки бедра и бедренной кости в целом, на уровень маркеров костного метаболизма, на качество жизни пациенток с ОП, а также переносимость длительной терапии. В исследование включено 60 женщин в возрасте от 55 до 75 лет с ПМОП, проходивших лечение в 3 медицинских центрах Москвы (Эндокринологический научный центр, Институт ревматологии РАМН, Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова) — по 20 пациенток в каждом. Через 1 год применения бивалоса отмечено достоверное увеличение МПК в поясничных позвонках на $4,68 \pm 4,94\%$, в шейке бедра — на $2,0 \pm 4,29\%$ и по общему показателю МПК проксимального отдела бедренной кости — на $3,10 \pm 3,34\%$. Оценка динамики маркеров костного метаболизма выявила статистически значимый прирост костной щелочной фосфатазы на 19,5% и снижение уровня С-терминального телопептида коллагена I типа на 16,5%, что подтверждает разнонаправленный эффект бивалоса на костеобразование и резорбцию костной ткани. Терапия бивалосом повышает качество жизни пациенток: расширяет двигательную активность, снижает уровень депрессии, повышает самооценку. В результате уменьшается количество пациенток с болью в спине, снижается уровень боли и час-

тота ее возникновения. Бивалос хорошо переносится пациентами, частота нежелательных явлений, связанных с его приемом, не превышает 15%, а отмена препарата из-за нежелательных явлений потребовалась в 5% случаев. Не наблюдалось серьезных побочных явлений. Несмотря на то что было проведено открытое несравнимое контролируемое клиническое исследование, наши результаты сходны с данными многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с большой статистической мощностью.

Ключевые слова: остеопороз, бивалос, эффективность, переносимость.

The present paper pools the first experience with Bivalos used in therapy for postmenopausal (PM) osteoporosis (OP) in Russia. The main objective of this investigation was to study the impact of one-year Bivalos therapy on spinal bone mineral density (BMD). As secondary end points, the authors evaluated the effects of Bivalos on BMD of the femoral neck and femur as a whole, on the level of bone metabolic markers, the quality of life in patients with OP, and the tolerability of long-term therapy. The study covered 60 females aged 55 to 75 years who had PMOP treated in 3 Moscow medical centers (Endocrinology Research Center; Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; N. N. Priorov Central Institute of Traumatology and Orthopedics) with 20 patients in each center. At 1 year of Bivalos use, there were significant increases of BMD in the lumbar vertebrae by $4.68 \pm 4.94\%$, femoral neck by $2.0 \pm 4.29\%$ and in the overall index of BMD in the proximal femur by $3.10 \pm 3.34\%$. Assessing the time course of changes in bone metabolism markers revealed a statistically significant increment in bone alkaline phosphatase by 19.5% and a reduction in C-terminal telopeptide collagen type 1 by 16.5%, which supports the heterodirectional effect of Bivalos on osteogenesis and bone tissue. Bivalos therapy improved quality of life, extended motor activity, diminished depression, increased self-assessment, decreased the number of patients with spinal pain, relieved pain, and reduced the frequency of its occurrence. Bivalos was well tolerated; the incidence of adverse reactions was not greater than 15% and the drug discontinuance was required in 5% of cases. No serious side effects were observed. Despite the fact that an open-labeled uncontrolled clinical study had been conducted, our results were consistent with those of multicenter double-blind placebo-controlled studies in larger groups.

Key words: osteoporosis, bivalos, efficiency, tolerability.

Большинство средств для лечения остеопороза (ОП) с доказанной антипереломной активностью влияют в основном на процессы костной резорбции (бисфосфонаты, эстрогены, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, кальцитонины). Существующая антирезорбтивная терапия ОП реализуется через подавление активности остеокластов, что вызывает снижение костного метаболизма и уменьшает глубину резорбтивных полосей. Это способствует улучшению механической прочности и увеличивает минерализацию кости. Однако костное ремоделирование является двусторонним процессом, т. е. снижение активности остеокластов из-за антирезорбтивного лечения сочетается с уменьшением активности остеобластов [3, 7, 19]. Не вызывает сомнений, что антирезорбтивная терапия останавливает прогрессирование ОП. Это выражается в повышении минеральной плотности кости (МПК) путем заполнения ремоделирующих пространств и увеличения минерализации матрикса, однако антирезорбтивная терапия только консервирует, но не восстанавливает разрушенную микроархитектуру [19]. В тяжелых случаях ОП только прекращение потери костной ткани может быть недостаточным для предотвращения будущих переломов. В этих случаях лечение, стимулирующее костеобразование и восстанавливающее костные потери, способно предотвратить переломы [1, 14]. С этой точки зрения, большой интерес вызвали исследования, показавшие костестимулирующее и антирезорбтивное действие солей стронция на костную ткань. Для клинического применения была выбрана стронциевая соль ранеловой кислоты — стронция ранелат (СР). Международные многоцентровые плацебо-контролируемые исследования эффективности СР (бивалоса) при постменопаузальном ОП (ПМОП) доказали достоверное снижение риска как позвоночных, так и периферических переломов костей, существенное повышение МПК и уникальное, разнонаправленное действие препарата на костный метаболизм [12, 13, 15, 16, 18]. В представленной работе обобщен первый

опыт применения бивалоса в терапии ПМОП в России.

Цель настоящего исследования — изучение влияния терапии бивалосом на МПК у пациенток с ПМОП, на уровень маркеров костного метаболизма, на качество жизни пациенток с ОП, а также переносимости длительной терапии.

Материалы и методы

Обследованы и пролечены в течение 12 мес 60 женщин в постменопаузе на базе 3 медицинских центров Москвы (по 20 в каждом центре): Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) Росмедтехнологий, Института ревматологии (ИР) РАМН и Центрального института травматологии и ортопедии (ЦИТО) им. Н. Н. Приорова Росмедтехнологий. Проведено многоцентровое открытое несравнимое контролируемое клиническое исследование IV фазы в условиях, наиболее приближенных к реальной клинической практике.

Работа проведена в соответствии с правилами качественной клинической практики. У всех пациенток было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

- амбулаторные пациентки в возрасте от 55 до 75 лет, находившиеся в состоянии постменопаузы в течение не менее 2 лет;
- письменное информированное согласие на участие в исследовании;
- снижение МПК в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_{IV}) более чем на 2,5 стандартного отклонения (СО) по сравнению со средними значениями этих показателей у здоровых женщин в период пременопаузы, но не более $-4,5$ СО.

Критерии исключения:

- любая из причин вторичного ОП: гиперпаратиреоз, синдром мальабсорбции, болезнь Педжета, почечные остеодистрофии, остеомалация;
- злокачественные новообразования в течение предшествующих 5 лет;

- некомпенсированные гипотиреоз и гипертиреоз;
- выраженные нарушения функции печени или почек;
- наличие более 3 переломов позвонков (или более 1 в поясничном отделе позвоночника);
- клинически значимые отклонения от нормы результатов клинического и биохимического анализов крови;

- снижение уровня 25 ОНД ниже 15 нг/мл;
- сопутствующее лечение средствами, способными повлиять на метаболизм костной ткани или минеральный обмен (андрогены, анаболические стероиды, бисфосфонаты, кальцитонин, глюкокортикоиды, эстрогены, фториды, препараты паратиреоидного гормона, непрямые антикоагулянты, антиконвульсанты), в течение предшествующих 1–6 мес (в зависимости от препарата) перед включением в исследование.

Краткое описание исследования. После завершения процедур скрининга (1-й визит) пациенткам, соответствовавшим критериям включения и не имевшим критериев исключения из исследования, на исходном визите (2-й визит) назначали терапию бивалосом на 12 мес с визитами в клинику через 3 мес (3-й визит), 6 мес (4-й визит) и 12 мес (5-й визит, заключительный) лечения. Исследуемый препарат бивалос (СР) назначали в виде порошка по 2,0 г для ежедневного приема на ночь (через 2–3 ч после последнего приема пищи). Пациентки растворяли порошок в 100 мл воды. Кроме того, на протяжении всего исследования они получали перорально терапевтические дозы кальция (минимум 500 мг элементарного кальция в день) и витамин D (400 МЕ в день) в виде одной жевательной таблетки кальция D₃ Никомед.

Критериями оценки эффективности терапии являлись:

- МПК поясничных позвонков, шейки бедра и МПК бедренной кости в целом;
- маркеры костного метаболизма: содержание в крови остеокальцина (ОК), костной щелочной фосфатазы (КЩФ), сывороточного С-терминального телопептида коллагена I типа (СТХ);
- качество жизни по опроснику EuroQol (EQ5D);
- оценка боли в спине (по валидизированной анкете);
- оценка эффективности терапии врачом;
- оценка эффективности терапии пациентками;
- оценка безопасности и переносимости.

Денситометрия. Всем пациенткам до включения в исследование и на 5-м визите проводили денситометрию с определением МПК в L₁–L_{IV}, измеренной в передне-заднем направлении, шейки бедра (FN) и общего показателя проксимального отдела бедренной кости (ТН). Денситометрическое исследование в ЭНЦ и ЦИТО осуществляли с помощью рентгеновского костного денситометра "Prodigy" (GE Lunar Corporation, США), в ИР РАМН — на аппарате QDR 4500W ("Hologic", США).

В связи с этим результаты денситометрии МПК (BMD) были стандартизированы с применением следующих формул:

- Для поясничного отдела позвоночника:

$$\text{МПК} = 1,0755 \cdot \text{МПК Hologic};$$

$$\text{МПК} = 0,9522 \cdot \text{МПК Lunar}.$$

- Для общего показателя проксимального отдела бедренной кости:

$$\text{МПК} = 1,008 \cdot \text{МПК Hologic} + 0,006;$$

$$\text{МПК} = 0,979 \cdot \text{МПК Lunar} - 0,031.$$

Биохимические маркеры костного метаболизма.

Биохимические маркеры формирования костной ткани: КЩФ и ОК, а также маркер костной резорбции СТХ — определяли в сыворотке крови исходно, через 3 и 12 мес лечения. Гидроксивитамин D измеряли только на скрининговом визите. КЩФ исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя диагностические наборы BCM Diagnostics, гидроксивитамин D — также методом ИФА, используя наборы IDS № AC-57.ОК, СТХ — иммунохемилюминесцентным методом на приборе Elecsys 2010 диагностическими наборами компании Рош. Эти исследования проводили в лаборатории ЭНЦ.

Рентгенологическое исследование. На 2-м визите проводили латеральную рентгенографию поясничного (L₁–L_{IV}) и грудного (T_{IV}–T_{XII}) отделов позвоночника для выявления предшествующих и переломов тел позвонков. Степень снижения высоты тел позвонков (от I до III) определяли рентгеноморфометрически соответственно методике Н. Genant [13]. Исследование выполнялось централизованно в ИР РАМН.

Качество жизни пациенток оценивали с помощью опросника оценки качества жизни Европейской группы качества жизни EuroQol EQ-5D и анкеты по оценке боли в спине исходно, через 6 и 12 мес от начала лечения. Опросник качества жизни EQ-5D состоит из пяти 3-балльных шкал (подвижности, ухода за собой, привычной повседневной деятельности, боли и дискомфорта, тревоги и депрессии) и одной 100-балльной визуальной шкалы самооценки здоровья.

Боль в спине оценивали по следующим параметрам: наибольшее число дней подряд с болью в спине за последние 3 мес; общее число дней с болью в спине за последние 3 мес; сила боли в спине до начала терапии: нет боли, очень слабая, слабая, умеренная, сильная, очень сильная.

Безопасность лечения оценивали по данным о нежелательных явлениях (НЯ), клинически значимых изменениях жизненно важных показателей и результатов лабораторных тестов. НЯ оценивали по степени тяжести, связи с терапией исследуемым препаратом и соответствию критериям серьезного нежелательного явления (СНЯ) согласно общепринятым определениям.

Стандартные лабораторные тесты, которые включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение ТТГ на визите скрининга и контроль биохимических показателей крови (общий билирубин, общая ЩФ, ГГТ, АЛТ, АСТ, мочевиная кислота, фосфор, кальций) на 4-м и на 5-м визитах.

Статистический анализ проведен с использованием статистического пакета SAS^R (версия 8.02, SAS Institute, США). Все статистические тесты вы-

Таблица 1

Антропологические и демографические характеристики пациенток, включенных в анализ эффективности

Характеристика	Среднее $\pm$ СО	Медиана	Мин.	Макс.
Возраст, годы	63,6 $\pm$ 5,7	63,9	55,0	74,0
Длительность постменопаузального периода, годы	14,8 $\pm$ 6,7	14,4	2,3	34,9
Рост, см	158,6 $\pm$ 5,3	157,7	143,0	171,4
Масса тела, кг	65,5 $\pm$ 9,9	65,5	44,0	84,6
Индекс массы тела (ИМТ)	26,1 $\pm$ 3,9	26,2	19,1	37,1

полняли для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости был выбран $< 0,05$.

Статистическую достоверность изменений МПК и биохимических маркеров костного метаболизма анализировали с использованием парного t -критерия Стьюдента или знакового критерия Вилкоксона (в случае невыполнения законов нормального распределения). Ответившими на лечение считали пациенток, у которых по окончании терапии произошло повышение МПК L_1-L_{IV} более чем на 2%. Увеличение данного показателя на 2% и менее расценивали как клинически незначимое, а отсутствие динамики или уменьшение МПК интерпретировали как отсутствие эффекта после проведенного курса лечения.

При анализе динамики качества жизни исследовали наличие линейного тренда показателей оценки качества жизни по опроснику EQ-5D от исходного уровня к заключительному визиту.

Оценку безопасности проводили у всех пациенток, включенных в исследование, которые получили хотя бы 1 дозу исследуемого препарата и хотя бы 1 раз были оценены в отношении безопасности.

Результаты и их обсуждение

Из 60 пациенток 56 (93%) исследование завершили согласно протоколу, 4 (7%) женщины досрочно прекратили участие в исследовании: 3 (5%) — по причине НЯ, 1 пациентка изменила место жительства.

Исходные характеристики исследуемых пациенток. Антропологические и демографические данные пациенток, включенных в анализ эффективности, представлены в табл. 1.

Средний возраст пациенток составил $63,6 \pm 5,7$ года, длительность менопаузы — $14,8 \pm 6,7$ года, ИМТ был слегка повышен — $26,1 \pm 3,9$ (см. табл. 1).

Сопутствующие заболевания наблюдались у 97% пациенток, включенных в исследование. Наиболее часто женщины страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы — 68,6%, пищеварительной системы — 68,3%, опорно-двигательного аппарата (остеоартроз, остеохондроз) — 51,7%.

Результаты денситометрии показали, что у всех пациенток, включенных в исследование, наблюдался ОП в L_1-L_{IV} (табл. 2). Так, на исходном визите МПК в L_1-L_{IV} в среднем составила $0,747 \pm 0,059$ г/см², величина T -критерия в среднем достигала $-3,1 \pm 0,4$ СО. В проксимальном отделе бедренной кости (FN и TH) у большинства

Таблица 2

Исходные показатели состояния костной ткани и минерального обмена пациенток, включенных в анализ эффективности

Показатель	Среднее $\pm$ СО	Медиана
МПК L_1-L_{IV} , г/см ²	$0,747 \pm 0,059$	0,760
t -критерий (СО)	$-3,1 \pm 0,4$	-3,1
МПК FN, г/см ²	$0,677 \pm 0,09$	0,665
t -критерий	$-2,2 \pm 0,7$	-2,2
МПК TH, г/см ²	$0,743 \pm 0,087$	0,736
t -критерий (СО)	$-1,6 \pm 0,7$	-1,65
Кальций сыворотки крови, ммоль/л	$2,4 \pm 0,1$	2,43
Фосфор сыворотки крови, ммоль/л	$1,1 \pm 0,16$	1,1
Общая щелочная фосфатаза, мЕ/мл	$185,3 \pm 57,7$	165,5
25 гидроксивитамин D, нг/мл	$36,6 \pm 36,3$	31,2

женщин наблюдалась остеопения. Практически все включенные в исследование женщины имели нормальные уровни кальция, фосфора и активности общей ЩФ в крови. Что касается уровня 25-гидроксивитамина D, то нормальными считаются значения более 40 нг/мл (100 нмоль/л), гиповитаминоз регистрируется при его уровне в крови 20—40 нг/мл, недостаточность витамина D — 10—20 нг/мл, дефицит — при показателях менее 10 нг/мл (25 пмоль/л). Как видно из табл. 2, у наших пациенток средние значения 25ОНD были несколько ниже нормальных.

Как следует из табл. 3, средние показатели маркеров костного обмена у пациенток не отличались от референсных значений, однако у 15% женщин выявлено повышение уровня СТХ.

При включении в исследование у 29 (48%) пациенток при рентгеноморфометрии не было обнаружено деформаций грудных и поясничных позвонков. У 17 (28%) женщин обнаружено по 1 позвонку с деформацией I или II степени. У остальных 14 (24%) пациенток отмечено от 2 до 3 позвонков с различной степенью деформации.

Таким образом, женщины, включенные в исследование, являются типичной популяцией пациенток с ПМОП, из которых 52% имели предшествующие деформации тел позвонков и, соответственно, высокий риск повторных переломов. Характеристики данной популяции пациенток являются идеальными для назначения активной антиостеопоротической терапии таким препаратом как бивалос.

