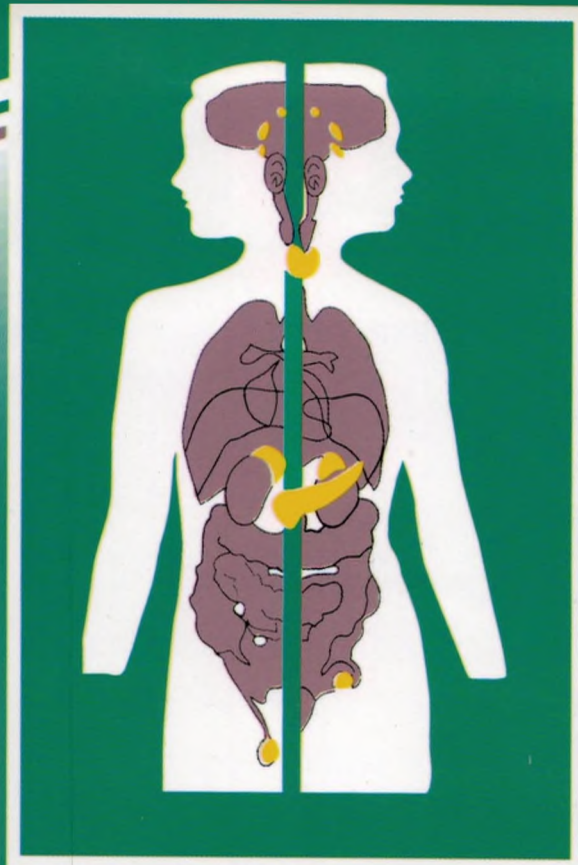




# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

5.2008

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

Тел. редакции 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. Четкина*  
Художественный редактор *М. Б. Белякова*  
Корректор *А. В. Малахова*

Сдано в набор 10.06.2008.  
Подписано в печать 25.08.2008.  
Формат 60 × 88 1/8  
Печать офсетная  
Печ. л. 7,00 + 1,00 цв. вкл.  
Усл. печ. л. 7,84.  
Усл. кр.-отг. 12,74.  
Уч.-изд. л. 8,90.  
Заказ 970.

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. № 5. 1—56.

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 54

сентябрь—октябрь

5 • 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"

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



## СОДЕРЖАНИЕ

### Клиническая эндокринология

- Древал А. В., Мисникова И. В., Барсуков И. А., Тишенина Р. С. Возможности профилактики сахарного диабета 2-го типа у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена . . . . . 3
- Бондарева Е. Ю., Шапкина Л. А., Мухотина А. Г., Морозова А. М. Нарушения менструального цикла в сочетании с инсулинорезистентностью у девушек-подростков . . . . . 7
- Панфилова В. Н., Таранушенко Т. Е., Голубенко Н. К., Лобанова С. М., Терентьева О. А. Вазоконстрикторный пептид эндотелин-1 у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа . . . . . 12
- Кияев А. В., Елисеева Н. А., Королева Н. П. Диагностическая точность тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы под ультразвуковым контролем и морфологическая структура узлового зоба у детей и подростков . . . . . 16
- Марова Е. И., Дзеранова Л. К., Воронцов А. В., Гончаров Н. П., Каменская Е. А., Беляева А. В., Бармина И. И. Перекрестное рандомизированное клиническое исследование сравнения эффективности и безопасности препаратов абергин и бромокриптин у больных с синдромом гиперпролактинемии . . . . . 20
- Меликян М. А., Рубцов П. М., Тюльпачов А. Н. Врожденная дисфункция коры надпочечников, обусловленная дефицитом 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы: молекулярно-генетическая диагностика и клинические проявления у двух разнополых сибсов . . . . . 25
- Гончаров Н. П., Кацця Г. В., Добрачева А. Д., Малышева Н. М. Андрогенный дефицит и проблемы его диагностики современными неизотопными методами определения тестостерона . . . . . 30

### Клинические рекомендации

- Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы. Клинические рекомендации согласительной комиссии. . . . . 39

### Экспериментальная эндокринология

- Волчегорский И. А., Рассохина Л. М., Мирошниченко И. Ю. Антиоксиданты при экспериментальном сахарном диабете. . . . . 43

### Обзор

- Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Можно ли патогенетическая терапия сахарного диабета 2-го типа . . . . . 50

## CONTENTS

### Clinical Endocrinology

- Dreval A. V., Misnikova I. V., Barsukov I. A., Tishenina R. S. Possibilities of preventing type 2 diabetes in patients with early carbohydrate metabolic disturbances . . . . . 3
- Bondareva E. Yu., Shapkina L. A., Mukhotina A. G., Morozova A. M. Dysmenorrhea concurrent with insulin resistance in adolescent girls . . . . . 7
- Panfilova V. N., Taranushenko T. Ye., Golubenko N. K., Lobanova S. M., Terentyeva O. A. Vasoconstrictive peptide endothelin-1 in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus . . . . . 12
- Kiyayev A. V., Yeliseyeva N. A., Koroleva N. P. The diagnostic accuracy of fine-needle biopsy of the thyroid under ultrasound guidance and the morphological structure of nodular goiter in children and adolescents . . . . . 16
- Marova Ye. I., Dzeranova L. K., Vorontsov A. V., Goncharov N. P., Kamenskaya Ye. A., Belyaeva A. V., Barmina I. I. Crossover randomized clinical study of the efficacy and safety of abergin versus bromocriptine in patients with hyperprolactinemia . . . . . 20
- Melikyan M. A., Rubtsov P. M., Tyulpakov A. N. Congenital adrenal dysfunction caused by 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: molecular genetic diagnosis and clinical manifestations in two sibs of different sexes . . . . . 25
- Goncharov N. P., Katsia G. V., Dobracheva A. D., Malysheva N. M. Androgen deficiency and problems of its diagnosis by current nonisotopic testosterone assays . . . . . 30

### Clinical Recommendations

- Diagnosis and treatment of differentiated thyroid carcinoma. The consensus commission's clinical recommendations . . . . . 39

### Experimental Endocrinology

- Volchegorsky I. A., Rassokhina L. M., Miroshnichenko I. Yu. Antioxidants in experimental diabetes mellitus . . . . . 43

### Review

- Balabolkin M. I., Klebanova Ye. M., Kreminskaya V. M. Is pathogenetic therapy for type 2 diabetes possible? . . . . . 50



## ◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 615. 272.03:616.379-008.64-084

А. В. Древаль, И. В. Мисникова, И. А. Барсуков, Р. С. Тишенина

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА У ЛИЦ С РАННИМИ НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (дир. — член-корр. РАМН Г. А. Оноприенко)

Проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности использования метформина и акарбозы у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО). Больные 1-й группы ( $n = 20$ ) наряду со стандартными рекомендациями по коррекции образа жизни получали метформин в суточной дозе 1700 мг; 2-й группы ( $n = 16$ ) — акарбозу в суточной дозе 150 мг; пациенты 3-й группы ( $n = 13$ ) — контроль — получали только стандартные рекомендации по коррекции образа жизни.

Целью данной работы было оценить влияние терапии метформином и акарбозой в сочетании с модификацией образа жизни на развитие сахарного диабета 2-го типа (СД2) у лиц с РНУО с применением математического анализа результатов внутривенного теста толерантности к глюкозе (определение скорости элиминации глюкозы из крови ( $k$ -индекс) и продукции глюкозы печенью ( $H$ -индекс)).

Применение у лиц с РНУО метформина в отличие от акарбозы и контроля снижало инсулинорезистентность (IR-НОМА-2 на 29%) и уменьшало гиперпродукцию глюкозы печенью ( $H$ -индекс на 25%). Применение метформина в течение 6 мес привело к нормализации углеводного обмена у 33,3% лиц, имевших исходно РНУО, причем переход в СД2 отмечался в 26,7% случаев. Прием акарбозы способствовал нормализации углеводного обмена у 40% лиц, причем переход в СД2 наблюдался в 20% случаев. В группе контроля случаев нормализации углеводного обмена не отмечено, а переход в СД2 имел место у 40% больных.

**Ключевые слова:** ранние нарушения углеводного обмена, внутривенный тест толерантности к глюкозе, метформин, акарбоза.

An open comparative randomized study of the efficacy of metformin and acarbose was conducted in patients with glucose metabolic abnormalities (GMA). Group 1 ( $n = 20$ ) received metformin in a daily dose of 1700 mg along with the standard recommendations for lifestyle modification; Group 2 ( $n = 16$ ) took acarbose in a daily dose of 150 mg; Group 3 ( $n = 13$ ) was control and followed only the standard recommendations for lifestyle modification.

The purpose of the study was to estimate the influence of metformin and acarbose therapy in combination with lifestyle modification on the development of type 2 diabetes mellitus (DM2) in persons with early GMA, by applying a mathematical analysis of the results of the intravenous glucose tolerance test (determination of the rates of blood glucose elimination ( $k$ -index) and hepatic glucose production ( $H$ -index)).

Unlike acarbose-treated and control persons, metformin-treated patients with early GMA showed a reduced insulin resistance (IR-НОМА-2 by 29%) and lower hepatic glucose hyperproduction ( $H$ -index by 25%). Six-month use of metformin resulted in normalization of carbohydrate metabolism by 33.3% of the patients having GMA at baseline, GMA transition to DM2 being noted in 26.7%. The administration of acarbose favored normalization of carbohydrate metabolism in 40% of cases, GMA transition to DM2 being seen in 20%. In the controls, there were no cases of normalized carbohydrate metabolism and GMA transition to DM2 occurring in 40%.

**Key words:** early carbohydrate metabolic disturbances, intravenous glucose tolerance test, metformin, acarbose.

В последнее время постепенно меняются подходы к терапии ранних нарушений углеводного обмена (РНУО) и предлагаются различные варианты лечебно-профилактических мероприятий, ставящих целью предотвращение перехода РНУО в сахарный диабет 2-го типа (СД2). Помимо модификации образа жизни [13], имеются указания на успешное применение у лиц данной группы метформина [7, 9], ингибиторов альфа-глюкозидаз (акарбоза) [3, 4, 10], тиазолидиндионов (троглитазон, росиглитазон) [8, 12], позволяющее снизить риск развития СД2. Остается спорным вопрос о механизмах предотвращения СД2, а следовательно, и об оптимальном терапевтическом средстве его профилактики. Известно, что уже на стадии предиабета имеются инсулинорезистентность периферических тканей и гиперпродукция глюкозы печенью. Однако неясно, какой из этих патогенетических механизмов является ведущим и определяющим в развитии СД2. Поэтому на сегодняшний день не выработано четко сформулированных показаний к выбо-

ру той или иной группы пероральных сахароснижающих препаратов для лечения больных с РНУО.

Использование внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВТТГ) у лиц с РНУО позволяет оценить изменение продукции глюкозы печенью и скорости утилизации глюкозы из крови на фоне назначения различных сахароснижающих препаратов. Для этого применяют математический анализ с определением показателя скорости элиминации глюкозы из крови ( $k$ -индекс) и показателя продукции глюкозы печенью ( $H$ -индекс) [1, 2, 5, 6].

Целью данной работы было оценить влияние терапии метформином и акарбозой в сочетании с модификацией образа жизни на развитие СД2 у больных с РНУО, используя новый метод оценки параметров кинетики глюкозы в ходе ВТТГ.

**Материалы и методы**

Проведено открытое рандомизированное исследование, в которое были включены 49 пациентов



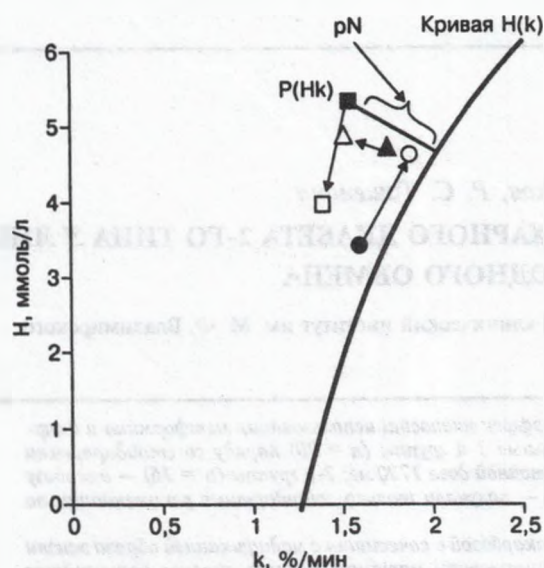


Рис. 1. Динамика продукции глюкозы печенью (H) и скорости элиминации глюкозы из крови (k) у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена на фоне лечения и в контроле.

Кривая  $H(k)$  — дискриминантная кривая, разделяющая лиц с нарушениями углеводного обмена и здоровых;  $pN$  — расстояние от точки P до кривой  $H(k)$ ; точка  $P(H, k)$  — двумерный параметр кинетики глюкозы: ■ группа лечения метформином; ▲ группа лечения акарбозой; ● контроль. Темный значок — до лечения. Светлый — после 6 мес терапии.

(38 женщин и 11 мужчин) с РНУО, в том числе с нарушенной гликемией натощак (НГН) — 11 человек, нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) — 22, с сочетанием НГН и НТГ — 16. Критериями включения являлись: возраст 18 лет и старше, наличие диагноза НГН, НТГ или НГН + НТГ, отсутствие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, клинически значимых нарушений со стороны печени и почек. Все участники до начала проведения исследования подписывали форму информированного согласия, утвержденную Независимым комитетом по этике МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Исследование длилось 6 мес, и его дизайн включал 6 визитов: на 1-м проводили скрининг и рандомизацию пациентов, физикальный осмотр; на 2-м — оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), исследование уровня инсулина, С-пептида, холестерина; на 3-м — ВТТГ (после этого пациент начинал принимать исследуемый препарат); на 4-м визите (через 3 мес) оценивали физикальные параметры; на 5-м (через 6 мес терапии) проводили ОГТТ, исследование уровня инсулина, С-пептида, холестерина; на 6-м, заключительном, визите — повторный ВТТГ и оценку физикальных параметров.

Все пациенты методом простой рандомизации были распределены по трем группам: 1-й группе ( $n = 20$ ) наряду со стандартными рекомендациями по коррекции образа жизни был назначен метформин (сиофор) в суточной дозе 1700 мг; 2-й ( $n = 16$ ) — акарбоза (глюкобай) в суточной дозе 150 мг и стандартные рекомендации по коррекции образа жизни; 3-я группа ( $n = 13$ ) служила для контроля и получала только стандартные рекомендации по коррекции образа жизни. Разное число больных в группах в начале и в конце исследования обусловлено тем, что ряд больных выбыл из него по при-

чине неявки на визиты сразу после скрининга и рандомизации. Завершили исследование 35 человек (26 женщин и 9 мужчин).

Всем лицам проводился физикальный осмотр исходно и через 6 мес с оценкой массы тела (с вычислением индекса массы тела — ИМТ), окружности талии, измерением артериального давления (АД).

Перед включением в исследование для подтверждения диагноза РНУО всем пациентам был проведен стандартный ОГТТ с 75 г глюкозы с контролем через 6 мес. Глюкозу капиллярной плазмы крови во время ОГТТ определяли с помощью автоматического анализатора HemoCue Glucose 201+ (Швеция). Интерпретацию результатов осуществляли в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, принятыми в 1999 г. [14].