Оценка эффективности бивалоса для лечения ОП

Минеральная плотность костной ткани. Полученные результаты продемонстрировали статистически значимое увеличение МПК L_1-L_{IV} с $0,747$ до $0,781$ г/см² (табл. 4 и рис. 1), что соответствовало приросту МПК на $4,67 \pm 4,9\%$ ($p < 0,001$). У 78%

Таблица 3

Базальные значения маркеров костного метаболизма

Показатель	Среднее $\pm$ СО	Медиана
КЩФ	$24,0 \pm 7,9$	22,85
ОК	$27,0 \pm 10,8$	25,8
СТХ	$0,42 \pm 0,23$	0,405

Таблица 4

Динамика показателей МПК (в мг/см²) на фоне лечения бивалосом ($n = 56$)

Показатель	L_1-L_{IV}	FN	TH
МПК исходная, мг/см ² :			
среднее значение	0,747	0,679	0,743
СО	0,059	0,09	0,087
медиана	0,760	0,658	0,736
МПК через 12 мес, мг/см ² :			
среднее значение	0,781	0,692	0,766
СО	0,066	0,091	0,091
медиана	0,786	0,667	0,761
Изменение от исходного уровня, %:			
среднее значение	4,68	2	3,1
СО	4,94	4,29	3,34
p	$< 0,001^* < 0,0021^* < 0,001^*$		

Примечание. * — увеличение МПК статистически достоверное.

женщин прирост МПК составил более 2%, из них у 41% пациенток — более 6%, у 11% — менее 2% и у 11% наблюдалась отрицательная динамика МПК. При анализе динамики МПК в подгруппе пациенток моложе 65 лет по сравнению с женщинами старше 65 лет различий в приросте МПК не отмечено: +4,74 и 4,52% соответственно. Наши результаты по динамике МПК позвонков через 1 год лечения бивалосом аналогичны данным, полученным в исследовании STRATOS [11], SOTI [12], TROPOS [16], где за 1-й год лечения отмечено увеличение МПК в L_1-L_{IV} на 4—5%, в течение 3 лет исследования ежегодный прирост МПК составил 4%.

При оценке МПК FN и TH оказалось (см. табл. 4 и рис. 1), что через 1 год лечения бивалосом МПК достоверно увеличилась, и прирост ее составил 2 и 3,1% соответственно ($p < 0,0021$ и $p < 0,00001$). Хотя в задачи исследования не входило измерение динамики МПК в большом вертеле и треугольнике Варда, тем не менее в этих отделах также выявлено достоверное увеличение МПК (см. рис. 1). Прирост МПК более 2% в FN и TH наблюдался у 41 и 67% пациенток, более 3% — у 33 и 56% женщин соответственно. У 48% пациенток в FN и у 28% в TH отмечена стабилизация МПК (без динамики), и только у 11% больных в FN и у 6% в TH выявлена

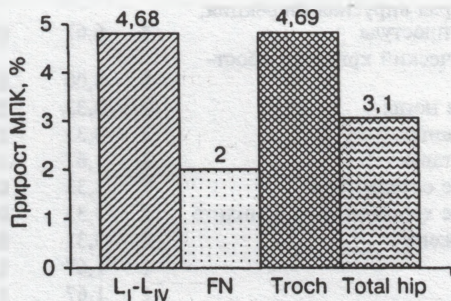


Рис. 1. Динамика МПК (в %) в различных отделах скелета за 12 мес терапии бивалосом.

L_1-L_{IV} — прирост МПК в поясничных позвонках; FN — шейка бедренной кости; Troch — большой вертел; Total hip — общий показатель бедренной кости.

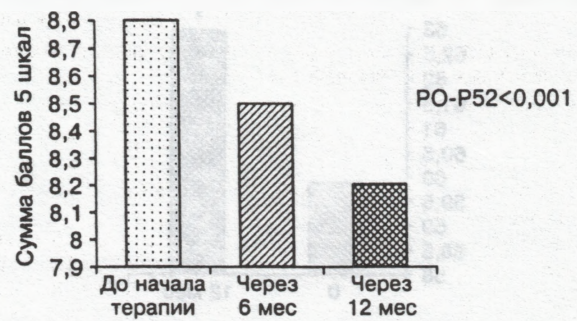


Рис. 2. Влияние бивалоса на суммарную оценку качества жизни.

отрицательная динамика МПК. Наши данные по динамике МПК на фоне лечения бивалосом в различных отделах бедренной кости согласуются с результатами исследования TROPOS [16], где за 1-й год лечения МПК увеличилась на 3%, а в течение 3 лет исследования ее ежегодный прирост составил 2%.

Несмотря на то что в нашем исследовании мы не могли оценить влияние бивалоса на снижение риска позвоночных и внепозвоночных переломов, существенное повышение МПК во всех измеренных отделах скелета за 1 год лечения позволяет согласиться с мнением О. Bruyere и соавт. [4, 5], показавшим тесную связь между повышением МПК в позвонках и бедренной кости и снижением риска как позвоночных, так и внепозвоночных переломов на фоне терапии бивалосом.

Биохимические маркеры костного метаболизма. Исследование в динамике биохимических маркеров костеобразования и костной резорбции при лечении ОП позволяет в более ранние сроки, чем измерение МПК и оценка частоты переломов костей, определить реакцию пациентов на лечение.

Нами оценивались 2 маркера костеобразования (ОК и КЩФ) и 1 показатель скорости резорбции костной ткани (СТХ). Как в экспериментальных работах на культуре ткани и клеточных линиях [6, 10, 17], так и в клинических исследованиях [11—13, 16], был доказан уникальный механизм действия бивалоса: стимуляция костеобразования и подавление резорбции костной ткани. Причем, если паратгормон повышает костеобразование в 2—3 раза, увеличивая при этом костную резорбцию [1, 14], а бисфосфонаты подавляют последнюю на 60—80% [2], то бивалос оказывает более физиологическое действие, повышая костеобразование на 20—24% и снижая резорбцию кости на 8—15% [11, 12, 15, 17].

По нашим данным, уровень ОК через 3 и 12 мес не претерпел значимых изменений, в то время как активность КЩФ после первых 13 нед терапии статистически достоверно увеличивалась с $24,0 \pm 7,7$ до $28,7 \pm 11,0$ нг/мл (на 19,6%, $p < 0,0001$). В последующий период значение параметра снижается, но все равно остается больше исходного значения до начала терапии. СТХ статистически достоверно снизился с $0,42 \pm 0,23$ до $0,36 \pm 0,21$ нг/мл (на 16,7%, $p < 0,0001$) после 52 нед терапии бивалосом. Эта картина полностью соответствует данным, полученным в предшествующих клинических исследованиях. В исследовании STRATOS [11] содержа-

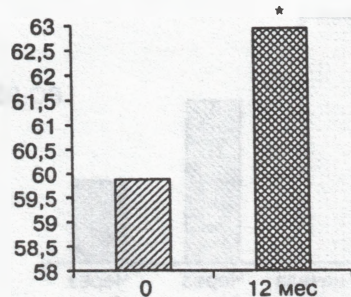


Рис. 3. Оценка своего здоровья пациентами на фоне терапии бивалосом по 100-балльной визуальной шкале.

Здесь и на рис. 4: * — $p = 0,002$.

ние КЩФ увеличилось во всех группах лечения по сравнению с плацебо, оставаясь повышенным на 11% к 24-му месяцу, однако не было значимых изменений уровня ОК и проколлагена. Экскреция N-терминального тепопептида коллагена I типа (NTX) с мочой (маркера костной резорбции) достоверно уменьшилась в дозозависимом режиме, максимальное снижение (на 20,2%) наблюдалось при приеме СР через 6 мес, к 24-му месяцу снижение уровня NTX составляло 8,6%, что достоверно отличалось от значений группы плацебо, где отмечено повышение содержания NTX на 1,5% от исходных данных.

В исследовании SOTI у пациенток, получавших СР, уже через 3 мес терапии наблюдалось достоверное снижение содержания СТХ на 12,2%, но к 12-му месяцу отмечено возвращение его уровня к базальным значениям, но тем не менее он был ниже, чем в группе плацебо к 36-му месяцу. Концентрация КЩФ достоверно повысилась через 3 мес (+8,1%), достигнув максимума к 24-му месяцу [12].

Качество жизни. Анализ данных показал наличие статистически значимой линейной тенденции улучшения различных показателей качества жизни, оцененных по опроснику EuroQol (EQ5D). Через 52 нед терапии среднее значение шкалы ухода за собой статистически достоверно улучшилось по сравнению с ситуацией до начала лечения ($p = 0,006$). Улучшилось среднее значение шкалы привычной повседневной деятельности ($p = 0,01$), снизились показатели шкалы тревоги и депрессии ($p = 0,047$). По остальным двум шкалам статистически достоверных изменений не выявлено. На рис. 2 представлено достоверное улучшение каче-

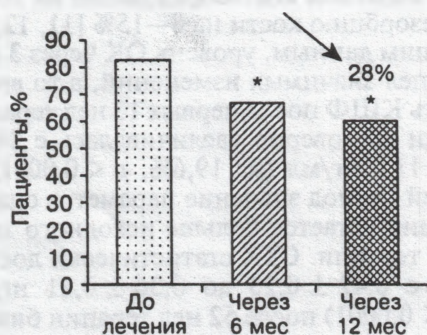


Рис. 4. Динамика количества (в %) пациентов с болью в спине на фоне терапии бивалосом.

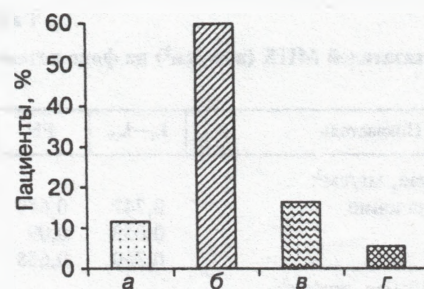


Рис. 5. Оценка эффективности терапии пациентами.

а — очень хорошая; б — хорошая; в — удовлетворительная; г — нет эффекта.

ства жизни по суммарной оценке всех показателей (чем ниже суммарный балл, тем лучше качество жизни). Также повысилась и оценка состояния своего здоровья пациентами по 100-балльной визуальной шкале (рис. 3).

Анализ анкеты по оценке боли в спине выявил следующую динамику исследуемых показателей: снизился показатель "наибольшее число дней подряд с болью в спине" после 52 нед терапии по сравнению с ситуацией до начала терапии ($p = 0,015$). Общее число дней с болью в спине также статистически достоверно снизилось по сравнению с исходными показателями. Сила боли после 52 нед терапии статистически достоверно снизилась по сравнению с таковой до начала терапии ($p < 0,001$). На 28% уменьшилось количество пациенток с болью в спине (рис. 4). Наши данные вполне сопоставимы с результатами больших плацебо-контролируемых исследований [10], где при применении опросника QUALIOST продемонстрировано достоверное улучшение показателей по шкале эмоциональные переживания в сравнении с группой плацебо и исходными показателями, и по оценке физического состояния (в сравнении с группой плацебо). В этой же работе показано статистически значимое долгосрочное влияние терапии бивалосом на боль в спи-

Таблица 5
Нежелательные явления, отмеченные в ходе исследования

Нежелательные явления	Все		Связанные с приемом бивалоса	
	абс.	%	абс.	%
Диарея	5	8,33	3	5,00
Грипп, острая вирусная инфекция, ОРЗ или простуда	4	6,67	0	0,00
Гипертонический криз или обострение АГ	3	5,00	0	0,00
Судороги в ногах	2	3,33	2	3,33
Боли в мышцах	2	3,33	1	1,67
Боли в суставах	2	1,67	1	1,67
Обострение остеоартроза	2	3,33	0	0,00
Обострение хронического бронхита	2	3,33	0	0,00
Головокружение	2	3,33	0	0,00
Одышка	1	1,67	1	1,67
Тошнота	1	1,67	1	1,67
Сухой кашель	1	1,67	1	1,67
Исчезновение боли в спине	1	1,67	1	1,67
Гриппоподобный синдром	1	1,67	1	1,67
Обострение язвенной болезни	1	1,67	1	1,67

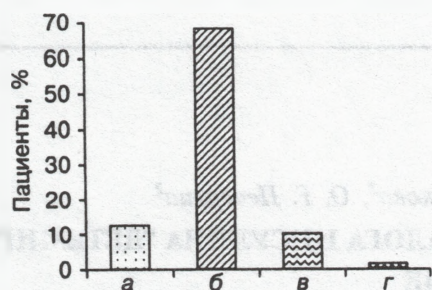


Рис. 6. Оценка эффективности терапии врачами.

а — очень хорошая; б — хорошая; в — удовлетворительная; г — нет эффекта.

не: после 1 года лечения в группе терапии было на 31% меньше пациентов с болью в спине по сравнению с группой плацебо, через 3 года лечения — на 30%, через 4 года — на 28%.

Безопасность терапии исследуемым препаратом. В выборку для анализа безопасности вошли данные всех 60 (100%) пациенток, включенных в исследование. Никаких СНЯ в ходе терапии не отмечено ни у одной исследуемой пациентки.

Сопутствующие заболевания наблюдались у 97% женщин, включенных в исследование. Очевидно, что в ходе такого продолжительного наблюдения у них не могли не появляться самые разные НЯ. В общей сложности те или иные НЯ были внесены в карты индивидуального наблюдения 30 (50%) пациенток. У 9 (15%) женщин наблюдались такие НЯ, которые можно было связать с приемом исследуемого препарата.

В табл. 5 приведен перечень НЯ, наиболее часто встречающихся у пациенток в ходе исследования, а также тех НЯ, которые врачи каким-то образом связывают с приемом препарата.

Только у 3 пациенток НЯ были прямой причиной прекращения участия в исследовании.

Наши данные по переносимости и безопасности приема бивалоса не противоречат результатам многоцентровых исследований, охвативших в общей сложности около 7000 пациенток [12, 16]. Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота (6,6% случаев в группе лечения и 4,3% — в контроле); диарея (6,5% против 2,4% плацебо) и головная боль (3% против 2,4% плацебо). Указанные нежелательные эффекты в целом были характерны для начальной стадии лечения препаратом и в дальнейшем проходили, при этом каких-либо значимых различий между группами не отмечалось. Через 4 года терапии было установлено, что расстройства нервной системы более часто отмечались в группе больных, получавших СР, по сравнению с плацебо: нарушения сознания (2,5 и 2% соответственно); снижение памяти (2,4 и 1,9% соответственно); судороги (0,3 и 0,1% соответственно).

Оценка эффективности и переносимости терапии бивалосом пациентами и врачами

Суммарная субъективная оценка эффективности терапии препаратом бивалос пациентами и

врачами представлена на рис. 5 и 6. Субъективная оценка эффективности терапии врачей (66,7%) и пациентов (60%) почти совпадают по шкале "хорошая". Такие же показатели по переносимости: врачи в 70% случаев оценили ее как очень хорошую, еще в 23,3% наблюдений как хорошую и в 6,7% — как плохую. Пациенты в 66,7% случаев оценили ее как очень хорошую, еще в 23,3% наблюдений как хорошую, в 2,9% — как удовлетворительную и в 7,1% — как плохую.

Выводы

На основании результатов исследования эффективности и безопасности применения бивалоса у женщин с ПМОП можно сделать следующие выводы:

1. За 1 год терапии бивалосом отмечено достоверное повышение МПК во всех измеренных отделах: поясничные позвонки $+4,68 \pm 4,94\%$; шейка бедра $+2,0 \pm 4,29\%$; общий показатель бедра $+3,10 \pm 3,34\%$; большой вертел $+4,69 \pm 7,17\%$; треугольник Варда $+3,70 \pm 7,96\%$.

2. Бивалос хорошо переносился пациентами; частота НЯ, связанных с приемом препарата, не превышала 15%, а отмена препарата из-за НЯ потребовалась в 5% случаев. Не наблюдалось серьезных побочных явлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arnaud C. D., Zanchetta J. R. et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1434—1441.
2. Black D. M., Cummings S. R., Karpf D. B. et al. // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 1535—1541.
3. Boivin G. Y., Chavassieux P. M., Santora A. C. et al. // Bone. — 2000. — Vol. 27. — P. 687—694.
4. Bruyere O., Delmas P. D., Devogelaer J.-P. et al. // Osteoporos. Int. — 2006. — Vol. 17. — Suppl. 1. — P. s96.
5. Bruyere O., Roux C., Cannata J. B. et al. // Osteoporos. Int. — 2006. — Vol. 17. — Suppl. 1. — P. s8.
6. Buehler J., Chappuis P., Saffar J. L. et al. // Bone. — 2001. — Vol. 29. — P. 176—179.
7. Chavassieux P. M., Arlot M. E., Reda C. et al. // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 100. — P. 1475—1480.
8. Ettinger B., Black D. M., Mitlak B. H. et al. // J. A. M. A. — 1999. — Vol. 282. — P. 637—645.
9. Marguis P. et al. // Osteoporos. Int. — 2005. — Vol. 16, N 3. — P. S54. — Abstr. P223.
10. Marie P. J. // Osteoporos. Int. — 2003. — Vol. 14. — P. S9—S12.
11. Meunier P. J., Slosman D. O., Delmas P. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2060—2066.
12. Meunier P. J., Roux C., Seeman E. et al. // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 459—468.
13. Meunier P. J., Arlot M. E., Roux J. P. et al. // Osteoporos. Int. — 2006. — Vol. 17. — Suppl. 1. — P. s114.
14. Neer R. M., Arnaud C. D., Zanchetta J. R. et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1434—1441.
15. Reginster J. Y., Meunier P. J. // Osteoporos. Int. — 2003. — Vol. 14. — Suppl. 3. — P. S56—S65.
16. Reginster J. Y., Seeman E., De Vernejoul M. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 2816—2822.
17. Reginster J. Y., Sarlet N., Lejeune E., Leonori L. // Curr. Osteoporos. Rep. — 2005. — Vol. 1. — P. 30—34.
18. Roux C., Reginster J. Y., Fechtenbaum J. et al. // Bone Mineral Res. — 2006. Online published January, 22 pp.
19. Seeman E. // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 1841—1850.