Исходно и через 6 мес был проведен ВТТГ с вычислением k-индекса и H-индекса. ВТТГ проводили следующим образом: внутривенно болюсно вводили раствор 50% глюкозы (из расчета 0,6 г глюкозы на 1 кг массы тела) с последующим забором крови для определения уровней глюкозы. Схема забора крови: -20, -10, 0 (точка введения глюкозы), 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 19, 22, 24, 27, 30, 40, 50, 70, 90, 120, 150, 180-я минута. В каждой точке определялась глюкоза в условиях биохимической лаборатории МОНИКИ. В последующем осуществляли математический анализ результатов с определением k-индекса и H-индекса. Данный математический анализ проводили с помощью специально разработанной компьютерной программы, доступной в сети Интернет [15].

Установлено, что H-индекс и k-индекс, рассматриваемые по отдельности, лишь частично отражают метаболические процессы [1], поэтому целесообразно исследовать двухмерный параметр кинетики глюкозы  $P(H, k)$ . Количественным показателем степени тяжести метаболических нарушений в данном случае может быть критерий  $pN$ , т. е. рас-

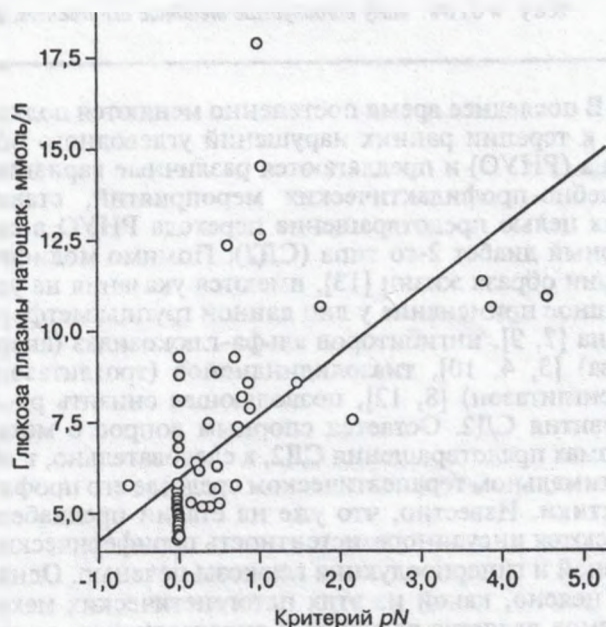


Рис. 2. Корреляция уровня глюкозы плазмы натощак и показателя степени нарушения углеводного обмена ( $pN$ -критерия).



стояние от точки Р до кривой  $H(k)$ , разделяющей лиц с нарушениями углеводного обмена и здоровых (рис. 1). Доказано, что рN-критерий коррелирует с уровнем глюкозы плазмы натощак (рис. 2). Приближение точки Р ( $H, k$ ) к кривой  $H(k)$  свидетельствует об улучшении метаболических процессов, так как нахождение в области под кривой  $H(k)$  характеризует норму.

Уровень инсулина, С-пептида натощак, холестерина и гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), АЛТ, АСТ оценивали при включении в исследование и через 6 мес участия в программе. Биохимические показатели (глюкоза, АЛТ, АСТ, холестерин) определяли в биохимической лаборатории МОНИКИ (биохимический анализатор Hitachi 912, Hoffmann-La Roche Ltd/Roche Diagnostics GmbH, Швейцария—Германия), уровень  $HbA_{1c}$  — на автоматическом анализаторе гликированного гемоглобина Диа-стат ("Био-Рад Лабораториз", США).

Уровень инсулина и С-пептида определяли методом радиоиммунологического анализа с помощью тест-систем Immunotech RIA (Чехия).

Инсулинорезистентность оценивали с помощью индекса IR-НОМА-2 [11], который рассчитывали с помощью компьютерной программы НОМА2Calculator, доступной в сети Интернет [16].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью компьютерной программы SPSS 11.0. Все результаты представлены в виде средних значений ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ). Для сравнения числовых данных (после проверки данных на нормальное распределение с помощью критерия Колмогорова—Смирнова) использовали метод дисперсионного анализа ANOVA для нескольких групп. Анализ количественных данных, изменяющихся в динамике, осуществляли с помощью критерия Стьюдента для связанных совокупностей. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (95% уровень значимости).

Распределение лиц с различными РНУО в исследуемые группы показано в табл. 1.

Также была проведена оценка возможного статистического различия исследуемых групп по каким-либо параметрам с помощью метода дисперсионного анализа ANOVA для нескольких групп. Статистически достоверных ( $p \leq 0,05$ ) различий между группами не получено.

## Результаты и их обсуждение

Средний возраст обследуемых составил  $56,43 \pm 10,94$  года, средний ИМТ  $30,45 \pm 5,47$  кг/м<sup>2</sup>, талия

Таблица 1

Распределение лиц с различными ранними нарушениями углеводного обмена по группам исследования

| Группа          | НГН       | НТГ       | НГН + НТГ | Всего...   |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1-я (метформин) | 4 (20,0)  | 9 (45,0)  | 7 (35,0)  | 20 (40,82) |
| 2-я (акарбоза)  | 4 (25,0)  | 9 (56,25) | 3 (18,75) | 16 (32,65) |
| Контроль        | 3 (23,08) | 4 (30,77) | 6 (46,15) | 13 (26,53) |

Примечание. В скобках указаны проценты.

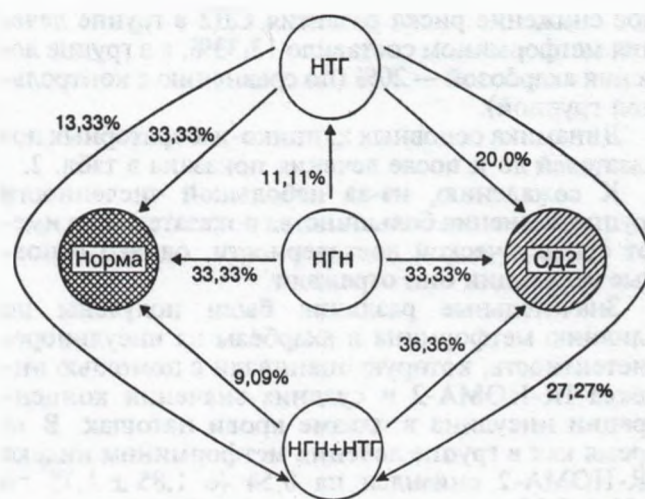


Рис. 3. Изменения состояния углеводного обмена у лиц с различными ранними нарушениями углеводного обмена через 6 мес наблюдения.

$100,73 \pm 12,87$  см. Через 6 мес проведена оценка состояния углеводного обмена у 35 человек (26 женщин и 9 мужчин), в том числе: 15 пациентов из 1-й группы (метформин), 10 больных из 2-й (акарбоза) и 10 из группы контроля. В результате выявлено, что у 10 (28,57%) из 35 лиц с РНУО через 6 мес после включения в исследование развился СД2, у 9 (25,71%) по результатам ОГТТ выявлена нормогликемия, у 16 (45,72%) сохранились различные РНУО.

По частоте перехода различных РНУО в СД2 и в нормогликемию были получены следующие данные (рис. 3): у 3 (33,33%) из 9 лиц с НГН развился СД2, у 3 (33,33%) была нормогликемия, у 1 (11,11%) отмечен переход НГН в НТГ и у 2 (22,22%) диагноз НГН не изменился. У 3 (2%) из 15 больных с НТГ развился СД2, у 5 (33,33%) — нормогликемия, сочетание НГН и НТГ наблюдалось у 2 (13,33%) пациентов и у 5 (33,33%) диагноз НТГ не изменился (т. е. ухудшение показателей имело место в 5 (33,33%) случаях: у 3 больных развился СД2 и у 2 отмечено сочетание НГН и НТГ). У 4 (36,36%) из 11 лиц с сочетанием НГН и НТГ развился СД2, у 1 (9,09%) больного — нормогликемия, у 3 (27,27%) наблюдался переход в НТГ и у 2 (18,18%) диагноз НГН + НТГ не изменился (т. е. улучшение показателей имело место в 4 (36,36%) случаях: у 1 пациента развилась нормогликемия и у 3 отмечена НТГ).

По группам лечения данные распределились следующим образом: в группе лечения метформином СД2 развился у 4 (26,67%) лиц, нормогликемия — у 5 (33,33%); в группе лечения акарбозой СД2 развился у 2 (20%) больных, нормогликемия — у 4 (40%); в группе контроля СД2 развился у 4 (40%) лиц, случаев нормогликемии не было. По частоте перехода в СД2 статистического различия между группами не получено ( $p > 0,05$ ), по частоте нормализации углеводного обмена между группами лечения метформином и акарбозой статистически достоверного различия не было, а по сравнению с группой контроля различие статистически достоверно ( $p < 0,05$ ). Таким образом, относитель-



ное снижение риска развития СД2 в группе лечения метформином составило 13,33%, а в группе лечения акарбозой — 20% (по сравнению с контрольной группой).

Динамика основных клинико-лабораторных показателей до и после лечения показана в табл. 2.

К сожалению, из-за небольшой численности групп изменения большинства показателей не имеют статистической достоверности, однако основные тенденции они отражают.

Значительные различия были получены по влиянию метформина и акарбозы на инсулинорезистентность, которую оценивали с помощью индекса IR-НОМА-2 и средних значений концентрации инсулина в плазме крови натощак. В то время как в группе лечения метформином индекс IR-НОМА-2 снизился на 0,54 (с  $1,85 \pm 1,75$  до  $1,31 \pm 0,87$ ), в группе лечения акарбозой и группе контроля данный показатель повысился (на 0,74 и 0,83 соответственно). Схожая ситуация и с уровнем инсулина натощак: в группе лечения метформином инсулин снизился в среднем на 18,4 пмоль/л, в группе лечения акарбозой и группе контроля наоборот повысился (на 4,6 и 33,4 пмоль/л соответственно).

По результатам ВТТГ была проведена оценка влияния различных вариантов терапии на продукцию глюкозы печенью (Н-индекс), изменение скорости элиминации глюкозы из крови (к-индекс) и на степень нарушения углеводного обмена (pN-критерий), который коррелирует с уровнем глюкозы плазмы натощак (см. рис. 2) [2, 5]. Как видно на рис. 1, на фоне лечения метформином продукция глюкозы печенью (среднее значение параметра Н) снизилась на 25% — с  $5,33 \pm 2,71$  до  $3,97 \pm 2,40$  ммоль/л, что отражает известное влияние метформина на углеводный обмен. При этом скорость элиминации глюкозы из крови (параметр к) также снизилась (с  $1,54 \pm 0,41$  до  $1,40 \pm 0,73\%$ /мин, т. е. на 9%), что, вероятно, отражает адаптационный механизм уменьшения элиминации глюкозы тканями на фоне снижения поступления глюкозы

из печени в кровь, предотвращающий гипогликемию. При этом уровень глюкозы плазмы натощак и коррелирующий с ним (см. рис. 2) показатель степени тяжести метаболических нарушений (pN-критерий) заметно изменились (см. табл. 2). Таким образом с помощью ВТТГ удастся обнаружить уменьшение потока глюкозы из печени в кровь и соответственно из крови в инсулинзависимые ткани на фоне неизменного уровня гликемии.

На фоне лечения акарбозой динамика показателей углеводного обмена оказалась другой: продукция глюкозы печенью (среднее значение параметра Н) незначительно увеличилась (с  $4,73 \pm 0,50$  до  $4,90 \pm 0,42$  ммоль/л, т. е. на 3,5%), при этом скорость элиминации глюкозы из крови снизилась (с  $1,75 \pm 0,50$  до  $1,51 \pm 0,41\%$ /мин, т. е. на 14%). Вероятно, данный феномен можно объяснить тем, что индуцированное акарбозой снижение поступления глюкозы из желудочно-кишечного тракта вызывает компенсаторное повышение продукции глюкозы печенью и снижение ее элиминации для предотвращения гипогликемии. При этом снижение элиминации глюкозы на фоне лечения акарбозой было на 5% выше, чем на фоне лечения метформином.

В группе контроля увеличилась как продукция глюкозы печенью (с  $3,40 \pm 0,26$  до  $4,63 \pm 0,74$  ммоль/л, т. е. на 36%), так и скорость элиминации глюкозы из крови (с  $1,60 \pm 0,46$  до  $1,88 \pm 0,50\%$ /мин, т. е. на 17%), что свидетельствует об ухудшении метаболических процессов, так как увеличивающаяся продукция глюкозы печенью требует все более высокой скорости элиминации глюкозы из крови для поддержания гомеостаза углеводного обмена.

Сопоставление результатов ВТТГ и лечения позволяет высказать следующее предположение. Основным фактором, ведущим к обратному развитию нарушений углеводного обмена, является снижение нагрузки на механизмы элиминации глюкозы инсулинзависимыми тканями: у лиц, получающих акарбозу, элиминация глюкозы снизилась в наи-

Таблица 2

Динамика основных клинико-лабораторных показателей до лечения и после,  $M \pm SD$ 

| Показатель                                | 1-я группа (метформин) |       | 2-я группа (акарбоза) |       | Контроль            |       |
|-------------------------------------------|------------------------|-------|-----------------------|-------|---------------------|-------|
|                                           | изменение (разница)    | p     | изменение (разница)   | p     | изменение (разница) | p     |
| Масса тела, кг                            | $-4,07 \pm 4,49$       | 0,003 | $-4,93 \pm 7,02$      | 0,068 | $-3,03 \pm 4,35$    | 0,07  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                    | $-1,43 \pm 1,57$       | 0,003 | $-1,86 \pm 2,66$      | 0,07  | $-1,19 \pm 1,79$    | 0,082 |
| Объем талии, см                           | $-2,47 \pm 2,99$       | 0,007 | $-1,00 \pm 4,47$      | 0,547 | $-3,25 \pm 6,86$    | 0,222 |
| АД <sub>систолическое</sub> , мм рт. ст.  | $-8,67 \pm 11,87$      | 0,13  | $-7,22 \pm 6,67$      | 0,012 | $-6,11 \pm 7,40$    | 0,038 |
| АД <sub>диастолическое</sub> , мм рт. ст. | $-5,33 \pm 5,81$       | 0,03  | $-6,67 \pm 8,29$      | 0,042 | $-5,56 \pm 10,14$   | 0,139 |
| Инсулин, пмоль/л                          | $-18,36 \pm 33,06$     | 0,058 | $+4,55 \pm 59,38$     | 0,824 | $+33,37 \pm 84,73$  | 0,302 |
| С-пептид, пмоль/л                         | $-0,22 \pm 0,86$       | 0,348 | $+0,35 \pm 0,76$      | 0,205 | $-0,31 \pm 1,35$    | 0,532 |
| HbA <sub>1c</sub> , %                     | $-0,13 \pm 0,36$       | 0,386 | $-0,16 \pm 0,18$      | 0,120 | $+0,38 \pm 0,91$    | 0,471 |
| Холестерин общий, ммоль/л                 | $+1,0 \pm 1,73$        | 0,423 | $-0,32 \pm 1,14$      | 0,526 | $-0,40 \pm 1,27$    | 0,734 |
| НОМА-2                                    | $-0,54 \pm 1,09$       | 0,101 | $+0,74 \pm 2,11$      | 0,355 | $+0,83 \pm 1,62$    | 0,224 |
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л           | $-0,18 \pm 0,85$       | 0,639 | $-0,3 \pm 0,85$       | 0,46  | $+0,88 \pm 1,55$    | 0,34  |
| Глюкоза плазмы через 2 ч в ОГТГ, ммоль/л  | $+0,14 \pm 2,08$       | 0,872 | $-1,3 \pm 1,54$       | 0,19  | $-0,35 \pm 1,77$    | 0,72  |
| Н-индекс, ммоль/л                         | $-1,37 \pm 2,91$       | 0,198 | $+0,18 \pm 0,73$      | 0,665 | $+1,23 \pm 0,90$    | 0,141 |
| к-индекс, %/мин                           | $-0,13 \pm 0,90$       | 0,679 | $-0,24 \pm 0,49$      | 0,401 | $+0,28 \pm 0,18$    | 0,116 |
| pN-критерий                               | $-0,02 \pm 0,76$       | 0,923 | $+0,02 \pm 0,04$      | 0,30  | $-0,05 \pm 0,11$    | 0,54  |