Поступила 14.12.07

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 615.252.349.036.86

Л. М. Султанова¹, Н. В. Криницкая², Ю. В. Исакова², О. Г. Печерица²**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНАЛОГА ИНСУЛИНА "ДЕТЕМИР" (ЛЕВЕМИР). КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**¹Кафедра госпитальной терапии с курсом детской эндокринологии Казанского государственного медицинского университета Росздрава; ²Отделение эндокринологии Детской республиканской клинической больницы (главный врач — канд. мед. наук Е. В. Карпукhin) Минздрава Республики Татарстан, Казань

Сахарный диабет 1-го типа у детей и подростков характеризуется выраженной лабильностью течения, а также трудностью достижения компенсации углеводного обмена. Резкие перепады гликемии в течение суток приводят к развитию сосудистых осложнений [1—3]. Особенности переходного возраста (нежелание соблюдать диету и регулярно вводить инсулин, "чтобы не выделяться среди сверстников") и наличие у подростков феномена "утренней зари" приводят к декомпенсации сахарного диабета и повышению потребности в инсулине [2, 3]. Увеличение дозы инсулина является одной из причин развития гипогликемических состояний. Рациональная инсулинотерапия позволяет не только добиться нормогликемии, но и избежать явной и скрытой гипогликемии и тем самым предупредить или замедлить развитие микро- и макрососудистых осложнений.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная К., 1990 г. рождения, родилась от первой нормально протекавшей беременности с массой тела 3600 г, длиной 51 см; нервно-психическое развитие соответствует возрасту: голову держит с 2 мес, сидит с 6 мес, ходит с 1 года. На грудном вскармливании до 1,5 года. Из перенесенных заболеваний отмечаются ОРВИ, грипп, коревая краснуха. Аллергоанамнез без особенностей. Гемотрансфузии не проводились. Наследственность не отягощена. Туберкулез, венерические заболевания и алкоголизм в семье отрицают. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные.

Сахарным диабетом больна в течение 9 лет (с 1998 г.), с момента установления диагноза наблюдается эндокринологами ДРКБ. Обучение в школе диабета проходила неоднократно, но дневник самоконтроля регулярно ведет лишь с 2005 г.

С момента установления диагноза находится на базисно-болюсной инсулинотерапии: актрапид и протафан до 2003 г. 0,5—0,6 ед/кг, затем протафан и новорапид до 2006 г. 0,76 ед/кг, новорапид и левемир по настоящее время 0,75 ед/кг. С 2005 г. отмечается появление постинъекционных гипертрофических липодистрофий живота. С 2006 г. — диабетическая ангиоретинопатия ОУ и диабетическая нефропатия, протеинурическая стадия, без нарушения функции почек. По поводу диабетической нефропатии с этого времени постоянно получает ингибиторы АПФ (энап); курсами 1 раз в 6 мес Вессел-Дуэ Ф (в/м и per os) по 1—1,5 мес, а также трентал, курантил или танакан per os до 2 мес.

Сопутствующие заболевания: наблюдается невропатологом по поводу вегетососудистой дистонии с частыми цефалгиями по смешанному типу; состоит на учете у гастроэнтеролога с диагнозом дискинезии желчевыводящих путей.

В августе 2006 г., учитывая появление множественных осложнений сахарного диабета и ухудшение компенсации (рост гликированного гемоглобина с 8,42 до 9,72%), было принято решение о переводе ребенка на базисно-болюсную инсулинотерапию левемиром и новорапидом.

Состояние на момент перевода

Объективно: рост 163 см — 50-й перцентиль, масса тела 67 кг — 75—90-й перцентиль. ИМТ 25,2. Объем талии 72 см. Половая формула Ах 0, Р 2, Ма 2, Ме 14 лет, регулярные. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, безболезненная. При объективном осмотре увеличения размеров печени не отмечается.

Лабораторные данные: гликемия натощак 13 ммоль/л, наличие явных и скрытых гипогликемий отрицает.

Гликемический профиль: в 12 ч — 8,9; в 14 ч — 7,4; в 18 ч — 13,2; в 21 ч — 9,2; в 3 ч — 6,0; в 6 ч — 19,8 ммоль/л. На дозе инсулина 0,76 ед/кг: протафан в 8 ч — 12 ед, в 21 ч — 14 ед; новорапид в 8 ч — 8 ед., в 13 ч — 9 ед., в 18 ч — 7 ед.

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) 9,7%.

Клиренс по эндогенному креатинину: креатинин крови 87 мкмоль/л, мочи 6 мм/сут; фильтрация: клубочковая 48 мл/мин, канальцевая реабсорбция 98,4%; диурез: суточный 1120 мл, минутный 0,78 мл.

Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, прозрачная, относительная плотность 1005, рН 5,0, белок — 0,16 г/л, 2—3 в поле зрения (п/зр.), 6—8 в п/зр. эпителий 2—3 в п/зр.

Протеинурия в суточной моче 0,14 г/л. Сахар в суточной моче 1,36%.

УЗИ внутренних органов: увеличение размеров печени за счет правой доли (правая доля 148 мм, левая — 67 мм), признаки дискинезии желчевыводящих путей по гипотоническому типу на фоне перегиба тела желчного пузыря, почки без осложнений.

УЗИ щитовидной железы: объем 7,8 мл, структура без особенностей.

Биохимический анализ крови: холестерин 6,32 ммоль/л, мочевины 5,31 ммоль/л, АЛТ 20 ЕД/л, АСТ 27 ЕД/л, билирубин общий 10,4 ммоль/л, β-липопротеины 616 мг%.

Консультация окулиста: диагноз диабетической ангиоретинопатии обоих глаз.

Общий анализ крови: л. $6,1 \cdot 10^9$ /л; эр. $5,45 \cdot 10^{12}$ /л; Hb 132 г/л; тр. 245 · 10⁹/л; Ht 57,2%; п. 0%, с. 42%, э. 2%, мон. 4%, лимф. 52%, СОЭ 16 мм/ч.

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 79—85 в 1 мин. Положение электрической оси сердца вертикальное. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Синдром ранней реполяризации желудочков.

На рентгенографии кистей костный возраст соответствует 15—16 годам.

Краниограмма в боковой проекции: выражен рисунок пальцевых вдавлений, турецкое седло без патологии, индекс 5,4.

Через 1 год, после перевода на инсулин левемир:

Объективно: рост 163 см — 50-й перцентиль, масса тела 57 — 50—75-й перцентиль, но ближе к 50-му. ИМТ 21,43. Объем талии 66 см. Половая формула без динамики. Щитовидная железа пальпаторно увеличена до I степени, безболезненная. При объективном осмотре увеличения размеров печени не отмечается.

Лабораторные данные: гликемия натощак 4,78 ммоль/л. Наличие явных и скрытых гипогликемий отрицает.

Гликемический профиль: 12 ч — 4,2; 14 ч — 7,6; 18 ч — 8,4; 21 ч — 6,8; 3 ч — 5,4; 6 ч — 4,9 ммоль/л. На дозе инсулина 0,75 ед/кг: левемир в 21 ч — 19 ед; новорапид в 8 ч — 8 ед; в 13 ч — 8 ед; в 18 ч — 8 ед.

Уровень HbA_{1c} 7,23%.

Клиренс по эндогенному креатинину: креатинин крови 72 мкмоль/л, мочи 9,5 мм/сут; фильтрация: клубочковая

101,4 мл/мин, канальцевая реабсорбция 99,3%; диурез: суточный 550 мл, минутный 0,66 мл.

Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, прозрачная, относительная плотность 1015, pH 6,0, белок отсутствует, 2—3 в п/зр., эр. 1—2 в п/зр., эпителий 2—3 в п/зр.

Протеинурия в суточной моче отрицательная, ее кратковременное исчезновение, полагаем, объясняется проводимой на тот момент терапией Вессел-Дуэ Ф, что согласуется с данными И. И. Дедова и М. В. Шестаковой (Диабетическая нефропатия, 2000). При проведенном амбулаторно через 1 мес контроле протеинурия в суточной моче составила 0,9 г/л.

Сахар в суточной моче 0,1%.

УЗИ внутренних органов: печень не увеличена (правая доля 122 мм, левая 70 мм), сохраняются признаки дискинезии желчевыводящих путей по гипотоническому типу на фоне перегиба тела желчного пузыря; почки без особенностей.

УЗИ щитовидной железы — объем 15,4 мл, структура без особенностей. Цветовое доплерокартирование в норме. Тиреоидный гормональный профиль: ТТГ 1,32 мкМЕ/мл (норма 0,3—3,7 мкМЕ/мл), св. Т₄ 17,4 пмоль/л (норма 11—26 пмоль/л), АТ к ТПО 10 МЕ/мл (норма до 30 МЕ/мл), что позволило обосновать диагноз: диффузный нетоксический зоб I степени, эутиреоз. Была рекомендована регулярная терапия препаратами калия йодида в возрастной дозировке.

Биохимический анализ крови: холестерин 5,4 ммоль/л; мочевина 7,1 ммоль/л; АЛТ 10 ЕД/л, АСТ 16 ЕД/л, билирубин общий 8,6 ммоль/л, β-липопротеины 520 мг%.

Консультация окулиста: диагноз диабетической ангиоретинопатии обоих глаз.

Общий анализ крови: л. $4,45 \cdot 10^9$ /л, эр. $3,97 \cdot 10^{12}$ /л, Hb 113 г/л, тр. $271,0 \cdot 10^9$ /л, Ht 36,7%, н. 52,2%, лимф. 38,4%, мон. 8,4, э. 1,1%, СОЭ 4 мм/ч.

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 67—73 в 1 мин. Положение электрической оси сердца вертикальное. Нарушение внутрижелудочковой проводимости.

Рентгенограмма кистей и краниограмма в боковой проекции без динамики.

Таким образом, инсулинотерапия препаратом "Левемир" облегчила достижение компенсации сахарного диабета и улучшила исследуемые показатели:

1. Уровень HbA_{1c} с 9,72 до 7,23%.
2. До нормы гликемию натощак.
3. Показатели гликемического профиля.
4. Функцию почек.
5. Липидный профиль (нормализовался уровень β-липопротеинов и снизилось содержание холестерина).
6. Уменьшились масса тела на 10 кг, объем талии с 72 до 66 см, снизился ИМТ с 25,19 до 21,43.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М. Б. // Фармаатека. — 2006. — № 3 (118). — С. 42—46.
2. Дедов И. И., Петеркова В. А. Детская эндокринология. Руководство по детской эндокринологии. — М., 2006.
3. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. Сахарный диабет у детей и подростков. — М., 2006.

Поступила 15.02.08

◆ ОБЗОРЫ

© В. ШВАРЦ, 2008

УДК 615.355.03:616.379-008.64-08].036.8

В. Шварц

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Бад Колберг, ГЕРМАНИЯ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) характеризуется нарушениями секреции инсулина в β-клетках островков поджелудочной железы и снижением чувствительности тканей к этому гормону. Одной из причин недостаточности β-клеток является нарушение инсулинотропных стимулов из желудочно-кишечного тракта. В последние годы получило развитие новое направление в лечении СД2, основывающееся на использовании инкретинового эффекта, суть которого сводится к стимуляции секреции инсулина гастроинтестинальными гормонами.

В начале прошлого века было обнаружено, что вытяжка из слизистой оболочки кишечника обладает способностью стимулировать секрецию инсулина [1, 2]. Предполагалось, что слизистая кишечника продуцирует инсулинотропный гормон, и этот гипотетический гормон называли инкретином. Более поздние исследования показали, что в желудочно-кишечном тракте образуется ряд гормонов, которые выделяются в ответ на прием пищи и потенцируют глюкозостимулированную секрецию

инсулина [3]. Поиску инкретинных гормонов особенно способствовали наблюдения, показавшие, что оральное введение глюкозы стимулирует секрецию инсулина в большей степени, чем внутривенное [4, 5]. Этот эффект объясняется секрецией различных гастроинтестинальных гормонов, таких как секретин, холецистокинин, вазоактивный интестинальный полипептид. Однако важнейшими инкретинами являются глюкагоноподобный полипептид-1 (ГПП-1) и гастроингибирующий полипептид (ГИП) [6—8].

Эти гормоны синтезируются в энтероэндокринных клетках желудочно-кишечного тракта и выделяются в ответ на прием пищи [9—11]. Их важнейший физиологический эффект — способствовать потенцированию глюкозостимулированную секрецию инсулина [12]. Инсулинотропный эффект ГПП-1 и ГИП проявляется только при повышенной концентрации глюкозы в крови.

Почему при низком и нормальном уровне глюкозы инкретины не оказывают инсулинотропное

действие, остается неясным. Одна из гипотез сводится к следующему. Повышение концентрации глюкозы в ответ на прием пищи сопровождается уменьшением уровня АДФ. Только при недостатке АДФ активация протеинкиназы А ведет к стимуляции секреции инсулина путем угнетения АТФ-зависимого тока калия через мембрану, ее деполяризации и освобождению свободного кальция [13]. В условиях нормогликемии отношение АДФ/АТФ повышено. При этом активация протеинкиназы А стимулирует АТФ-зависимый ток калия, поляризация мембраны не меняется, соответственно секреция инсулина не претерпевает изменений [13].

ГПП-1 и ГИП активируют накопление запасов инсулина в β -клетках, обеспечивая его секрецию в ответ на последующие стимулирующие сигналы. Эта реакция инициируется активацией транскрипции гена инсулина с последующим повышением биосинтеза и стабильности мРНК [14, 15].

ГПП-1 также тормозит секрецию глюкагона [16, 17] и стимулирует секрецию соматостатина [17]. Увеличение секреции соматостатина обусловлено прямым воздействием ГПП-1 на соматостатинпродуцирующие δ -клетки, а торможение образования глюкагона осуществляется как путем прямого влияния ГПП-1 на рецепторы α -клеток, так и через стимуляцию секреции инсулина и соматостатина, которые способны подавлять секрецию глюкагона [18].

Кроме модуляции секреции гормонов, ГПП-1 вызывает и другие изменения в островках поджелудочной железы, в частности повышает чувствительность к глюкозе глюкозорезистентных β -клеток [19]. Введение ГПП-1 индуцирует пролиферацию и неогенез островковых клеток. ГПП-1 стимулирует синтез ДНК [20] и дифференцировку плюропотентных панкреатических клеток в эндокринные инсулинсекретирующие [21, 22].

Как однократное, так и многократное регулярное введение ГПП-1 или его аналогов увеличивает массу β -клеток у здоровых и больных диабетом мышей [23–25]. Длительное введение ГПП-1 уменьшает возрастное снижение толерантности к глюкозе у крыс, коррелирующее с увеличением массы β -клеток [26]. Аналог ГПП-1 эксендин-4 предупреждает или затягивает развитие диабета у db/db-мышей и уменьшает тяжесть заболевания, вызванного стрептозотоцином или частичной панкреатэктомией [27–29]. Активация рецептора ГПП-1 также предупреждает или тормозит гибель β -клеток, индуцированную стрептозотоцином, цитокинами, жирными кислотами, пероксидами [30–32].

Введение эксендина-4 смягчает проявления апоптоза β -клеток, вызванного токсическим эффектом стрептозотоцина [30]. Индуцированный цитокинами апоптоз изолированных β -клеток также уменьшался под действием эксендина-4 [30]. Степень выживания изолированных островков поджелудочной железы человека повышалась под воздействием ГПП-1 за счет угнетения каспазы-3 и стимуляции антиапоптозного протеина Bcl-2 [33].

Влияние ГИП на островковый аппарат поджелудочной железы исследовано в меньшей степени. ГИП имеет как схожие, так и отличающиеся от ГПП-1 эффекты. Так же как и ГПП-1, ГИП уско-

ряет пролиферацию β -клеток и угнетает их апоптоз *in vitro* [34–36]. ГИП стимулирует транскрипцию и транслкацию гена проинсулина [37, 38], стимулирует рост, дифференцировку, пролиферацию и выживание β -клеток [36, 39]. В отличие от ГПП-1 ГИП оказывает глюкагонотропное действие у человека в условиях эугликемии [40].