большей степени, и в этой группе наблюдалась самая высокая частота нормализации гликемии в ОГТТ. В группе контроля элиминация глюкозы из крови заметно увеличилась и не только не наблюдалось нормализации углеводного обмена, но и частота развития СД2 была самой высокой. При этом первичным звеном в механизме уменьшения интенсивности элиминации глюкозы является снижение поступления глюкозы в системный кровоток, при этом в случае приема метформина — за счет подавления продукции глюкозы печенью (в ответ на повышение ее чувствительности к инсулину), а в случае приема акарбозы — за счет снижения поступления глюкозы из желудочно-кишечного тракта. Исходя из этого, данные препараты могут взаимно потенцировать положительное действие на углеводный обмен, но, вероятно, ведущим препятствием к назначению такой комбинации могут оказаться побочные эффекты на желудочно-кишечный тракт.

Во всех трех группах (см. табл. 2) произошло существенное снижение массы тела (на 4,07 и 4,93 кг в группах лечения метформином и акарбозой и 3,03 кг в группе контроля) и уменьшение окружности талии (на 2,47, 1 и 3,25 см соответственно). Также во всех группах отмечено снижение как систолического, так и диастолического АД. Максимальное снижение систолического АД (на 8,67 мм рт. ст.) произошло в группе лечения метформином, а диастолического (на 6,67 мм рт. ст.) — в группе лечения акарбозой.

Следует заметить, что средний показатель  $HbA_{1c}$  снизился в группах лечения (на 0,13 и 0,16% при использовании метформина и акарбозы соответственно) и увеличился (на 0,38%) в группе контроля.

## Выводы

1. Определение в ВТТГ скорости элиминации глюкозы из крови (к-индекс) и продукции глюкозы печенью (Н-индекс) позволяет раскрыть патофизиологический механизм обратного развития РНУО. В частности, показано, что ведущим механизмом положительного влияния метформина и акарбозы у лиц с НТГ и НГН было снижение метаболической нагрузки на механизмы элиминации глюкозы инсулинзависимыми тканями.

2. Применение у лиц с РНУО метформина (сиофора) в отличие от акарбозы и контроля снижает инсулинорезистентность (IR-НОМА-2 на 29%) и уменьшает гиперпродукцию глюкозы печенью (Н-индекс на 25%).

3. Применение метформина в суточной дозе 1700 мг в течение 6 мес приводит к нормализации углеводного обмена у 33,3% лиц, имевших исходно РНУО, причем переход в СД2 отмечается в 26,7% случаев. Прием акарбозы в суточной дозе 150 мг приводит к нормализации углеводного обмена у 40% пациентов, причем переход в СД2 наблюдается в 20% случаев. В группе контроля случаев нормализации гликемии не отмечено, а переход в СД2 имел место у 40% лиц с РНУО.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Древал А. В. // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 3—8.
2. Древал А. В. // Лаб. дело. — 1988. — № 4. — С. 47—54.
3. Чазова И. Е., Мычка В. Б., Беленков Ю. Н. и др. // Кардиоваскул. тер. и профилактика. — 2004. — № 3 (6). — С. 66—73.
4. Chiasson J. L., Josse R. G., Gomis R. et al. // Lancet. — 2002. — Vol. 359, N 9323. — P. 2072—2077.
5. Dreval A. V. // Diabetes and Metabolism: 18th International Diabetes Federation Congress, Paris, 24—29 August, 2003. — Paris, 2003. — Abstr. 1934.
6. Dreval A. V. // European Congress of Endocrinology, 3—7 Sept. 2005, Göteborg, Sweden: Abstract Book. — Göteborg, 2005. — P. 74, Abstr. P1—14.
7. Giugliano D., De Rosa N., Di Maro G. // Diabet. Care. — 1993. — Vol. 16. — P. 1387—1393.
8. Kelly I. E., Han T. S., Walsh K. et al. // Diabet. Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 288—293.
9. Knowler W. C., Barrett-Connor E., Fowler S. E. et al. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, N 6. — P. 393—403.
10. Lehmann T., Bobbioni-Harsch E. et al. // Diabetes Metab. — 2002. — Vol. 28. — P. 195—200.
11. Levy J. C., Mattheus D. R., Hermans M. P. // Diabet. Care. — 1998. — Vol. 21. — P. 2191—2192.
12. Nakamura T., Funahashi T., Yamashita S. et al. // Diabetes. Res. Clin. Pract. — 2001. — Vol. 54. — P. 181—190.
13. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J. et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1343—1350.
14. World Health Organization: Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. — Geneva, 1999.
15. Адрес в сети Интернет: [www.diabet.ru/ivgtt/ingtt\\_en.htm](http://www.diabet.ru/ivgtt/ingtt_en.htm)
16. Адрес в сети Интернет: [www.OCDem.ox.ac.uk](http://www.OCDem.ox.ac.uk)

Поступила 27.03.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 618.175-06:616.154:577.175.722]-053.6-07

Е. Ю. Бондарева, Л. А. Шапкина, А. Г. Мухомина, А. М. Морозова

## НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА В СОЧЕТАНИИ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ

Курс эндокринологии и диабетологии (зав. — доц. А. М. Морозова) Владивостокского государственного медицинского университета Росздрава

Синдром поликистозных яичников является одной из наиболее частых причин бесплодия у женщин репродуктивного возраста. В последние годы установлена существенная роль инсулинорезистентности в патогенезе данного патологического состояния. В представленном исследовании на основании комплексного диагностического подхода выявлены особенности клинических, гормональных и метаболических нарушений у девушек-подростков на фоне менструальной дисфункции в сочетании с инсулинорезистентностью, что позволило выделить различные патогенетические механизмы указанных нару-



шений. Установлено, что у девушек-подростков с ожирением менструальная дисфункция, возможно, обусловлена компенсаторной гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью на фоне висцерального ожирения. В группе пациенток с нормальными массой тела и инсулинорезистентностью на первый план выходят проявления смешанной гиперандрогении, в основе которой могут лежать нарушения стероидогенеза, связанные с усилением активности p450c17 $\alpha$ .

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников, гиперандрогения.

*Polycystic ovary syndrome (POS) is one of the most common causes of infertility in women of reproductive age. There have been recent reports on a significant role of insulin resistance in the pathogenesis of this abnormality. The present study applying a comprehensive diagnostic approach has revealed the specific features of clinical, hormonal, and metabolic disorders in adolescent girls in the presence of menstrual dysfunction concurrent with insulin resistance, which could identify different pathogenetic mechanisms of the above disorders. It was found that in female obese adolescents, menstrual dysfunction might be caused by compensatory hyperinsulinemia and insulin resistance in the presence of visceral obesity. The manifestations of mixed hyperandrogenism caused by impaired steroidogenesis associated with increased p450c17 $\alpha$  activity come to the forefront in the group of patients with normal weight and insulin resistance.*

**Key words:** insulin resistance, polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism.

Симптомокомплекс "диабета бородатых женщин", описанный С. Achard и J. Thiers в 1921 г., впервые обнаружил взаимосвязь гиперандрогении и нарушений углеводного обмена [2—4]. Исследование G. Burghen и соавт. продемонстрировало присутствие гиперинсулинемии у женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников (СПЯ), подтвердив тем самым наличие инсулинорезистентности (ИР) [2, 3, 5].