Таким образом, ГПП-1 и ГИП ответственны за инкретиновый эффект. Его количественная величина определяется разницей инсулинового эффекта в ответ на оральное и внутривенное введение глюкозы при идентичной концентрации глюкозы в крови в условиях этих нагрузок [12, 41–43].

Физиологические эффекты инкретинов проявляются и вне островкового аппарата поджелудочной железы. ГПП-1 тормозит желудочную эвакуацию [44], замедляет транзит нутриентов из желудка в кишечник и тем самым влияет на повышение уровня глюкозы в крови в ответ на прием пищи. У больных СД внутривенное введение ГПП-1 достоверно уменьшает постпрандиальный рост гликемии без изменения секреции инсулина лишь за счет торможения эвакуации желудка [45]. Тормозное влияние ГПП-1 на желудочную эвакуацию блокировалось антагонистами этого инкретина [46].

Разовое внутримозговое введение ГПП-1 у грызунов ведет к временному прекращению приема пищи [47]. Длительное введение агониста рецептора ГПП-1 в периферическую кровь способствует появлению чувства сытости, снижению массы тела и угнетает прием энергетических субстратов у грызунов [48–50] и людей [51–53]. Тормозное действие ГПП-1 на прием пищи может реализовываться как путем прямого или опосредованного влияния на гипоталамический центр насыщения, так и за счет торможения желудочной эвакуации. Рецепторы ГПП-1 и ГПП-1-иммунореактивные волокна обнаруживаются в тех регионах мозга, которые контролируют энергетический гомеостаз [54, 55]. Тормозное действие ГПП-1 на прием пищи может быть также обусловлено негативным влиянием на вкусовые ощущения и активацией в центральной нервной системе соответствующих центров [56–58].

В отличие от ГПП-1 ГИП не угнетает желудочную эвакуацию у человека [59]. Он повышает интестинальный транспорт гексозы [60], тормозит продукцию глюкозы печеночными клетками [61], усиливает усвоение глюкозы в изолированной диафрагмальной мышце мышей [62]. Рецептор ГИП обнаружен в адипоцитах [63], в которых ГИП усиливает транспорт глюкозы [64], стимулирует синтез жирных кислот [65] и повышает активность липопротеиновой липазы [66]. Кроме того, ГИП способствует включению жирных кислот в жировую ткань [67]. В итоге перечисленные эффекты ведут к отложению жира в организме. Введение ГИП снижает уровень триглицеридов в крови собак [68], тормозит липолитический эффект глюкагона на адипоциты [69, 70].

Значение ГИП для энергетического обмена убедительно показано в опытах на мышах с генетическим дефектом рецептора этого полипептида. При отсутствии рецепторов ГИП в организме стимули-

рующее действие глюкозы на секрецию инсулина, как и чувствительность тканей к инсулину, не менялось [71]. Однако у этих мышей, несмотря на пищу с высоким содержанием жира, ожирение не развивалось [72]. Более того, если мыши без рецептора ГИП скрещивались с популяцией мышей ob/ob с генетическим ожирением, то у потомков с двойным генетическим дефектом индуцированное кормлением ожирение выражено в меньшей степени, чем у ob/ob-мышей [72]. Эти данные свидетельствуют о том, что ГИП способствует ожирению.

Хотя рецепторы ГИП представлены в различных регионах мозга, его действие на центральную нервную систему неясно.

При СД2 нарушено инсулинстимулирующее действие инкретинов, и это может иметь патогенетическое значение в развитии СД-2. Дефект действия инкретинов может быть следствием нарушения как их секреции, так и инсулинстимулирующего действия на β -клетки. При сравнении секреции инсулина в ответ на оральную и внутривенную нагрузку глюкозы при условии одинаковой концентрации глюкозы в крови оказалось, что превышение секреции инсулина в ответ на пероральное введение у здоровых людей достоверно выше, чем у больных СД2 [73].

Данные о секреции инкретинов при СД2 весьма противоречивы. У больных с повышенным уровнем глюкозы в крови и у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе выявляли повышенную [74, 75], пониженную [76] или неизмененную [77, 78] концентрацию ГПП-1 в плазме. При ожирении описаны как повышенная [79], так и пониженная [80, 81] секреция ГПП-1. Сообщалось, что у женщин она выше, чем у мужчин [76]. Подобный разброс данных связан с методами исследования. В более ранних работах наряду с ГПП-1 определялись также пептиды из поджелудочной железы, включая продукты панкреатического проглюкагона, который, как известно, продуцируется в повышенных количествах при СД2 [75]. В большинстве исследований использовались методы определения ГПП-1 и ГИП, которые не способны различать активную и инактивную формы гормона. Однако и более поздние методики определяют не только интактный ГПП-1, но и его неактивный метаболит — ГПП-1 амид [9—36]. Соответственно все выводы о секреции этих полипептидов в различных условиях следует принимать с определенной оговоркой.

В ответ на прием небольшой порции пищи (230 ккал) не выявлено повышения уровня ГПП-1, как при СД2, так и при СД 1-го типа [82]. В ответ на прием большей порции пищи (566 ккал) у больных СД2 обнаружено некоторое увеличение концентрации как суммарного, так и интактного (биологически активного) ГПП-1 в раннюю фазу (30—45 мин) и достоверное снижение в позднюю фазу (75—150 мин) по сравнению со здоровыми людьми [83]. Одним из объяснений снижения секреции ГПП-1 может быть угнетение желудочной эвакуации, в результате чего пища адсорбируется в проксимальных отделах и не достигает дистальных отделов кишечника, где преимущественно локализируются ГПП-1-продуцирующие L-клетки. Этот вывод подтверждается фактом повышения секреции

ГПП-1 при применении препаратов, активирующих желудочную эвакуацию, а также ингибиторов α -глюкозидазы, ведущих к повышенному поступлению углеводов в дистальные отделы кишечника [84, 85].

У лиц с ожирением усилена абсорбция нутриентов в проксимальном отделе кишечника [86], что может служить объяснением снижения у них секреции ГПП-1 [74, 81, 87], несмотря на преимущественную локализацию L-клеток в дистальных отделах. Вероятно, что при приеме малыми порциями пища усваивается в основном в проксимальных отделах и дистальные отделы стимулируются незначительно.

Почему при СД2 концентрация ГПП-1 в крови ниже, чем у здоровых, неясно. Возможно как снижение секреции ГПП-1 в L-клетках, так и ускорение разрушения и выведения из организма. Сравнение кривых выведения инкретина при внутривенном введении различных доз ГПП-1 (2,5 и 25 нмоль) не выявило различий между больными СД2 и здоровыми людьми [88]. Следовательно, уменьшение концентрации ГПП-1 после еды при СД2, скорее, результат нарушения секреции этого инкретина.

При сравнении секреции ГПП-1 у близнецов она была ниже у заболевших диабетом [76]. У ближайших кровных родственников больных СД2 секреция ГПП-1 не отличалась от таковой у здоровых людей, не имевших в семье диабетиков [89]. Следовательно, снижение секреции этого инкретина, скорее всего, развивается вследствие СД. Приведенные данные не позволяют рассматривать снижение секреции ГПП-1 как фактор, приводящий к развитию СД.

Секреция ГИП при СД не меняется. Базальный уровень как интактного (биологически активного), так и суммарного ГИП у здоровых лиц и больных СД2 одинаков [83]. Также одинакова концентрация этого инкретина в крови в течение 120 мин после приема пищи [83].

Введение ГИП здоровым людям в условиях гипергликемии сопровождается торможением секреции инсулина. У больных СД2 этот эффект ГИП не выявляется [90].

Таким образом, при СД2 нарушен инкретиновый эффект. Важно подчеркнуть, что при СД2 на 20—30% снижена секреция ГПП-1 и сохранено его инсулинстимулирующее действие. Секреция ГИП не меняется при СД, однако его стимулирующее действие на β -клетки снижено. Причины этих нарушений окончательно не выяснены. Нарушение секреции ГПП-1, по-видимому, является следствием СД2. Нарушение инсулиноотропного действия ГИП трактовалось как первичное изменение влияния ГИП на β -клетки [78, 91]. Однако это, скорее, проявление недостаточной реакции β -клеток на любые стимулирующие сигналы [92—94]. Другие инсулинстимулирующие субстанции, такие как глюкоза, сульфонилмочевина, аргинин, подобно ГИП, по сравнению со здоровыми людьми при СД2 проявляют себя как слабый стимулятор β -клеток [95—96].

ГПП-1 и ГИП очень быстро, в течение всего нескольких минут, разрушаются и инактивируются в

организме. В основном, эта инактивация происходит путем отщепления аминокислоты аланина под действием дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) [98—101]. ДПП-4 обнаружена на щеточной кайме кишечных клеток, мембранах печеночных клеток, в капиллярах, а также в растворимой форме в плазме крови [102]. Ингибиторы ДПП-4 существенно продлевают период полусуществования инкретинов [103—106], соответственно усиливают описанные выше физиологические эффекты. Именно на этом базируется их терапевтическое применение.

Большинство ингибиторов ДПП-4, которые уже используются для лечения СД2 или находятся в клиническом испытании, относятся к пирролидинам и ведут к необратимому энзиматическому разрушению ДПП-4 [103]. За счет этого в ответ на прием пищи или раствора глюкозы концентрация ГПП-1 и ГИП в плазме крови растет в большей степени (у людей в среднем в 2—3 раза) и на более длительный срок, чем без приема ингибиторов ДПП-4. Под влиянием ингибитора ДПП-4 концентрация активного ГПП-1 после приема смешанной пищи сохраняется в течение примерно 1 ч на уровне 15—30 пмоль/л [107]. Следует отметить, что эффективность ингибитора ДПП-4 лимитируется способностью эндокринных интестинальных клеток секретировать ГПП-1 и ГИП.

ДПП-4 весьма распространенный в организме энзим, который инактивирует не только ГПП-1 и ГИП, но и многочисленные другие пептидные гормоны, у которых на N-терминальном конце в позиции 2 расположены аминокислоты аланин или пролин [108].

ДПП-4 относятся к семейству серин-пептидаз, которое также включает ДПП-8 и ДПП-9. Функция двух последних неясна. Введение ингибиторов ДПП-8 и ДПП-9 крысам приводило к алопеции, тромбоцитопении и ретикулоцитопении, увеличению селезенки, гистологическим изменениям в разных органах, а также к повышенной смертности. У собак ингибиторы ДПП-8 и ДПП-9 давали гастроинтестинальные побочные эффекты. В сравнительных сериях вышеперечисленных исследований побочное действие ингибитора ДПП-4 не обнаружено [109, 110]. В экспериментальных и клинических исследованиях ингибиторы ДПП-4 показали себя эффективными и надежными препаратами, не оказывающими побочного действия [111—114].

В октябре 2006 г. в США был допущен для лечения СД2 первый ингибитор ДПП-4 ситаглиптин (фирма "Мерк") под названием "Янувия". В 2007 г. для применения разрешен вилдаглиптин (фирма "Новартис"), товарное название "Гальвус". 3-ю стадию клинических испытаний проходит саксаглиптин (фирма "Бристоль-Майерс-Сквибб"). Ситаглиптин допущен для монотерапии, а также в комбинации с метформином или одним из глитазонов; вилдаглиптин, кроме того, в комбинации с препаратами сульфонилмочевины.

Поскольку ингибиторы ДПП-4 применяются сравнительно недавно, имеется лишь небольшое число публикаций, позволяющих сделать первые выводы об их эффективности и преимуществах.

В 4 исследованиях сравнивался эффект применения ситаглиптина (100 мг в день) с плацебо

[115—118]. У наблюдавшихся больных длительность СД2 была от 4,4 до 6,2 года. До лечения уровень HbA_{1c} составлял 8,0—8,1%, в результате 24-недельного применения ситаглиптина (в одной работе [117] — 18 нед) он снижался на 0,48—0,85%. Масса тела больных не менялась.

Эффект вилдаглиптина по сравнению с плацебо был подобным. Он исследован в двух работах [119, 120]. Длительность СД2 5,8 и 2,1 года. Исходный уровень HbA_{1c} составлял 8,4 и 8,3%. Спустя 24 нед применения вилдаглиптина в дозе 100 мг в день он снижался на 0,9 и 0,8%. Масса тела больных, как и при приеме ситаглиптина, не менялась.

В другой работе сравнивались результаты 52-недельного применения ситаглиптина и препарата сульфонилмочевины — глипицида [121]. Для исследования отбирали больных, у которых монотерапия метформином не дала удовлетворительных результатов. Метформин на период наблюдения отменяли. Глипицид снижал изначальный уровень HbA_{1c} с 7,7 на 0,51%, ситаглиптин — с 7,6 на 0,56% (различия недостоверны). При применении ситаглиптина желаемый уровень HbA_{1c} 7% и меньше достигнут у 63% больных, при применении глипицида — у 59%. Ситаглиптин снижал уровень глюкозы в крови утром натощак на 10 мг/дл, глипицид — на 7,5 мг/дл. Достоверные различия найдены лишь в отношении частоты гипогликемии и массы тела. Ситаглиптин не способствовал развитию гипогликемии и не влиял на массу тела; при применении глипицида гипогликемии наблюдались у 12% больных, а масса тела увеличивалась в среднем на 2,5 кг.

Проведено и сопоставление эффектов вилдаглиптина и розиглитазона [122]. Длительность диабета в сравнивавшихся группах составляла 2,3 и 2,7 года, медикаментозное лечение до исследования не проводилось. Исходный уровень HbA_{1c} в группах пациентов был одинаковым и составлял 8,7%. Спустя 24 нед лечения он снизился у больных, принимавших розиглитазон на 1,3%, вилдаглиптин — на 1,1% (различия недостоверны). Розиглитазон в большей степени, чем вилдаглиптин, снижал уровень глюкозы в крови натощак. Однако при приеме розиглитазона масса тела пациентов нарастала, а при применении вилдаглиптина не менялась.

На большой группе больных проведено сравнение 4 вариантов 24-недельного лечения: а) вилдаглиптин 100 мг в день; б) пиоглитазон 30 мг в день; в) вилдаглиптин 50 мг + пиоглитазон 15 мг в день; г) вилдаглиптин 100 мг + пиоглитазон 30 мг в день [123]. Продолжительность заболевания у пациентов колебалась от 1,9 до 2,2 года, медикаментозное лечение до включения в исследование им не проводилось. Исходный уровень HbA_{1c} составлял в среднем от 8,6 до 8,8%. Под влиянием вилдаглиптина уровень HbA_{1c} снизился на 1,1%, пиоглитазона — на 1,4%, комбинации низких доз этих препаратов — на 1,7%, высоких доз — на 1,9%. Комбинация вилдаглиптина и пиоглитазона была достоверно эффективнее монотерапии; различия применения разных доз недостоверны. Монотерапия обоими препаратами недостоверно повышала массу тела.

Высокий эффект применения комбинации вилдаглиптина и пиоглитазона, показанный в этой работе, не следует переоценивать: он был ожидаем у больных, не получавших до того медикаментозного антидиабетического лечения и имевших высокий исходный уровень HbA_{1c} .

Вилдаглиптин в комбинации с метформином дополнительно снижал HbA_{1c} примерно на 1% [124]. Как и ГПП-1-миметики, ингибиторы ДПП-4 не вызывают гипогликемических состояний [105, 113, 125].

Применение ингибитора ДПП-1 в течение 1 года сопровождалось ростом эффективности препарата [107, 126, 127]. Объясняют этот феномен возможным увеличением числа β -клеток под действием ГПП-1 [107].

Исходя из многочисленных внепанкреатических эффектов инкретинов, можно ожидать, что ингибитор ДПП-4 также проявляет подобное действие. Результаты клинических исследований этого не подтверждают. По-видимому, применяемые дозы ингибиторов ДПП-4 не способны настолько увеличивать концентрацию инкретинов в организме, как непосредственное введение ГПП-1 и ГИП.

Однако появились первые сообщения о системном действии ингибитора ДПП-4, которое, возможно, реализуется вне инкретинового эффекта. В экспериментах на крысах продемонстрировано, что ингибитор ДПП-4 повышает артериальное давление [128]. У людей этот эффект не наблюдался. Также не найдено вызываемых ГПП-1 изменений моторики желудочно-кишечного тракта под действием ингибиторов ДПП-4 [129].

При применении ситаглиптина и вилдаглиптина не наблюдается выраженных побочных эффектов [130–132]. Чаше, чем в контрольной группе, описываются инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит, при применении как ситаглиптина [115–118, 121], так и вилдаглиптина [119]. Эти побочные эффекты отмечались не более чем у 5% больных, быстро проходили и ни в одном случае не требовали отмены препарата.

Исходя из механизма действия ингибиторов ДПП-4, они рекомендуются преимущественно для лечения начальных стадий СД2 [133], когда способность β -клеток секретировать инсулин еще мало нарушена. Однако сравнительных исследований применения этих препаратов при различной длительности СД2 пока нет. Также нельзя говорить о преимуществе ингибиторов ДПП-4 по сравнению с таблетированными противодиабетическими препаратами в отношении параметров углеводного обмена.

Ингибиторы ДПП-4 не повышают массу тела больных, что выгодно отличает их от глитазонов и препаратов сульфонилмочевины. По сравнению с последними ингибиторы ДПП-4 не приводят к гипогликемии, что является серьезным аргументом в их пользу.