Данные о том, что пубертат сопровождается физиологической ИР, подтверждены в исследовании G. Laron и соавт. [6]. Особенности данного варианта ИР являются: локализация на уровне периферических тканей, отсутствие ИР на уровне печени, сохранение нормальных показателей обмена аминокислот [3, 6]. На первый взгляд, формирование ИР в период жизни, когда интенсивность процессов обмена веществ достигает максимальных значений, представляется не совсем понятным [3, 6]. Однако, учитывая факт отсутствия при этом варианте ИР нарушения обмена аминокислот, становится ясно, что компенсаторная гиперинсулинемия в пубертате будет влиять на прямое увеличение синтеза белка в организме [3, 6].

Таким образом, подростковый период представляет собой особый интерес, с учетом возможного влияния ИР на индукцию формирования СПЯ. Отсутствие четких диагностических критериев ИР у подростков свидетельствует о необходимости проведения научных исследований, направленных на сохранение репродуктивного потенциала девушек, находящихся в группе риска по формированию СПЯ.

Цель исследования — изучить клинико-гормональные особенности и метаболические нарушения у девушек-подростков с нарушениями менструального цикла в сочетании с ИР.

## Материалы и методы

Обследованы 103 девушки-подростка с нарушениями менструального цикла. Средний возраст пациенток составил  $15,8 \pm 0,2$  года. Половое развитие соответствовало стадиям III—V по Таннеру и распределялось следующим образом: Таннер III — 11 (10,7%); Таннер IV — 28 (27,2%); Таннер V — 64 (62,1%). На этапе отбора пациенток критериями исключения являлись такие эндокринные причины нарушений менструального цикла, как гипоти-

реоз, врожденная дисфункция коры надпочечников; гиперпролактинемический, первичный и вторичный гипогонадизм. У 60 (58,3%) пациенток нарушения менструального цикла сохранялись с момента менархе, у 12 (11,7%) дебютировали через 6 мес, а у 31 (30,1%) — через 12 мес от менархе. В структуре нарушений преобладали олигоменорея — 59 (57,3%) случаев, вторичная аменорея — 15 (14,6%), альгоменорея — 18 (17,5%). У 6 (5,8%) подростков в анамнезе отмечались ювенильные маточные кровотечения.

Ожирение I—III степени регистрировалось у 35 (34%) девушек, индекс массы тела (ИМТ) этих пациенток в среднем составил  $30,5 \pm 0,5$ . ИМТ у девушек с нормальной массой тела соответствовал  $20,4 \pm 0,4$ . Гирсутизм легкой и средней степени тяжести выявлялся в 37 (35,9%) случаях.

Обследование включало изучение анамнестических данных. Выявлялись клинические симптомы ИР, гиперандрогении, диспитуитаризма. Всем девушкам определяли ИМТ (ИМТ = масса тела/рост<sup>2</sup> (в метрах), отношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), степень ожирения (согласно рекомендациям С. Brook), SDS роста (Standart Deviation Score), тяжесть гирсутизма (по шкале Ферримэна—Голлвея). Процент жира в организме определяли расчетным методом, предложенным С. Brook с использованием уравнений регрессии J. Durnin и M. Rahaman, формулы W. Siri (1985). Инструментально содержание жира в организме исследовали с помощью аппарата Omron BF 306. Объем висцеральной жировой ткани (ВЖТ) оценивали с помощью метода Sjostrom (1997) [ВЖТ (в литрах) =  $0,731 \cdot \text{сагиттальный диаметр туловища (в сантиметрах)} - 11,5$ ].

Лабораторно всем девушкам проводили пероральный глюкозотолерантный тест. Уровень иммунореактивного инсулина в плазме крови определяли до нагрузки глюкозой и через 2 ч после нее реактивом DSL-10-1600 согласно протоколу исследования, утвержденному фирмой "Diagnostic System Laboratoris" на аппарате "Униплан" фирмы "PI-CON" (Россия). В норме уровень инсулина натощак соответствует 10—15 мкЕД/мл, через 2 ч после нагрузки — 30—60 мкЕД/мл.

Резистентность к инсулину выявляли методом оценки "минимальной модели" гомеостаза НОМА-R (Homeostasis Model Assessment): инсулин плазмы натощак (в мкЕД/мл)  $\cdot$  глюкоза плазмы натощак (в



Таблица 1

## Наследственный анамнез пациенток с нарушениями менструального цикла

| Анамнестические факторы                   | 1-я группа (n = 37) |                      | 2-я группа (n = 35) |                     | Контрольная группа (n = 31) |                 |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------|
|                                           | абс.                | $P \pm m_p, \%$      | абс.                | $P \pm m_p, \%$     | абс.                        | $P \pm m_p, \%$ |
| Ожирение по линии матери                  | 9                   | $24,3 \pm 7,1^{***}$ | 18                  | $51,4 \pm 8,5^{**}$ | 6                           | $19,4 \pm 7,1$  |
| Ожирение по линии отца                    | 2                   | $5,4 \pm 3,7$        | 5                   | $14,3 \pm 5,9$      | 1                           | $3,2 \pm 3,2$   |
| Ожирение по обеим линиям                  | 4                   | $10,8 \pm 5,1^*$     | 9                   | $25,7 \pm 7,4^*$    | —                           | —               |
| Сахарный диабет 2-го типа по линии матери | 4                   | $10,8 \pm 5,1$       | 6                   | $17,1 \pm 6,4$      | 1                           | $3,2 \pm 3,2$   |
| Сахарный диабет 2-го типа по линии отца   | 1                   | $2,7 \pm 2,7^*$      | 4                   | $11,4 \pm 5,4^*$    | —                           | —               |
| Сахарный диабет 2-го типа по обеим линиям | —                   | —                    | 1                   | $2,9 \pm 2,8^*$     | —                           | —               |
| Узловой зоб                               | 4                   | $10,8 \pm 5,1^*$     | 4                   | $11,4 \pm 5,4^*$    | —                           | —               |
| Олигоменорея, бесплодие у матери          | 3                   | $8,1 \pm 4,5^*$      | 1                   | $2,9 \pm 2,8^*$     | —                           | —               |
| СПЯ                                       | 1                   | $2,7 \pm 2,7^*$      | —                   | —                   | —                           | —               |

Примечание. \* — различие с контрольной группой статистически достоверно ( $p < 0,001$ ); \*\* — различие с контрольной группой статистически достоверно ( $p < 0,01$ ); \*\*\* — различие между 1-й и 2-й группами статистически достоверно ( $p < 0,02$ ).

ммоль/л)/22,5, а также с помощью индексов Caro: глюкоза натощак/инсулин плазмы натощак (норма  $> 0,33$ ) и FGIR (Fasting Glucose/Insulin Ratio; норма  $> 6$ ).

Исследовали лютеинизирующий гормон (норма 3,2—9,8 МЕ/л), фолликулостимулирующий гормон (норма 2—11,7 МЕ/л), 17-гидроксипрогестерон (17-ОПГ; норма 0,07—1,53 нг/мл), пролактин (норма до 700 МЕ/л), тиреотропный гормон (норма 0,2—3,2 МЕ/л), общий тестостерон (норма 0,11—0,37 нг/мл), инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФН-1; норма 0,72—4,1 нг/мл). Уровни гонадотропных гормонов, пролактина определяли на 5—7-й день менструального цикла либо на фоне аменореи. Лабораторные исследования осуществляли при помощи иммуноферментного анализа на аппаратах Cobas Care (США), Clum Well (США) и "Униплан" (Россия). Всем девушкам до лечения и через 6 мес проводили УЗИ органов малого таза трансабдоминально на аппарате "Алока-3500" (Япония) с датчиком 3,5 МГц.

С учетом полученных результатов были сформированы 2 группы больных. Основную группу составили 72 девушки с нарушениями менструальной функции в сочетании с ИР. В группу контроля (31 человек) были включены пациентки с нарушениями менструального цикла, без ИР; ИМТ в данной группе составил в среднем  $20,7 \pm 0,4$ .

Для проведения дальнейшего исследования пациентки с ИР были разделены на 2 группы с учетом ИМТ и наличия ожирения: 1-я группа — 37 девушек с нарушениями менструальной функции, ИР и нормальной массой тела; 2-я группа — 35 девушек с нарушениями менструальной функции и ИР в сочетании с ожирением.

Статистическую обработку данных производили методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической ( $M$ ) и среднеквадратического отклонения ( $\sigma$ ), относительной величины ( $P$ ), ошибки средних арифметических и относительных величин ( $m$ ). Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента ( $t$ ), показателя вероятности различий ( $p$ ). Статистическую значимость различий показателей ( $M$ ) оценивали положительно при  $p < 0,05$ . Проверку признаков на нормальное распределение осуществляли по критерию Шапиро—Уилка.

## Результаты и их обсуждение

Изучение анамнестических данных выявило значимые различия между обследованными группами. Так, анализ родословных девушек с ИР показал, что наиболее часто у родственников этих пациенток встречаются ожирение, сахарный диабет 2-го типа по линии матери. Однако при этом у девушек с избыточной массой тела ожирение в семье встречалось в 2 раза чаще, чем в группе пациенток с ИР и нормальной массой тела, и в 3 раза чаще, чем в контрольной группе. Такие же данные получены и о сахарном диабете 2-го типа. Таким образом, наиболее высокий риск формирования метаболического синдрома имеют девушки с ожирением. В то же время нарушения менструального цикла и бесплодие у матери достоверно чаще регистрировались в группе пациенток с ИР и нормальной массой тела (табл. 1).

Средние показатели массы и длины тела при рождении у пациенток с ИР и нарушениями менструального цикла не отличались от таковых в общей популяции. Однако у пациенток с ИР независимо от массы тела достоверно чаще регистрировались задержка внутриутробного развития ( $27,8 \pm 5,3\%$ ;  $p < 0,001$ ) и рождение с большой ( $> 4000$  г) массой тела ( $8,3 \pm 3,3\%$ ;  $p < 0,001$ ). В данной группе беременность у матери достоверно чаще протекала на фоне ожирения ( $6,9 \pm 3,0\%$ ;  $p < 0,001$ ). Эти данные позволяют предположить, что на формирование ИР оказывают влияние не только генетические, но и перинатальные факторы.

Таблица 2

## Характер становления пубертата у девушек-подростков с нарушениями менструального цикла

| Группа обследованных | Возраст дебюта пубертата, годы | Возраст менархе, годы | Неправильный пубертат |                    |
|----------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
|                      |                                |                       | абс.                  | $P \pm m_p, \%$    |
| 1-я (n = 37)         | $10,9 \pm 0,3$                 | $12,9 \pm 0,2$        | 11                    | $29,7 \pm 7,5^*$   |
| 2-я (n = 35)         | $10,1 \pm 0,2^*$               | $11,7 \pm 0,1^*$      | 3                     | $8,6 \pm 7,5^{**}$ |
| Контрольная (n = 31) | $11,0 \pm 0,3$                 | $13,0 \pm 0,2$        | 3                     | $9,7 \pm 5,3$      |

Примечание. \* — различие с контрольной группой статистически достоверно ( $p < 0,01$ ); \*\* — различие между 1-й и 2-й группами статистически достоверно ( $p < 0,01$ ).



Таблица 3

## Сравнительная клиническая характеристика девушек-подростков с нарушениями менструального цикла

| Клинические симптомы                     | 1-я группа (n = 37) |                        | 2-я группа (n = 35) |                     | Контрольная группа (n = 31) |                 |
|------------------------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------|
|                                          | абс.                | $P \pm m_p, \%$        | абс.                | $P \pm m_p, \%$     | абс.                        | $P \pm m_p, \%$ |
| Гирсутизм                                | 19                  | $51,4 \pm 8,2^*$       | 12                  | $34,3 \pm 8,0$      | 6                           | $19,4 \pm 7,1$  |
| Стрии                                    | 14                  | $37,8 \pm 8,0^{*,***}$ | 32                  | $91,4 \pm 4,7^{**}$ | 3                           | $9,57 \pm 5,3$  |
| Гиперпигментация естественных сгибов     | 13                  | $35,1 \pm 7,9^{**,*}$  | 33                  | $94,3 \pm 3,8^{**}$ | —                           | —               |
| Асмае vulgaris                           | 15                  | $40,5 \pm 8,1$         | 12                  | $34,3 \pm 8,0$      | 7                           | $25,6 \pm 7,8$  |
| Ромбовидный тип оволосения               | 8                   | $21,6 \pm 6,8^{*,***}$ | 1                   | $2,9 \pm 2,8$       | 1                           | $3,2 \pm 3,2$   |
| Гипертрофия клитора                      | 2                   | $5,4 \pm 3,7^{*,***}$  | —                   | —                   | —                           | —               |
| Преобладание андрогензависимых признаков | 8                   | $21,6 \pm 6,8$         | 5                   | $14,3 \pm 5,9$      | 4                           | $12,9 \pm 6,0$  |

Примечание. \* — различие с контрольной группой статистически достоверно ( $p < 0,01$ ); \*\* — различие статистически достоверно ( $p < 0,001$ ); \*\*\* — различие между 1-й и 2-й группами статистически достоверно ( $p < 0,001$ ).

В настоящее время общепризнана значимость возраста и характера дебюта пубертата в плане репродуктивного прогноза. Нами было выявлено, что у каждой 4-й девушки с ИР и нормальной массой тела половое развитие начиналось с пубархе, что свидетельствует о формировании у данной категории пациенток синдрома гиперандрогении. В то же время становление пубертата в группе пациенток с ожирением отличалось достоверно ( $p < 0,02$ ) более ранним его наступлением, но правильным характером в большинстве случаев (табл. 2).

Таким образом, полученные нами данные говорят о том, что пациентки с нормальной массой тела и ИР отличаются от девушек с ожирением уже с момента дебюта пубертатного периода.

При антропометрическом исследовании нами выявлено достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение процента жировой ткани у всех девушек с ИР, независимо от массы тела. Однако в группе пациенток с ожирением отмечено увеличение объема ВЖТ ( $4,3 \pm 0,2$ ;  $p < 0,001$ ), а также окружности талии ( $91,2 \pm 1,7$  см), соответствующее абдоминальному типу ожирения, при котором риск развития метаболических нарушений значительно повышается [1]. В данной группе обследованных доминировали клинические симптомы функционального гиперкортицизма. В то же время у девушек с ИР и нормальной массой тела достоверно чаще, чем в группе контроля, регистрировались гирсутизм, ромбовидный тип полового оволосения, гипертрофия клитора (табл. 3).

Интересные, на наш взгляд, данные получены при анализе показателя SDS роста. В 1-й и 2-й группах у большинства пациенток выявлено опережение роста той или иной степени. В то же время в группе контроля  $58,1 \pm 8,9\%$  девушек имели допустимое отставание в росте, соответствующее SDS —  $0,7 \pm 0,1$  (табл. 4). Характерные особенности семейного анамнеза при этом были выявлены только у 4 пациенток.

Статистически значимых различий гормонального статуса между обследованными группами нами не выявлено. Однако у девушек с нормальной массой тела и ИР отмечалось достоверное увеличение ( $2,1 \pm 0,3$ ;  $p < 0,05$ ) уровня 17-ОПГ по сравнению с девушками контрольной группы и группой пациенток с ожирением, которое, возможно, определяет смешанный генез гиперандрогении и соответствует клиническим проявлениям. Кроме того,

у всех пациенток с ИР выявлено повышение уровня ИФР-1, особенно значимое ( $4,9 \pm 0,3$  нг/л;  $p < 0,001$ ) в группе девушек с ожирением. Это может быть обусловлено, с одной стороны, более значительным увеличением секреции гормона роста на фоне пубертата под влиянием циркулирующих эстрогенов, и в частности эстрона. С другой стороны, в литературе имеются данные о том, что у пациенток, предрасположенных к развитию СПЯ, наблюдается независимое от гормона роста изменение секреции ИФР-1 [3].