Таким образом, диабетология обогатилась новой группой препаратов. В основе механизма действия ингибиторов ДПП-4 лежит стимуляция инкретинового эффекта. В отношении нормализующего действия на углеводный обмен они примерно

аналогичны другим таблетированным противодиабетическим препаратам. Ингибиторы ДПП-4 отличаются хорошей переносимостью, отсутствием существенных неблагоприятных побочных эффектов, особенно гипогликемии и повышения массы тела. Вилдаглиптин и ситаглиптин назначают в дозе 100 мг 1 раз в день. Преимущественно их используют в сочетании с метформином и/или глитазонами. Насколько оправданно и возможно их одновременное применение с инсулином должны показать будущие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moore B., Edie E. S., Abram J. H. // *Biochem. J.* — 1906. — N 1. — P. 28–38.
2. Zinz E. // *Arch. Int. Physiol.* — 1929. — Vol. 31. — P. 20–44.
3. Creutzfeldt W. // *Diabetologia.* — 1979. — Vol. 16. — P. 75–85.
4. Elrick H., Stimmler L., Hlad C. J. Jr., Arai Y. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1964. — Vol. 46. — P. 1076–1082.
5. Perley M. J., Kipnis D. M. // *J. Clin. Invest.* — 1967. — Vol. 46. — P. 1954–1962.
6. Dupre J., Ross S. A., Watson D., Brown J. C. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1973. — Vol. 37. — P. 826–828.
7. Andersen D. K., Elahi D., Brown L. C. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1978. — Vol. 62. — P. 152–161.
8. Elahi D., Andersen D. K., Brown J. C. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1979. — Vol. 237. — P. E185–E191.
9. Elliott R. M., Morgan L. M., Tredger J. A. et al. // *J. Endocrinol.* — 1993. — Vol. 138. — P. 159–166.
10. Orskov C., Wettergren A., Holst J. J. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1966. — Vol. 31. — P. 665–670.
11. Laver P., Holst J. J., Grandt D., Goebel H. // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 1074–1082.
12. Creutzfeldt W., Nauck M. // *Diabet. Metab. Rev.* — 1992. — Vol. 8. — P. 149–177.
13. Light P. E., Manning Fox J. E., Riedel M. J., Wheeler M. B. // *Mol. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 16. — P. 2135–2144.
14. Drucker D. J., Philippe J., Mojsov S. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1987. — Vol. 84. — P. 3434–3438.
15. Fehmann H. C., Habener J. F. // *Endocrinology.* — 1992. — Vol. 130. — P. 159–166.
16. Komatsu R., Matsuyama T., Namba M. et al. // *Diabetes.* — 1989. — Vol. 38. — P. 902–905.
17. D'Alessio D. A., Fujimoto W. Y., Ensink J. W. // *Diabetes.* — 1989. — Vol. 38. — P. 1534–1538.
18. Samols E., Bonner-Weir S., Weir G. C. // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 15. — P. 33–58.
19. Holz G. G., Kuhlreier W. M., Habener J. F. // *Nature.* — 1993. — Vol. 361. — P. 362–365.
20. Buteau J., Roduit R., Susini S., Prentki M. // *Diabetologia.* — 1999. — Vol. 42. — P. 856–864.
21. Zhou J., Wang X., Pineyro M. A., Egan J. M. // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48. — P. 2358–2366.
22. Zhou J., Pineyro M. A., Wang X. et al. // *J. Cell. Physiol.* — 2002. — Vol. 192. — P. 304–314.
23. Kim J. G., Baggio L. L., Bridon D. P. et al. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52. — P. 751–759.
24. Stoffers D. A., Kiefer T. J., Hussain M. A. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49. — P. 741–748.
25. Rolin B., Larsen M. O., Gotfredsen C. F. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 283. — P. E745–E752.
26. Perfetti R., Zhou J., Doyle M. E., Egan J. M. // *Endocrinology.* — 2000. — Vol. 141. — P. 4600–4605.
27. Wang Q., Brubaker P. L. // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45. — P. 263–273.
28. Xu G., Stoffers D. A., Habener J. F., Bonner-Weir S. // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48. — P. 2270–2276.
29. Tourrel C., Bailbe D., Meile M. J. et al. // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50. — P. 1562–1570.
30. Li Y., Hansotia T., Yusta B. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 471–478.
31. Hui H., Nourparvar A., Zhao X., Perfetti R. // *Endocrinology.* — 2003. — Vol. 144. — P. 1444–1455.

32. Buteau J., El-Assaad W., Rhodes C. J. et al. // *Diabetologia*. — 2004. — Vol. 45. — P. 1124—1135.
33. Farilla L., Bulotta A., Hirshberg B. et al. // *Endocrinology*. — 2003. — Vol. 144. — P. 5149—5158.
34. Ehses J. A., Casilla V. R., Doty T. et al. // *Endocrinology*. — 2003. — Vol. 144. — P. 4433—4445.
35. Trumper A., Trumper K., Trusheim H. et al. // *Mol. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 15. — P. 1559—1570.
36. Trumper A., Trumper K., Horsch D. // *J. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 174. — P. 233—246.
37. Fehmann H. C., Goke R. // *Peptides*. — 1995. — Vol. 16. — P. 1149—1152.
38. Wang Y., Montrose-Rafizadeh C., Adams L. et al. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 116. — P. 81—87.
39. Pospisilik J. A., Martin J., Doty J. et al. // *Diabetes*. — 2003. — Vol. 52. — P. 741—750.
40. Meier J. J., Galwitz B., Siepmann N. et al. // *Diabetologia*. — 2003. — Vol. 46. — P. 798—801.
41. Cruetfeldt W., Ebert R. // *Diabetologia*. — 1985. — Vol. 28. — P. 565—573.
42. Kreyman B., Williams G., Ghatei M. A., Bloom S. R. // *Lancet*. — 1987. — Vol. 2. — P. 1300—1304.
43. Perley M. J., Kipnis D. M. // *J. Clin. Invest.* — 1967. — Vol. 46. — P. 1954—1962.
44. Wettergren A., Schjoldager B., Mortensen P. E. et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — Vol. 38. — P. 665—673.
45. Meier J. J., Gallwitz B., Salmen S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 2719—2725.
46. Imeryuz N., Yeegen B. C., Bozkurt A. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 273. — P. G920—G927.
47. Turton M. D., O'Shea D., Gunn I. et al. // *Nature*. — 1996. — Vol. 379. — P. 69—72.
48. Larsen P. J., Fledelius C., Knudsen L. B. et al. // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 2530—2539.
49. Meeran K., O'Shea D., Edwards C. M. et al. // *Endocrinology*. — 1999. — Vol. 140. — P. 244—250.
50. Szayna M., Doyle M. E., Betkey J. A. et al. // *Endocrinology*. — 2000. — Vol. 141. — P. 1936—1941.
51. Gutzwiller J. P., Goke B., Drewe J. et al. // *Gut*. — 1999. — Vol. 44. — P. 81—86.
52. Gutzwiller J. P., Drewe J., Goke B. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276. — P. R1541—R1544.
53. Flint A., Raben A., Astrup A., Holst J. J. // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 101. — P. 515—520.
54. Alvarez E., Roncero I., Chowen J. A. et al. // *J. Neurochem.* — 1996. — Vol. 66. — P. 920—927.
55. Merchenthaler I., Lane M., Shughrue P. // *J. Comp. Neurol.* — 1999. — Vol. 403. — P. 261—280.
56. Donahay J. C., van Dijk G., Woods S. C., Seeley R. J. // *Brain Res.* — 1998. — Vol. 779. — P. 75—83.
57. Kinzig K. P., D'Allesio D. A., Seeley R. J. // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22. — P. 10470—10476.
58. Seeley R. J., Blake K., Rushing P. A. et al. // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 1616—1621.
59. Meier J. J., Goetze O., Anstipp J. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 286. — P. E621—E625.
60. Cheeseman C. I., Tsang R. // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 271. — P. G477—G482.
61. Elahi D., Meneilly G. S., Minaker K. L. et al. // Abstracts Presented at the Sixth International Symposium on Gastrointestinal Hormones. Vancouver, British Columbia, Canada // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 65. — P. 18.
62. O'Harte F. P. M., Gray A. M., Flatt P. R. // *J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 156. — P. 237—243.
63. Yip R. G., Boylan M. O., Kieffer T. J., Wolfe M. M. // *Endocrinology*. — 1998. — Vol. 139. — P. 4004—4007.
64. Eckel R. H., Fujimoto W. Y., Brunzell J. D. // *Diabetes*. — 1979. — Vol. 28. — P. 1141—1142.
65. Oben J., Morgan L. M., Fletcher J., Maarks V. // *J. Endocrinol.* — 1991. — Vol. 130. — P. 267—272.
66. Knapper J. M., Puddicombe S. M., Morgan L. M., Fletcher J. M. // *J. Nutr.* — 1995. — Vol. 125. — P. 183—188.
67. Beck B., Max J. P. // *Regul. Pept.* — 1983. — Vol. 7. — P. 3—8.
68. Wasada T., McCorkle K., Harris V. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1981. — Vol. 68. — P. 1106—1107.
69. Hauner H., Glatting G., Kaminska D., Pfeiffer E. F. // *Ann. Nutr. Metab.* — 1988. — Vol. 32. — P. 282—288.
70. Dupre J., Greenidge N., McDonald T. J. et al. // *Metabolism*. — 1976. — Vol. 25. — P. 1197—1199.
71. Pamir N., Lynn F. C., Buchan A. M. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 284. — P. E931—E939.
72. Miyawaki K., Yamada Y., Ban N. et al. // *Nat. Med.* — 2002. — Vol. 8. — P. 738—742.
73. Nauck M. A., Homberger E., Siegel E. G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 63. — P. 492—498.
74. Naslund E., Hellstrom P. M. // *Drug News Perspect.* — 1998. — Vol. 11. — P. 92—97.
75. Orskov C., Jeppesen J., Madsbad S., Holst J. J. // *J. Clin. Invest.* — 1991. — Vol. 87. — P. 415—423.
76. Vaag A. A., Holst J. J., Volund A., Beck N. H. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 135. — P. 425—432.
77. Ahren B., Larsson H., Holst J. J. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 137. — P. 127—131.
78. Nauck M. A., Heimesaat M. M., Orskov C. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 91. — P. 301—307.
79. Fukase N., Igarashi M., Takahashi H. et al. // *Diabet. Med.* — 1993. — Vol. 10. — P. 44—49.
80. Fukase N., Manaka H., Sugiyama K. et al. // *Acta Diabetol.* — 1995. — Vol. 32. — P. 165—169.
81. Ranganath L. R., Beety J. M., Morgan L. M. et al. // *Gut*. — 1996. — Vol. 38. — P. 916—919.
82. Lugari R., Dell Anna C., Ugoletti D. et al. // *Horm. Metab. Res.* — 2000. — Vol. 32. — P. 424—428.
83. Vilsboll T., Krarup T., Deacon C. F. et al. // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 609—613.
84. Miholic J., Orskov C., Holst J. J. et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 1991. — Vol. 36. — P. 1361—1370.
85. Qualmann C., Nauck M. A., Holst J. J. et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 30. — P. 892—896.
86. Wisen O., Johansson C. // *Metabolism*. — 1992. — Vol. 41. — P. 390—395.
87. Toft-Nielsen M. B., Damholt M. B., Madsbad S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 3717—3723.
88. Vilsboll T., Agerso H., Krarup T., Holst J. J. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 220—224.
89. Nyholm B., Walker M., Gravholt C. H. et al. // *Diabetologia*. — 1999. — Vol. 42. — P. 1314—1323.
90. Meier J. J., Hücking K., Holst J. J. et al. // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 2497—2504.
91. Holst J. J., Gromada J., Nauck M. A. // *Diabetologia*. — 1997. — Vol. 40. — P. 984—986.
92. Vilsboll T., Krarup T., Madsbad S., Holst J. J. // *Diabetologia*. — 2002. — Vol. 45. — P. 1111—1119.
93. Vilsboll T., Knop F. K., Krarup T. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 4897—4903.
94. Nauck M. A., El-Ouaghli A., Gabrys B. et al. // *Regul. Pept.* — 2004. — Vol. 45. — P. 246—261.
95. Kipnis D. M. // *Ann. Intern. Med.* — 1968. — Vol. 69. — P. 891—901.
96. Ward W. K., Bolgiano D. C., McKnight B. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1984. — Vol. 74. — P. 1318—1328.
97. Van Haevten T. W., Gerich J. E., Van der Veen E. A. // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1991. — Vol. 21. — P. 168—174.
98. Deacon C. F., Nauck M. A., Toft-Nielsen M. B. et al. // *Diabetes*. — 1995. — Vol. 44. — P. 1126—1131.
99. Deacon C. F., Nauck M. A., Meier J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 3575—3581.
100. Pederson R. A., Kieffer T. J., Pauly R. et al. // *Metabolism*. — 1996. — Vol. 45. — P. 1335—1341.
101. Kieffer T. J., McIntosh C. H. S., Pederson R. A. // *Endocrinology*. — 1995. — Vol. 136. — P. 3585—3596.
102. Mentlein R. // *Regul. Pept.* — 1999. — Vol. 85. — P. 9—24.
103. Deacon C. F. // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 2181—2189.
104. Deacon C. F. // *Regul. Pept.* — 2005. — Vol. 128. — P. 117—124.
105. Mest H. J., Mentlein R. // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48. — P. 616—620.
106. McIntosh C. H., Demuth H. U., Kim S. J. et al. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2006. — Vol. 38. — P. 860—872.
107. Ahren B., Simonsson E., Larsson H. et al. // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25. — P. 869—875.
108. Mentlein R. // *Regul. Pept.* — 1999. — Vol. 85. — P. 9—24.
109. Lankas G. R., Leiting B., Roy R. S. et al. // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 2988—2994.
110. Meier J. J. // *Diabet. Stoffwechsel*. — 2004. — Bd 13. — S. 303—316.
111. Ahren B., Holst J. J., Martensson H., Balkan B. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 404. — P. 239—245.

112. Pospisilik J. A., Stafford S. G., Demuth H. U. et al. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 2677–2683.
113. Burkey B. F., Li X., Bolognese L. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2005. — Vol. 315. — P. 688–695.
114. Aschner P., Kipnes M. S., Luncsfort J. K. et al. // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 2632–2637.
115. Charbonnel B., Karasik A., Liu J. et al. // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 2638–2643.
116. Raz I., Hanefeld M., Xu L., Caria C. et al. // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49. — P. 2564–2571.
117. Rosenstock J., Brazg R., Andryuk P. J. et al. // *Clin. Ther.* — 2006. — Vol. 28. — P. 1556–1568.
118. Bosi E., Camisasca R. P., Collober C. et al. // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — P. 890–895.
119. Pi-Sunyer F. X., Schweizer A., Mills D. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 76. — P. 132–138.
120. Nauck M. A., Meininger G., Sheng D. et al. // *Diabet. Obes. Metab.* — 2007. — Vol. 9. — P. 194–205.
121. Rosenstock J., Baron M. A., Dejager S. et al. // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — P. 217–223.
122. Rosenstock J., Baron M. A., Camisasca R. P. et al. // *Diabet. Obes. Metab.* — 2007. — Vol. 9. — P. 175–185.
123. Ahren B., Pacini G., Foley J. F. et al. // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 1936–1940.
124. Mari A., Sallas W. M., He Y. L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 4888–4894.
125. Burkey B. F., Li X., Bolognese L. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2005. — Vol. 315. — P. 688–695.
126. Demuth H. U., McIntosh C. H., Pederson R. A. // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2005. — Vol. 1751. — P. 33–44.
127. Jeckson E. K., Dubinion J. H., Mi Z. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2008. — Vol. 35. — P. 29–34.
128. Deacon C. F., Carr R. D., Holst J. J. // *Front Biosci.* — 2008. — Vol. 130. — P. 1780–1794.
129. Barnett A. // *Int. J. Clin. Pract.* — 2006. — Vol. 60. — P. 1454–1470.
130. Drucker D. J., Nauck M. A. // *Lancet*. — 2006. — Vol. 368. — P. 1696–1705.
131. Gallwitz B. // *Minerva Endocrinol.* — 2006. — Vol. 31. — P. 133–147.
132. Bachmann O. P., Kazda C., Gallwitz B. // *Diabetol. Stoffwechsel.* — 2007. — Bd 5. — S. 315–320.

Поступила 10.01.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.45-006.03-07

А. В. Устюгова, М. Ф. Калашникова, Д. Г. Бельцевич

СКРИНИНГОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИНЦИДЕНТАЛОМ НАДПОЧЕЧНИКА

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН и РАМН проф. И. И. Дедов) Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Широкое внедрение в практику неинвазивных визуализирующих диагностических методов привело к прогрессивному увеличению числа инциденталом — случайно выявляемых образований различной локализации, без клинических признаков заболевания. Инциденталомы надпочечников, гипопиза, легких, печени и других локализаций относят к так называемым болезням современных технологий. Выбор между активной и выжидательной тактикой в отношении пациентов с инциденталомой становится общемедицинской проблемой [4].

Инциденталома надпочечника — образование размеров более 10 мм, случайно обнаруженное при проведении визуализирующего исследования по показаниям, не связанным с подозрением на наличие патологии надпочечников [12, 13]. Впервые инциденталома надпочечника была описана в 1981 г. G. Geelhoed и C. Spiegel и, независимо, R. Prinz 1982 г. [10], к настоящему времени опухоли надпочечников стали одними из самых распространенных новообразований у человека. Так, при проведении ультразвукового исследования брюшной полости у здоровых людей инциденталомы надпочечника обнаруживаются в 0,1–0,42% случаев [10]. Если в качестве метода визуализации используются компьютерная или магнитно-резонансная томография, выявление инциденталомы возрастает до 7% [3, 7].

Ряд исследователей отмечает закономерное увеличение распространенности инциденталом надпочечников с возрастом: в возрастной группе младше 30 лет они встречаются менее чем у 1%, в возрасте от 30 до 70 лет — у 3%, а в старшей возрастной

группе — почти у 10% [2]. Около 60% всех инциденталом надпочечников приходится на возрастную группу — $56 \pm 12,9$ года (F. Mantero, G. Arnaldi, 2000) [13].

Данные о структуре инциденталом надпочечников отличаются значительной вариабельностью. В литературе описано более 44 нозологий, идентифицированных при дальнейшем обследовании пациентов с инциденталомой надпочечника [10]. По мнению G. Mansmann и соавт. [10], большинство этих образований являются доброкачественными и гормонально-неактивными. По данным J. Kievit и соавт. [7], проанализировавших 16 публикаций (общее число обследованных 2770 пациентов), 83,4% инциденталом являются доброкачественными и гормонально-неактивными, в то же время первичный аденокортикальный рак составляет 4,6% (рис. 1).

По данным F. Mantero [10], при обследовании 380 пациентов с инциденталомой надпочечника только 75% инциденталом доброкачественны и гормонально-неактивны, доля аденокортикального рака составляет 12%.

Существенные различия в структуре инциденталом обусловлены разными критериями включения пациентов в исследования, а также объемом проводимого обследования.

Под скрининговым обследованием понимают применение диагностических методов у лиц, не имеющих на момент обследования клинических признаков выявляемого заболевания. Скрининговые обследования позволяют обнаружить явные и субклинические нарушения функции. Однако вопрос о необходимости проведения биохимического



Рис. 1. Структура инцидентом надпочечников [8].

1 — метастазы; 2 — аденокортикальный рак; 3 — феохромоцитома; 4 — кортикостерома; 5 — альдостерома; 6 — гормонально неактивные образования надпочечников — ГНОН.

скрининга среди больных с инцидентомами надпочечников остается открытым, поскольку критерии диагностики субклинических форм, в частности субклинического синдрома Кушинга, не сформулированы до настоящего времени, так же не определена тактика ведения этих пациентов.

Основным диагностическим направлением скринингового обследования пациентов с инцидентомами надпочечников является исключение гормональной активности образования, а именно: кортикостеромы, феохромоцитомы, альдостеромы.

Синдром Иценко—Кушинга, ассоциированный с инцидентомой надпочечника

Распространенность синдрома Иценко—Кушинга, ассоциированного с опухолью надпочечника, составляет 1,4:1 000 000, среди больных с инцидентомами надпочечников от 0,028 до 20%, в зависимости от используемых диагностических критериев идентификации субклинического синдрома Кушинга [10, 17].

В настоящее время для скрининга с целью выявления избыточной секреции глюкокортикоидов используют несколько методов.

Наиболее распространена малая дексаметазоновая проба (С. Meier, В. Biller, 1997 г.) [6]. Чувствительность данного теста составляет 98,1—100%, специфичность 80,5—98,9% [6]. Ложноположительные результаты возможны у пациентов, получавших препараты, ускоряющие метаболизм дексаметазона, или при повышении уровня стероидсвязывающего глобулина [6, 10].

Ряд авторов рекомендует для диагностики гиперкортицизма исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой (М. Неггеа и соавт., 1991 г.), чувствительность и специфичность данного метода составляют 94 и 93% соответственно [10].

В начале 90-х годов в литературе впервые появились сообщения о наличии у 5—6% пациентов с инцидентомами надпочечников нарушений взаимосвязи с гипоталамо-гипофизарно-адренало-

вой системе — так называемого субклинического или преклинического синдрома Кушинга. К 2005 г. доля таких пациентов в зависимости от протоколов исследования и диагностических критериев увеличилась до 20% (М. Terzolo и соавт., 2005 г.) [6, 10]. Некоторые исследователи считают субклинический синдром более предпочтительным определением, так как прогрессирование заболевания с развитием манифестного синдрома гиперкортицизма, по результатам исследований с продолжительным динамическим наблюдением таких пациентов, маловероятно [2].

В доступной литературе встречается целый ряд диагностических критериев для идентификации субклинической автономной гиперпродукции кортизола, ниже приведены некоторые из них.

Критериями диагностики субклинического синдрома Кушинга Национальной итальянской группы по изучению опухолей надпочечников (National Italian group of study on adrenal tumors) являются: 2 отклонения в рутинных исследованиях гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (суточный ритм кортизола, АКТГ) [6].

N. Valli и соавт. (2001 г.), F. Holleman и соавт. (2005 г.) [6] в качестве скринингового теста для выявления субклинического синдрома Кушинга предлагают использование малой дексаметазоновой пробы. Некоторые авторы с целью уменьшения количества ложноположительных результатов предлагают использовать более высокие дозы дексаметазона — 2—4 мг [16].

Феохромоцитома, ассоциированная с инцидентомой надпочечника

Феохромоцитома — катехоламинпродуцирующая опухоль. Ее распространенность среди пациентов с инцидентомами надпочечника составляет, по данным разных авторов [1, 5] 1,5—23%, среди больных с артериальной гипертензией — 0,1—0,5% [1].

В связи с неспецифическими клиническими проявлениями прижизненная диагностика феохромоцитомы крайне сложна. В работе Mayo Clinic проведен ретроспективный анализ 40 078 аутопсий в период с 1928 по 1977 г. Феохромоцитома была обнаружена в 0,13%, из них в 76% случаев заболевание не было диагностировано при жизни [10].

Типичные клинические проявления феохромоцитомы (периодические головные боли, потливость и сердцебиение) могут отсутствовать. В то же время обнаружение асимптоматических феохромоцитом особенно важно, так как позволяет провести радикальное лечение на доклинической стадии. До последнего времени наиболее чувствительным методом диагностики (65—79%) являлось исследование катехоламинов и их метаболитов в моче, собранной в течение 3 ч после приступа [1]. Более перспективный метод лабораторной диагностики феохромоцитомы — определение в плазме и моче уровня фракционированных метанефринов. Чувствительность определения плазменных уровней метанефрина и норметанефрина 99% (96—100%), специфичность 89% (87—92%) [5].

Альдостерома, ассоциированная с инциденталом надпочечника

Классическим проявлением первичного гиперальдостеронизма является сочетание артериальной гипертензии, гипокалиемии, снижение активности ренина плазмы (АРП) и повышенная, не подавляемая плазменная концентрация альдостерона. Наличие одного из этих симптомов не позволяет достоверно диагностировать первичный гиперальдостеронизм, так как у части больных с первичным гиперальдостеронизмом может наблюдаться нормокалиемия, а снижение уровня АРП отмечается у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, а также у 5% здоровых лиц [10].

Распространенность альдостеромы среди инциденталом надпочечников, по данным разных исследователей, относительно невелика и составляет 0,6—3,8% [9, 18].

Использование соотношения концентрации альдостерона плазмы к АРП (А/АРП) впервые было предложено К. Hiramatsu и соавт. в 1981 г., в настоящее время этот диагностический тест рекомендован для скринингового обследования с целью исключения первичного гиперальдостеронизма. Протокол проведения теста: забор крови производится утром, не более чем через 30 мин нахождения в вертикальном положении. Тест обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для определения нарушений в системе ренин—ангиотензин—альдостерон (96,8; 94,1% соответственно [11, 13, 14].

При наличии сопутствующей терапии бета-блокаторами отмечается достоверное повышение соотношения концентрации альдостерона и АРП, что снижает специфичность диагностического теста, увеличивая процент ложноположительных результатов [10]. Прием ингибиторов АПФ, диуретиков, антагонистов альдостерона приводит к снижению соотношения концентрации альдостерона к АРП, увеличивая долю ложноотрицательных результатов и уменьшая таким образом чувствительность диагностического теста [10, 14].

В то же время ряд исследователей (А. Tanabe и соавт., 2003; S. Petersenn и соавт. (2006) продемонстрировали, что данное соотношение имеет низкую воспроизводимость. Отсутствие стандартизации является основным методическим недостатком. Обработка плазменных образцов, особенно время инкубации и разбавление, различаются в разных лабораториях. У больных со сниженным уровнем ренина плазмы, например при низкорениновой артериальной гипертензии, соотношение имеет более низкий предел чувствительности [18].

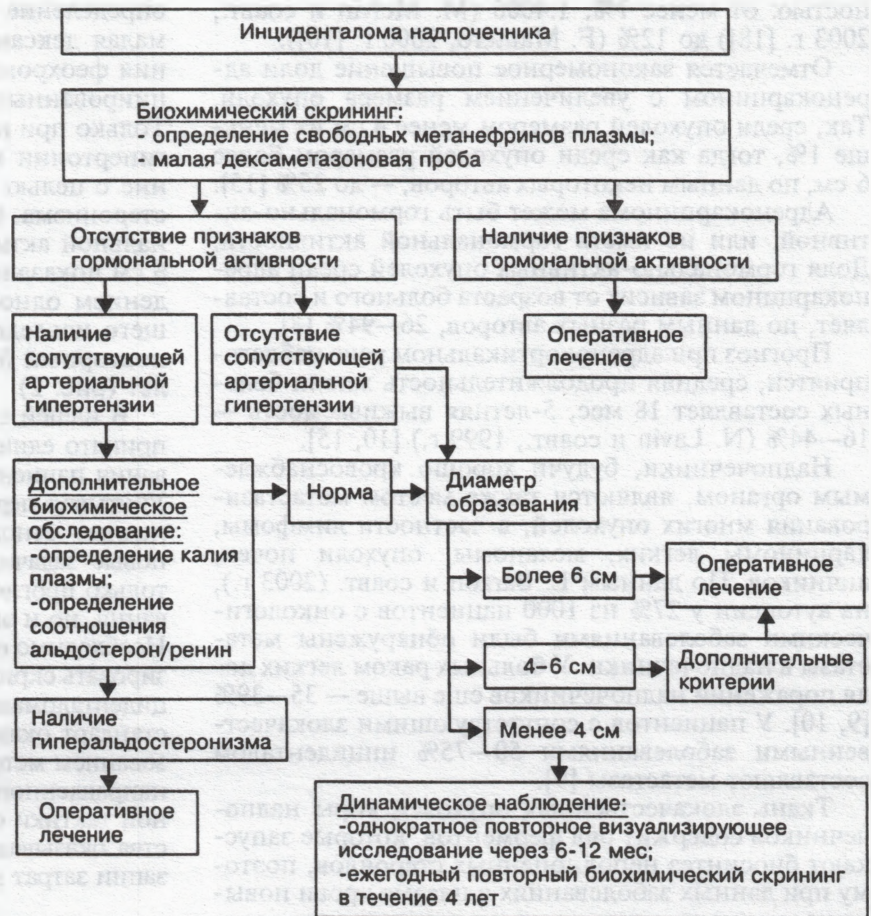


Рис. 2. Алгоритм скринингового обследования пациентов с инциденталом надпочечников по материалам научной конференции в Национальном институте здравоохранения США (4—6 февраля 2002 г., Bethesda, Maryland) [14].

Появление моноклональных антител к активному ренину позволило проводить прямое измерение концентрации активного ренина плазмы, независимо от уровня ангиотензиногена [18].

В рандомизированном исследовании N. Unger и соавт., (2004 г.) [18], в исследовании S. Petersen и соавт. (2006 г.) было продемонстрировано, что, в отличие от определения А/АРП, соотношение концентрации альдостерона плазмы к концентрации ренина плазмы не зависит от суточного ритма. Авторы считают концентрацию ренина плазмы надежным и удобным критерием для проведения скринингового обследования пациентов на предмет первичного гиперальдостеронизма а амбулаторных условиях, независимо от положения в пространстве во время забора крови.

Адренокортикальный рак

Распространенность адренокортикального рака составляет от 0,6—2,0 до 4—12 случаев на 1 000 000 населения, по данным разных исследователей [10].

Карциномы коры надпочечников редки, но высокоинвазивны. На их долю приходится 0,05—0,2% всех случаев рака, заболеваемость составляет около 1,7 на 1 млн населения в год [9]. Данные о доле адренокортикального рака среди инциденталом надпочечников отличаются существенной вариабель-

ностью: от менее 1%, 1:4000 (М. Melvin и соавт., 2003 г. [18]) до 12% (F. Mantero, 2000 г. [10]).

Отмечается закономерное повышение доли адренокарцином с увеличением размера опухоли. Так, среди опухолей размером менее 4 см их меньше 1%, тогда как среди опухолей размером более 6 см, по данным некоторых авторов, — до 25% [15].

Адренокарцинома может быть гормонально-активной, или не иметь гормональной активности. Доля гормонально-активных опухолей среди адренокарцином зависит от возраста больного и составляет, по данным разных авторов, 26–94% [8].

Прогноз при адренокортикальном раке неблагоприятен, средняя продолжительность жизни больных составляет 18 мес, 5-летняя выживаемость — 16–44% (N. Lavin и соавт., 1999 г.) [10, 15].

Надпочечники, будучи хорошо кровоснабжаемым органом, являются также местом метастазирования многих опухолей, в частности лимфомы, карциномы легких, меланомы, опухоли почек, яичников. По данным L. Vazson и соавт. (2003 г.), на аутопсии у 27% из 1000 пациентов с онкологическими заболеваниями были обнаружены метастазы в надпочечники. У больных раком легких доля поражений надпочечников еще выше — 35–39% [9, 10]. У пациентов с сопутствующими злокачественными заболеваниями 50–75% инциденталом составляют метастазы [9].

Ткань злокачественных опухолей коры надпочечников содержит ряд ферментов, которые запускают биосинтез неполноценных стероидов, поэтому при данных заболеваниях в плазме крови повышена концентрация предшественников стероидных гормонов, что типично для ферментной блокады. При раке надпочечника нередко повышается уровень дегидроэпиандростендион-сульфата, поэтому его определение, по мнению некоторых ученых, возможно в схеме скринингового обследования (S. Bornstein и соавт., 1999 г.) [10]. Однако чувствительность и специфичность этого диагностического теста не определена, соответственно он не может быть рекомендован для рутинного скринингового обследования [10, 13].

Данные о доброкачественности, полученные при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), не исключают малигнизации, поэтому ТАБ не может быть рекомендована как стандартная диагностическая процедура. ТАБ может быть использована для верификации метастатического поражения надпочечника при наличии в анамнезе злокачественных опухолей экстраадренальной локализации после исключения бессимптомного течения феохромоцитомы [9].

В 2002 г. в Национальном институте здравоохранения США состоялась научная конференция, посвященная тактике обследования и лечения пациентов с инциденталомы надпочечников (4–6 февраля 2002 г., Bethesda, Maryland) [13]. В конференции принимали участие врачи различных специальностей: эндокринологи, хирурги, онкологи, морфологи, радиологи, эпидемиологи и др.

По результатам обсуждения был предложен алгоритм обследования и лечения пациентов с инциденталомы надпочечников. Первоначально в рамках скринингового обследования проводятся

определение свободных метанефринов плазмы и малая дексаметазоновая проба с целью исключения феохромоцитомы и синдрома Кушинга, ассоциированных с инциденталомой надпочечника. Только при наличии сопутствующей артериальной гипертензии показано дополнительное обследование с целью исключения первичного гиперальдостеронизма. В случае отсутствия признаков гормональной активности и размера образования менее 6 см показаны динамическое наблюдение с проведением однократного повторного визуализирующего исследования через 6–12 мес и ежегодный повторный биохимический скрининг в течение 4 лет (рис. 2).

В нашей стране до настоящего времени не было принято единого алгоритма скринингового обследования пациентов с инциденталомы надпочечника. Учитывая переход системы здравоохранения на рыночные отношения, перед медициной появляются новые задачи, возникает необходимость оценки не только прогностического значения методов обследования, но и экономических затрат на их проведение. Необходимо обобщить накопленный опыт и оптимизировать скрининговое обследование пациентов с инциденталомы надпочечников в России, разработать стандарт оказания медицинской помощи, с использованием методов клинко-экономического анализа, направленного на выбор экономически обоснованной тактики обследования с целью улучшения качества оказываемой помощи и поиска путей минимизации затрат на ее обеспечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Мельниченко Г. А. // Феохромоцитома. — М., 2005. — С. 47–70.
2. Bernini G. P., Moretti A., Oriandini C. et al. // Br. J. Cancer. — 2005. — Vol. 92, N 6. — P. 1109.
3. Bovio S., Cataldi A., Reimondo G. et al. // Endocrinol. Invest. — 2006. — Vol. 29, N 4. — P. 298–302.
4. Candel M. F., Flores B., Albarracin A. et al. // Cir. Esp. — 2006. — Vol. 79, N 4. — P. 237–240.
5. Eisenhofer G., Goldstein D. S., Walthers M. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 2656–2666.
6. Holleman F., Endert E., Prummel M. F. et al. // Ned. J. Med. — 2005. — Vol. 63, N 9. — P. 348–353.
7. Kevit J., Haak H. R. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2000. — Vol. 28, N 1. — P. 69–90.
8. Kvacheniuk A. M. Lik. Sprava. — 2004. — N 2. — P. 39–42.
9. Lumachi F., Basso S. M., Borsato S. et al. // Anticancer Res. — 2005. — Vol. 25, N 66. — P. — 4562.
10. Mansmann G., Lau J., Balk Ethan et al. // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25. — P. 309–340.
11. Mulatero P., Milan A., Fallo F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 2618–2623.
12. Nawar R., Aron D. // Endocr. Relat. Cancer. — 2005. — Vol. 12. — P. 585–598.
13. NIH State of the Science Statement of management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma") // NIH Consensus State SCI Statements. — 2002. — Vol. 19, N 2. — P. 1–23.
14. Sau-Cheung Tiu, Cheung-Hei Choi, CHIU-chUNG Shek et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 72–78.
15. Surgeon C., Shen W. T., Clark O. H. et al. // J. Am. Coll. Surg. — 2006. — Vol. 202, N 3. — P. 423–430.
16. Takuyuki Katabami, Ryusei Obi, Naoko Shirai et al. // Endocr. J. — 2005. — Vol. 52, N 4. — P. 463–469.
17. Tsagarakis S., Vassiliadi D., Thalassinou N. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2006. — Vol. 29, N 5. — P. 471–482.
18. Unger Nicole, Schmidt Ingo Lopez, Pitt Christian et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 517–523.

Поступила 20.11.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616-006.88-036.1-091.8

А. М. Лапшина¹, А. Ю. Абросимов¹, Е. И. Марова²

КЛИНИЧЕСКАЯ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕЙ, ПРОДУЦИРУЮЩИХ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН

Отделение патоморфологии¹, отделение нейроэндокринологии; ²ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (дир. — член-корр. РАМН Г. А. Мельниченко)

Эндокринные заболевания, характеризующиеся избыточной продукцией аденокортикотропного гормона (АКТГ), связаны с гетерогенной группой патологических процессов: болезнь Иценко—Кушинга (БИК), морфологическим субстратом которой являются кортикотропинома или гиперплазия кортикотрофов, и АКТГ-эктопический синдром (АКТГ-ЭС), представленный в большинстве случаев бронхолегочными карциноидами и, реже, мелкоклеточным раком легких (МКРЛ). Клиническая картина этих заболеваний, несмотря на многообразие лежащих в их основе патологических процессов, сходная. Методом выбора лечения для больных с БИК является транссакральная трансфеноидальная аденомэктомия гипофиза. Однако после оперативного лечения в 17—20% случаев развивается рецидив или продолжается рост опухоли [7]. Для АКТГ-ЭС методом выбора лечения является хирургическое удаление опухоли. Прогноз лечения зависит от степени злокачественности опухоли [14].

Для уточнения прогноза дальнейшего течения заболевания используют некоторые клинико-лабораторные и инструментальные методы [16]. Кроме рутинного гистологического исследования с окраской гематоксилином-эозином, широко применяют иммуногистохимический метод и электронную микроскопию биоптатов, а также молекулярно-генетические исследования. Морфологические методы исследования позволяют определить морфо- и гистогенез, уточнить степень злокачественности опухолей, изучить эффективность применения фармакологических препаратов.

Происхождение АКТГ-продуцирующих опухолей. АКТГ-продуцирующие опухоли различной локализации происходят из группы клеток диффузной нейроэндокринной системы (ДНЭС) или АПУД-системы (от англ. APUD: Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), которые развиваются из нейроэктодермы и располагаются в центральной нервной системе и во многих других органах. Однако вопрос о нейроэндокринном происхождении МКРЛ является дискуссионным. Считается, что нейроэндокринные черты МКРЛ — не исходные признаки, они появляются в ходе опухолевой прогрессии [2, 5].

В норме клетки ДНЭС обладают способностью синтезировать широкий спектр пептидных гормонов, биогенных аминов, накапливать их в секреторных гранулах и в ответ на какие-либо сигналы высвобождать. Полагают [6], что ДНЭС является связующим звеном между нервной и эндокринной системами, иными словами, ее роль заключается в регуляции многих биологических процессов в ор-

ганизме человека на всех уровнях — от субклеточного до системного. Этот факт подтверждается многообразием клиничко-лабораторных изменений при патологии ДНЭС, в которой выделяют 2 преобладающих синдрома: синдром эктопической продукции пептидных гормонов и биогенных аминов и синдром множественной эндокринной неоплазии [4—6].

Изучение структуры АКТГ-зависимого гиперкортицизма показывает, что главной его составляющей является БИК — до 85% случаев, АКТГ-эктопический синдром диагностируется в 15% случаев. Большинство (80%) АКТГ-эктопических опухолей представлены доброкачественными новообразованиями (бронхолегочные карциноиды, карциноиды тимуса и желудочно-кишечного тракта) и реже — злокачественными опухолями (МКРЛ, медуллярный рак щитовидной железы, злокачественные тимомы, рак шейки матки, яичников и предстательной железы) [23, 40]. В связи с тем, что АКТГ-эктопические опухоли в большинстве случаев представлены карциноидами органов грудной полости, в статье будут описаны основные характеристики именно этих новообразований.

Патогенез кортикотропином. Развитие любых опухолей — это стадийный процесс, включающий в себя инициацию, промоцию и прогрессию новообразований. Молекулярно-биологические исследования показали, что первично возникает активирующая мутация кортикотрофа, ведущая к моноклональной экспансии единственной трансформированной клетки. Это подтверждается наличием генных мутаций в исходных клетках — аллельная потеря в 11q13 (в 28% кортикотропином), мутации типа *gsp* (в 6%) [7, 19, 24]. Смешанные полигормональные кортикотропиномы, секретирующие, кроме АКТГ, гормон роста (ГР), пролактин и др., возникают из мультипотентных клеток-предшественников *de novo*. Полагают [33], что поведение таких опухолей более агрессивное. Для уточнения деталей патогенеза полигормональных кортикотропином требуются дальнейшие исследования [7]. Роль промоторов в активизации уже трансформированных питуицитов (кортикотрофов) в процессах гиперплазии и роста опухоли играют гипоталамические гормоны в совокупности с местными ростовыми факторами [31]. Избыточная секреция кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), проопиомеланокортина (ПОМК), связанная с развитием гипертрофических изменений в паравентрикулярном и аркуатном ядрах гипоталамуса, дефект ингибирующих гормонов являются стимулами для чрезмерной клеточной пролиферации и способствуют опухолевой прогрессии [9].

Важную роль в развитии АКТГ-продуцирующих опухолей гипофиза играют такие местные ростовые факторы, как сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (СЭРФ), эпидермальный фактор роста, цитокины — интерлейкин-1, интерлейкин-6; фактор, подавляющий лейкемию, грелин [33, 35]. Полагают [18, 21], что влияние ростовых факторов на клетки осуществляется через трансмембранные рецепторы. Факторы роста контролируют генную экспрессию, детерминацию и пролиферацию клеток гипофиза. Очевидно, что гиперэкспрессия ростовых факторов может приводить к неконтролируемому размножению кортикотрофов, в то время как продукция и активность факторов с антипролиферативной функцией снижаются (кортикотропин-ингибирующий фактор, соматостатин и дофамин).

В процессе онкогенеза на фоне постоянной избыточной стимуляции КРГ, ПОМК ГР кортикотрофы приобретают аномальную чувствительность к неспецифическим стимулам [1] за счет избыточной экспрессии на мембранах этих клеток рецепторов к КРГ (R1) [30, 33], к вазопрессину (V3) [8], к ГР [31] и др. После связывания с этими рецепторами соответствующих лигандов происходят активный синтез предшественников ПОМК и избыточного количества АКТГ, а также дифференцировка и повышенная пролиферация клеток.

Важнейшую роль в регуляции функции гипофиза играют соматостатин и дофамин, вызывая снижение гиперсекреции гормонов и уменьшение пролиферации клеток за счет воздействия на G-белки и снижения концентрации цАМФ в норме. В опухоли эти процессы нарушаются за счет изменения состава G-белков (*gsr*-мутации) и функциональной связи между молекулами рецепторов и эффекторами [38]. Роль рецепторов к соматостатину и допамину в кортикотропинах и других АКТГ-продуцирующих опухолях до сих пор мало изучена. В кортикотропинах ослаблено воздействие факторов, ингибирующих рост опухоли.

Рецепторы соматостатина обнаружены практически во всех органах и в большинстве опухолей различного происхождения. По данным количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и иммуногистохимического исследования (ИГХИ), выявлена экспрессия рецепторов соматостатина 3-го и 5-го субтипов в 50—83% кортикотропином, а 1-го субтипа — в 33% [15, 17, 25]. Изучение рецепторов соматостатина в кортикотропинах необходимо для определения целесообразности назначения пациентам с БИК различных аналогов соматостатина.

Патогенез АКТГ-эктопических опухолей. Механизмы развития АКТГ-эктопических опухолей легких связаны с накоплением соматических мутаций в протоонкогенах и антионкогенах. Характерными являются делеции участков хромосом, метилирование регуляторных областей генома, аномалии экспрессии генов. В доступной литературе не найдено данных, свидетельствующих о специфичности геномных дефектов, играющих роль в развитии АКТГ-ЭС. Однако известно, что зародышевые мутации в генах выявляются как в случае семейных новообразований, так и в случае спорадических

опухолей без наследственной передачи. Соматические мутации в гене *MEN I* описаны в 25% легочных карциноидов [5, 6].

В развитии АКТГ-эктопических опухолей легких важную роль играет гиперэкспрессия таких ростовых факторов, как эндотелиальный ростовой фактор, нервный ростовой фактор, СЭРФ, которые способствуют пролиферации эндокринных и эндотелиальных клеток [23, 40].

В некоторых АКТГ-продуцирующих карциноидах легких описана активация онкогена *BCL-2*, что приводит к угнетению процесса апоптоза в опухоли [5].

Для МКРЛ характерны мутации в генах семейства *RAS*, что сопровождается утратой механизма негативной ауторегуляции клеточного роста. В большинстве случаев МКРЛ нарушается работа сигнальных путей, ассоциированных с белками *RB1* и *p53*, что приводит к потере контроля над клеточным циклом и безостановочному делению клетки. В МКРЛ часто наблюдается активация онкогенов *BCL-2*, с которыми связано угнетение процесса апоптоза в опухолевых клетках [10].

При использовании методов гибридизации *in situ*, ИГХИ ткани АКТГ-продуцирующих опухолей показано присутствие большого количества пептидов, образующихся из ПОМК, — предшественников ПОМК, АКТГ, β -эндорфина, липотропина и др. В процессе опухолевой прогрессии, с одной стороны, усиливается транскрипция гена ПОМК, а с другой — происходит поломка механизма, предотвращающего его продолжительную экспрессию. В результате происходят неконтролируемый синтез и накопление избыточного количества дериватов ПОМК, обладающих АКТГ- или КРГ-подобной активностью, что является достаточным для развития гиперкортицизма [40].

Таким образом, формирование АКТГ-секретирующих опухолей является сложным многоступенчатым процессом с активацией протоонкогенов, местных факторов роста, гипоталамических релизинг-факторов в кортикотропинах и подавлением активности ингибиторов роста. В результате этих процессов развивается синдром гиперкортицизма, что определяет сходство клинической картины при БИК и АКТГ-ЭС.

Морфофункциональные особенности и классификация кортикотропином. Распространенность кортикотропином среди других аденом гипофиза составляет около 14%. Макроскопически кортикотропиномы буровато-сероватого цвета, мягкой консистенции, располагаются в центральном секторе аденогипофиза, а также в промежуточной доле гипофиза. Большинство (80—90%) кортикотропином являются микроаденомами — до 1 см, меньшая часть (10—20%) — более 1 см — макроаденомами. Топографически кортикотропиномы подразделяются на эндоселлярные и экстраселлярные. Последние характеризуются экспансивным ростом (ограничены капсулой), редко — инфильтрирующим ростом. Быстрый экспансивный рост аденомы может привести к сдавлению самой опухоли и ткани гипофиза с развитием "апоплексии" аденомы или гипофиза. Супра- и ретроселлярный рост аденомы приводит к компрессии зрительного пере-

креста, при более крупных размерах — гипоталамуса, III, IV и VI пар черепно-мозговых нервов, сосудов виллизиева круга. Параселлярное распространение аденомы приводит к поражению ветвей внутренней сонной артерии и кавернозных синусов. При анте- и инфраселлярном росте развивается инвазия в пазуху основной кости и носоглотку [9, 13].

Морфологическая классификация кортикотропином. При гистологическом исследовании аденомы гипофиза по тинкториальным признакам подразделяются на эозинофильные, базофильные, хромофобные и смешанные (ВОЗ, 1993) [3].

В настоящее время широко используется классификация аденом гипофиза, основанная на данных ИГХИ. Кортикотропиномы так же, как и другие аденомы гипофиза, подразделяются на моногормональные, бигормональные и полигормональные [3].

По данным электронной микроскопии, кортикотропиномы делят на плотногранулированные, редкогранулированные, аденомы из Круксовских клеток [11, 37].

Гистологическая характеристика. Наиболее часто встречаются базофильные кортикотропиномы. Нередко в их клеточный состав, помимо базофильных клеток, входят эозинофильные или хромофобные. Различия в окраске клеток могут возникнуть в связи с различной техникой окраски, а также зависят от количества и плотности секреторных гранул в клетке. Однако четкая зависимость окраски клеток от указанных факторов не прослеживается. Такая характеристика опухоли применима на начальном этапе морфологической диагностики аденом и не отражает их функционального состояния [3, 32].

На светооптическом уровне степень морфологического атипизма или злокачественности определяют по наличию и количеству клеток с признаками клеточного и ядерного полиморфизма, митозов, в том числе и патологических. По прорастанию опухоли в окружающие ее структуры аденогипофиза судят о степени инвазии. Однако АКТГ-продуцирующие аденокарциномы гипофиза и распространение их метастазов встречаются довольно редко — менее чем в 1% случаев [30].

В результате сдавления ткани аденом в турецком седле или сосудистых нарушений при быстром росте опухолей нередко развиваются некроз и кровоизлияния. Кистозные изменения чаще обнаруживают в крупных опухолях (до 30% случаев), что, вероятно, является следствием дистрофических и атрофических процессов с трансформацией выходящего из клеток секрета в кистозную жидкость. Петрификация, как результат дистрофического обызвествления, нередко сопутствует кистозным изменениям. В кортикотропинах встречаются пикноз ядер и апоптозные тельца, которые являются морфологическим признаком апоптоза.

Иммунморфологическая характеристика. С помощью ИГХИ показано, что бигормональные и полигормональные кортикотропиномы встречаются чаще моногормональных. Это связано с происхождением аденом из клеток ДНЭС. Полигормональные аденомы характеризуются тем, что в их состав входят клетки с разным типом секреторной актив-

ности, или в одних клетках и даже в одних и тех же гранулах содержатся 2 гормона и более [27, 29]. Морфологические особенности и клиническая картина определяются избыточной секрецией доминирующего гормона. Повышение в крови уровня других гормонов обычно не регистрируется по разным причинам: малое количество клеток опухоли, способных секретировать их; синтез неполноценных молекул гормонов; нарушение проникновения в кровотоки и быстрый распад [3]. При ИГХИ кортикотропином обычно выявляется такое сочетание гормонов: АКТГ-ГР, АКТГ-ГР-ПРЛ или АКТГ-ГР-ЛГ-ФСГ [11, 32].

Иммуногистохимическое исследование маркеров опухолевой прогрессии. При помощи ИГХИ возможно определение маркеров биологического поведения опухолей, которые, вероятно, позволят установить прогноз дальнейшего течения заболевания.

Экспрессия галектина-3 выявлена в опухолях гипофиза, секретирующих АКТГ или пролактин. Галектин-3 способствует росту опухоли, угнетает апоптоз, влияет на ангиогенез новообразования и обеспечивает его метастазирование [20, 26].

Ki-67 — это белок, который экспрессируется делящимися клетками во все активные фазы клеточного цикла и отсутствует в покоящихся клетках. Ki-67 считается специфическим маркером пролиферации, с помощью которого определяют ростовую фракцию опухоли. В исследовании L. Mastropardi и соавт. [34] показано, что Ki-67 значительно чаще определяется в инвазивных аденомах гипофиза, чем в неинвазивных, и чаще выявляется в рецидивных опухолях по сравнению с первичными очагами.

СЭРФ — гепаринсвязывающий гликопротеин — один из наиболее значимых факторов сосудистого роста. Он повышает проницаемость сосудов за счет их расширения (активируя NO-синтазу в эндотелии), способствует миграции клеток и угнетает апоптоз эндотелия [18, 21, 22].

Эндотелиальный фактор адгезии тромбоцитов (CD31) представляет собой белок, который располагается на поверхности эндотелиальных клеток, тромбоцитов, моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и некоторых лимфоцитов, относится к семейству иммуноглобулинов. CD31 отвечает за межклеточное взаимодействие и играет важную роль во множестве биологических процессов, включая воспаление и ангиогенез. CD31 влияет на подвижность эндотелиальных клеток и способствует их ассоциации в сосудистые сети, таким образом принимая активное участие в ангиогенезе [36].

Ряд исследований показал связь между наличием этих маркеров с размером опухоли, степенью инвазии и в некоторых случаях — с развитием кровоизлияния в аденому. Комплексного исследования кортикотропином при помощи иммуногистохимических маркеров опухолевой прогрессии, вероятно, не проводили. Уровень экспрессии этих маркеров в кортикотропинах пока еще не был оценен в соотношении с гормональной активностью и послеоперационным прогнозом БИК.

Ультроструктурная характеристика. По данным электронной микроскопии, плотногранулированные кортикотропиномы — наиболее часто

Таблица 1

Морфофункциональная характеристика кортикотропином на клеточном и ультраструктурном уровнях

Уровень исследования	Метод исследования	Морфофункциональные свойства клеток
Клеточный	Светооптический	Базофильные, оксифильные, хромофобные, Круксовские клетки
	ИГХИ	Моно-, би-, полигормональные
Ультраструктурный	Электронная микроскопия	Плотнотгранулированные, редкотгранулированные; перинуклеарное скопление микрофиламентов

встречающийся вид, соответствующий базофильно-клеточной аденоме при светооптическом исследовании. Изучение ультраструктуры кортикотрофов показало наличие крупных и полигональных клеток с ядром овоидной и неправильной формы. Цитоплазма содержит грубую эндоплазматическую сеть с обилием рибосом, сферические комплексы Гольджи и перинуклеарные промежуточные филаменты, состоящие из цитокератинов. Размер секреторных гранул составляет от 150 до 450 нм в диаметре, с характерной вариабельностью формы и электронной плотности.

Редкотгранулированные кортикотропиномы — это менее распространенный вариант аденомы, соответствующий хромофобной, в некоторых случаях ацидофильной аденоме при светооптическом исследовании. Изучение ультраструктуры установило, что клетки меньше плотнотгранулированных содержат менее дифференцированные органеллы, меньшие по размерам (до 250 нм) и количеству секреторных гранул. Эти аденомы крупнее по размеру, чаще выявляется их инвазивный рост.

Аденома из Круксовских клеток — редкая опухоль, в клетках которой определяется перинуклеарное скопление микрофиламентов диаметром 7 нм, секреторные гранулы располагаются по периферии клетки. Эти признаки соответствуют гиалиновым изменениям при светооптическом исследовании. Накопление микрофиламентов связывают с гиперкортизолиемией, однако более точно механизм не изучен (табл. 1).

Таким образом, большинство кортикотропином являются микроаденомами, по клеточному составу базофильными. В результате сосудистых нарушений развиваются кровоизлияния и некроз. При ИГХИ большинство аденом являются полигормо-

нальными, а при электронной микроскопии — плотнотгранулированными опухолями. Подавляющее большинство кортикотропином — доброкачественные, однако вопрос о том, какие факторы способствуют развитию рецидива или продолжению роста после оперативного лечения, до конца не изучен.

Морфофункциональные особенности и классификация АКТГ-эктопических опухолей. АКТГ-ЭС — редкое заболевание, как правило, представлено опухолями органов грудной полости: бронхолегочными карциноидами (36—46% от всех АКТГ-эктопических доброкачественных опухолей), реже — МКРЛ (8—20%) и карциноидами тимуса (8—10%) [40].

Карциноид легкого составляет около 2% случаев от всех первичных опухолей легких, из них АКТГ-продуцирующими являются только 1—2%. АКТГ-продуцирующие карциноиды легкого происходят из нейроэндокринных клеток Кульчицкого, локализованных в слизистой оболочке бронхиального дерева [14].

Макроскопически карциноиды беловато-сероватого цвета с четкими границами, диаметром 1—3 см. От размера опухоли степень секреторной активности не зависит.

Морфологическая классификация. АКТГ-продуцирующие карциноиды легких, тимуса (так же, как и карциноиды других органов) принято классифицировать по степени злокачественности: I степень — типичный карциноид (высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль), II степень — атипичный карциноид (дифференцированный нейроэндокринный рак), III степень — МКРЛ (или мелкоклеточный рак нелегочной локализации) — низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома. Такое разделение опухолей помогает определить прогноз течения заболеваний (классификация опухолей ДНЭС по системе TNM непригодна, за исключением МКРЛ) [4, 10, 14].

Гистологическая характеристика. АКТГ-продуцирующие карциноиды легких чаще являются типичными карциноидами с медленным ростом и благоприятным прогнозом. Для карциноидов тимуса более характерно атипичное строение [14] (табл. 2).

МКРЛ, обладающий способностью секретировать АКТГ, является одной из наиболее злокачественных опухолей не только легких, но и других органов. МКРЛ приобретает способность продуцировать АКТГ в 3—6% случаев. Особенностью МКРЛ

Таблица 2

Клинико-морфологическая характеристика АКТГ-продуцирующих карциноидов

Тип карциноида	Локализация	Гистологическая характеристика	Частота выявления метастазов в лимфатических узлах средостения, %	Выживаемость после оперативного лечения, %	
				5-летняя	10-летняя
Типичный	Центральная (корень легкого, крупные бронхи) — 60—70%	Минимальная атипия клеток, редкие митозы (менее 1—2 в поле зрения)	10—15	90—100	85—100
Атипичный	Периферические отделы легочного поля — около 30%	Выраженная атипия клеток, частые митозы, очаги некроза, инфильтративный рост	30—50	40—76	18—60

являются быстрый рост и ранняя генерализация процесса. Гормональная активность этой опухоли способствует более ранней диагностике по сравнению с МКРЛ без АКТГ-секреторной активности [2].

По степени дифференцировки МКРЛ является низкодифференцированным анапластическим раком. При гистологическом исследовании в опухоли определяются лимфоцитоподобные клетки с гиперхромными ядрами, растущие в виде пластов или тяжей с инфильтрирующим ростом в окружающую ткань.

Иммуноморфологическая характеристика. Важно отметить, что клеточная и ядерная атипия, определяемая при гистологическом исследовании в АКТГ-секретирующих карциноидах (в отличие от мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы), не всегда пригодна для установления степени злокачественности опухоли и ее прогноза. С целью более четкого определения биологического поведения этих новообразований можно использовать иммуногистохимический метод, электронную микроскопию [4, 5].

Для АКТГ-продуцирующих опухолей характерна иммуногистохимическая экспрессия таких нейроэндокринных маркеров, как хромогранин А (маркер специфических эндокринных гранул), синаптофизин (маркер везикул нейротрансмиттеров), нейронспецифическая энолаза (маркер специфических цитоплазматических белков), которые в сложных случаях помогают определить гистогенез опухоли. Как и другие нейроэндокринные опухоли, АКТГ-секретирующие карциноиды содержат в клетках, кроме доминирующего гормона, и другие пептиды (гастрин, серотонин, кальцитонин и др.). При помощи иммуногистохимической реакции с антителами к гормонам возможно определить содержание гормона, соответствующего клинической картине, и выявить секретирующие этот гормон клетки опухоли, что служит дополнительным подтверждением диагноза [4].

АКТГ-эктопические опухоли могут секретировать либо АКТГ, либо КРГ, что определяется при помощи ИГХИ с соответствующими антителами. Некоторые авторы полагают [40], что в результате секреции опухолью КРГ происходит длительная стимуляция аденогипофиза с развитием гиперплазии кортикотрофов и избыточной продукцией АКТГ. В таком случае сложно проводить дифференциальную диагностику между различными формами АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Опухоли при АКТГ-ЭС также способны секретировать оба этих гормона, что является неблагоприятным прогностическим признаком [13, 40].

Изучение иммуногистохимической экспрессии маркеров биологического поведения (галектин-3, Ki-67, CD31, VEGF) способствует уточнению степени злокачественности АКТГ-секретирующих карциноидов и дальнейшего прогноза. Повышенная экспрессия галектина-3, Ki-67, факторов опухолевого ангиогенеза является неблагоприятным прогностическим фактором дальнейшего течения АКТГ-ЭС.

ИГХИ позволяет изучить рецепторы соматостатина в АКТГ-продуцирующих опухолях органов

грудной полости. В нейроэндокринных опухолях чаще всего присутствуют рецепторы соматостатина 2-го и 5-го типов, реже 1-го и 3-го типов, еще реже 4-го [12, 28]. Метастатические очаги сохраняют те же свойства и рецепторный аппарат, что и первичная опухоль. Различают гомогенное распределение рецепторов, когда все опухолевые клетки содержат их, и гетерогенное — когда часть опухолевых клеток в отдельных участках новообразования имеет рецепторы. Показателем активности является количество рецепторов (плотность) в клетке. Различают цитоплазматическую и мембранную их локализацию. Обычно в опухолях имеется экспрессия одного, реже двух—трех субтипов рецепторов. Однако в доступной литературе отсутствует более точная информация о наличии определенных видов рецепторов соматостатина, их распределении, локализации и плотности в АКТГ-продуцирующих опухолях. Знания о рецепторном аппарате при АКТГ-ЭС необходимы для определения показаний к назначению аналогов соматостатина.

Ультраструктурная характеристика. Дополнительную информацию о функциональном статусе можно получить при электронной микроскопии гистологических срезов. Тип и количество эндокринных гранул позволяют уточнить диагноз. Карциноиды на ультраструктурном уровне характеризуются мелкими клетками с выраженным ядром, секреторными гранулами различной формы размером 150—100 нм [11].

При изучении ультраструктуры срезов АКТГ-секретирующего МКРЛ одним из характерных признаков является присутствие полиморфных нейросекреторных гранул размером 80—300 нм. Эти гранулы располагаются преимущественно в отростках цитоплазмы, что типично для АКТГ-продуцирующих клеток [11].

В целом АКТГ-продуцирующие опухоли органов грудной полости являются доброкачественными новообразованиями, характеризуются иммуногистохимической экспрессией нейроэндокринных маркеров, различных гормонов, наличием секреторных гранул при электронной микроскопии. Исключение составляет МКРЛ с заведомо неблагоприятным прогнозом. После удаления опухолей происходит снижение уровня гормонов и регрессия симптомов гиперкортицизма.

Таким образом, комплексное морфофункциональное изучение АКТГ-секретирующих опухолей позволяет расширить понимание клинического течения заболевания, проникнуть в суть патогенеза, разработать новые направления медикаментозного лечения и уточнить прогноз дальнейшего течения БИК и АКТГ-ЭС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н. // Пробл. эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 5. — С. 49—54.
2. Бычков М. Б., Дзедзедзе Э. Н., Большакова С. А. // Практическая онкология. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 213—217.
3. Грачева И. А., Юшков П. В., Марова Е. И. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 5. — С. 50—55.
4. Гуревич Л. Е. // Практическая онкология. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 193—194.
5. Имянитов Е. Н. // Практическая онкология. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 202—204.

6. Лукьянчиков В. С. // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 26. — С. 1808—1811.
7. Марова Е. И. Нейроэндокринология. Клинические очерки. — Ярославль, 1999. — С. 7—40; 132—138.
8. Марова Е. И., Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Арапова С. Д. // Пробл. эндокринол. — 2006. — Т. 58, № 1. — С. 10—14.
9. Пальцев М. А., Пауков В. С., Улумбекова Э. Г. Патология. — М., 2002. — С. 432—439.
10. Полоцкий Б. Е., Тер-Ованесов М. Д. // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 26. — С. 1521—1529.
11. Райхлин Н. Т. Ультроструктура опухолей человека. — М., 1981. — С. 104—105; 353.
12. Райхлин Н. Т., Смирнова Е. А., Делекторская В. В. // Материалы II науч. конф. "Клиническая морфология новообразований эндокринных желез". — М., 2007. — С. 143—147.
13. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология. — СПб., 2002. — С. 388—390.
14. Тер-Ованесов М. Д., Полоцкий Б. Е. // Практическая онкол. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 220—225.
15. Batista D. L., Zhang X. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N 11. — P. 4482—4488.
16. Bochichio D., Losa M., Buchfelder M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 11. — P. 3114—3119.
17. Boscaro M., Bertherat J., Ludlam W. et al. // Hormones. — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 56.
18. Breirer G., Albrecht G., Stierer U. et al. // Development. — 1992. — Vol. 114, N 3. — P. 521—523.
19. Bucciarelli L. G., Giraldi P. F., Cavagnini F. // J. Endocrinol. Invest. — 2005. — Vol. 28, N 11. — P. 1015—1018.
20. Cortegano L., Pozo V. // J. Immunol. — 1998. — Vol. 161, N 4. — P. 385.
21. Ferrara N., Houck L. // J. Cell. Biochem. — 1991. — Vol. 47, N 6. — P. 211—218.
22. Giatromanolaki A., Koukourakis M. // J. Pathol. — 1996. — Vol. 179, N 8. — P. 8—80.
23. Gregory A. K., Besser G. M., Grossman A. B. // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25, N 3. — P. 458—511.
24. Herman V., Fagin G. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71, N 3. — P. 1427—1433.
25. Hofland L. J., van der Hoek J., Feelders R. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 152, N 4. — P. 645—654.
26. Jin L., Riss D., Ruebel K. // Endocr. Pathol. — 2005. — Vol. 16, N 2. — P. 107—114.
27. Kontogeorgos G. // Hormones. — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 28.
28. Kulaksiz H., Eissele R. // Cancer. — 2002. — Vol. 50, N 6. — P. 52—60.
29. Lapshina A. M., Marova E. I., Yushkov P. V. // Hormones. — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 57.
30. LiVolsi V. A., Asa S. L. Endocrine Pathology. — Edinburgh, 2002. — P. 46—48.
31. Machado M., de Sa S., Correa-Giannella M. L. et al. // Hormones. — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 57.
32. McKeever P. E., Koppelman M. C., Metcalf D. et al. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 14, N 4. — P. 765—789.
33. Marcello D., Shlomo M. // Arq. Brasil. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 49, N 5. — P. 12—14.
34. Mastronardi L. // Abstract 6-th European Workshop on Pituitary Adenomas. — Berlin, 1995. — P. 33.
35. Moreno-Fernandez J., Vazquez-Martinez R., Duran-Prado M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N 6. — P. 2225—2231.
36. Nicholson S. A., McDermott M. B., Swanson P. E. et al. // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. — 2000. — Vol. 8, N 1. — P. 19—24.
37. Reuss W. A., Saeger W., Ludecke D. K. // Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol. — 1991. — Vol. 419, N 5. — P. 395—401.
38. Spada A., Vallar L. // Trends Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 71, N 3. — P. 355—360.
39. Tischler A., Mitchel E., Hartman R. et al. // J. Biol. Chem. — 1991. — Vol. 226, N 6. — P. 11947—11954.
40. Wajchenberg B. L., Mendonca B. B., Liberman B. et al. // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15, N 6. — P. 754—780.

Поступила 04.02.08

Уважаемые читатели!

Приносим извинение за допущенную в № 3 2008 г. опечатку. В содержании в названии статьи Мкртумяна А. М. и соавт. следует читать: Бисфосфонаты (Bisphosphonates).

Информация для авторов

ТРЕБОВАНИЯ К РИСУНКАМ, представленным на магнитных носителях*Черно-белые штриховые рисунки:*

- формат файла — **TIFF** (расширение *.tif), любая программа, поддерживающая этот формат (Adobe PhotoShop, CorelDRAW, Adobe Illustrator и т. п.);
- режим — **bitmap** (битовая карта);
- разрешение — **600 dpi** (пиксели на дюйм);
- серые и черные заливки должны быть заменены на косую, пере-крестную или иную штриховку;
- рисунок должен быть **обрезан** по краям изображения и **очищен** от "пыли" и "царапин";
- ширина рисунка — **не более 180 мм**, желательно не использовать ширину от 87 до 150 мм;
- высота рисунка — не более 230 мм (с учетом запаса на подрисовочную подпись);
- размер шрифта подписей на рисунке — **не менее 7 pt** (7 пунктов);
- возможно использование сжатия LZW или другого;

- носители — floppy 3.5" (1,44 MB), Zip 100 MB, CD-ROM, CD-R, CD-RW;
- обязательно наличие распечатки.

Цветные изображения, фотографии и рисунки с серыми элементами:

- платформа (компьютер) — IBM PC или совместимый;
- формат файла рисунка — **TIFF** (расширение *.tif);
- программа, в которой выполнена публикация, — PageMaker 6.5; CorelDRAW 7 и 8;
- цветовая модель — **CMYK**;
- разрешение — не более 300 dpi (пиксели на дюйм) или 119,975 пикселя на 1 см;
- рисунок должен быть связан с публикацией;
- возможно использование сжатия LZW;
- не использовать цвета PANTONE;
- носители — Zip 100 MB; компакт-диск CD-ROM.