При анализе показателей ультрасонографического обследования нами отмечено достоверное увеличение объема яичников и яичниково-маточного индекса у девушек с ИР по сравнению с контрольной группой, но больше в группе девушек с нормальной массой тела ( $89,2 \pm 5,1\%$ ;  $p < 0,01$ ). Кроме того, в этой группе достоверно чаще встречались такие изменения, как обнаружение в одном эхо-срезе более 8 фолликулов менее 9 мм в диаметре, утолщение стромы и капсулы яичников (табл. 5).

Данные о резистентности к инсулину в обследуемых группах отражены в табл. 6.

Показатели гликемии, общего холестерина и триглицеридов достоверных различий не имели. Однако у девушек с ожирением частота выявления нарушения толерантности к глюкозе была достоверно выше ( $14 \pm 5,9\%$ ;  $p < 0,001$ ).

Полученные результаты говорят о том, что, несмотря на отсутствие существенных отличий в характере нарушений менструального цикла, у девушек-подростков с ИР выявляются различные патогенетические механизмы данных нарушений.

Таблица 4

## Показатели SDS роста у обследуемых девушек

| Группа               | Средние показатели SDS роста |               | Распределение девушек в зависимости от показателя SDS роста ( $P \pm m_p, \%$ ) |                  |
|----------------------|------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|                      | SDS (+)                      | SDS (-)       | SDS (+)                                                                         | SDS (-)          |
| 1-я (n = 37)         | $1,2 \pm 0,1$                | $1,0 \pm 0,3$ | $89,2 \pm 5,1^*$                                                                | $10,8 \pm 5,1^*$ |
| 2-я (n = 35)         | $0,8 \pm 0,0$                | $0,8 \pm 0,2$ | $88,6 \pm 5,4^*$                                                                | $11,4 \pm 5,4^*$ |
| Контрольная (n = 31) | $1,2 \pm 0,2$                | $0,7 \pm 0,1$ | $41,9 \pm 8,9$                                                                  | $58,1 \pm 8,9$   |

Примечание. \* — различие с контрольной группой статистически достоверно ( $p < 0,001$ ).



Таблица 5

## Эхографические изменения яичников, выявленные у девушек с нарушениями менструального цикла

| Эхографические признаки                                            | 1-я группа (n = 37) |                        | 2-я группа (n = 35) |                      | Контрольная группа (n = 31) |                |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|
|                                                                    | абс.                | $P \pm m, \%$          | абс.                | $P \pm m, \%$        | абс.                        | $P \pm m, \%$  |
| Наличие в одном эхо-срезе более 8 фолликулов менее 9 мм в диаметре | 22                  | $59,5 \pm 8,1^{**}$    | 12                  | $34,3 \pm 8,0$       | 4                           | $12,9 \pm 6,0$ |
| Утолщение стромы                                                   | 5                   | $13,5 \pm 5,6^{**,*4}$ | —                   | —                    | —                           | —              |
| Утолщение капсулы                                                  | 9                   | $24,3 \pm 7,1^{**,*4}$ | —                   | —                    | —                           | —              |
| Фолликулярная киста                                                | 5                   | $13,5 \pm 5,6$         | 3                   | $8,6 \pm 4,7$        | 2                           | $6,5 \pm 4,4$  |
| Увеличение яичниково-маточного индекса                             | 30                  | $81,1 \pm 6,4^{**}$    | 24                  | $68,6 \pm 8,0^*$     | 4                           | $12,9 \pm 6,0$ |
| Увеличение объема яичников                                         | 33                  | $89,2 \pm 5,1^{**}$    | 30                  | $85,7 \pm 5,9^{***}$ | 9                           | $29,0 \pm 8,1$ |

Примечание. \* — различие с контрольной группой статистически достоверно ( $p < 0,05$ ); \*\* — различие с контрольной группой статистически достоверно ( $p < 0,001$ ); \*\*\* — различие с контрольной группой статистически достоверно ( $p < 0,01$ ); \*4 — различие между 1-й и 2-й группами статистически достоверно ( $p < 0,001$ ).

Таблица 6

## Показатели ИР у девушек с нарушениями менструального цикла

| Показатель                                            | 1-я группа (n = 37) | 2-я группа (n = 35) | Контрольная группа (n = 31) |
|-------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|
| Базальный уровень иммунореактивного инсулина, мкЕд/мл | $21,1 \pm 2,0^*$    | $28,2 \pm 2,6^*$    | $7,5 \pm 0,6$               |
| HOMA-г                                                | $4,8 \pm 0,5^*$     | $6,2 \pm 0,6^*$     | $1,6 \pm 0,1$               |
| FGIR                                                  | $4,5 \pm 0,2^*$     | $3,8 \pm 0,4$       | $13,3 \pm 1,4$              |
| Caro                                                  | $0,22 \pm 0,01^*$   | $0,21 \pm 0,03^*$   | $0,73 \pm 0,08$             |

Примечание. \* — различие с контрольной группой статистически достоверно ( $p < 0,001$ ).

Так, в группе пациенток с нормальной массой тела и ИР на первый план выходят проявления смешанной гиперандрогении в сочетании с ИР, что подтверждается клиническими симптомами, лабораторными показателями, эхографическими изменениями. В патогенезе этих нарушений, возможно, лежат нарушения стероидогенеза, связанные с усилением активности р450c17 $\alpha$ . Прогноз у этих девушек неблагоприятный, так как у них очень рано может сформироваться СПЯ с последующими репродуктивными нарушениями.

В группе девушек с ожирением нарушения менструальной функции скорее обусловлены компенсаторной гиперинсулинемией и ИР на фоне висцерального ожирения. Данные пациентки входят в группу риска по раннему развитию сахарного диабета 2-го типа и формированию репродуктивных нарушений.

Из 103 обследованных нами девушек с нарушениями менструальной функции гиперинсулинемия

выявлена у 69,9%. Конечно, это не означает, что у каждой из них в последующей жизни сформируется СПЯ, но в то же время требует определения правильной тактики в отношении данной группы пациенток с учетом вопросов этиопатогенеза. Нами не установлено достоверных различий в секреции уровня тестостерона у всех обследованных. Вероятно, данные изменения должны выявляться несколько позднее. Возможно, что именно их дебют и будет свидетельствовать о включении патологического механизма формирования СПЯ.

## Выводы

1. У девушек-подростков с нарушениями менструальной функции гиперинсулинемия выявлена у 69,9% случаев.

2. У пациенток с ожирением репродуктивные нарушения сочетаются с компенсаторной гиперинсулинемией и ИР на фоне висцерального ожирения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Бондарева Е. Ю., Шапкина Л. А., Мухоморова А. Г. // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра Рос. акад. мед. наук. — 2005. — № 4 (42). — С. 62–63.
- Бурлев В. А., Аванесян Н. С., Гаспаров А. С. и др. // Пробл. репрод. — 2000. — № 2. — С. 5–10.
- Манухин И. Б., Геворкян М. А., Чагай Н. Б. Ановуляция и инсулинорезистентность. — М., 2006.
- Ahard C., Thiers J. // Bull. Acad. Natl. Med. — 1998. — Vol. 86. — P. 51–64.
- Burghen G. A., Givens J. R., Kitabchi A. E. // J. Clin. Endocrinol. — 1980. — Vol. 50. — P. 113–116.
- Nobels F., Dewailly D. // Fertil. and Steril. — 1992. — Vol. 58, N 4. — P. 655–663.

Поступила 04.12.07



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.379-088.64-053.2-092.577.112

В. Н. Панфилова<sup>1</sup>, Т. Е. Таранушенко<sup>1</sup>, Н. К. Голубенко<sup>2</sup>, С. М. Лобанова<sup>2</sup>,  
О. А. Терентьева<sup>2</sup>

## ВАЗОКОНСТРИКТОРНЫЙ ПЕПТИД ЭНДОТЕЛИН-1 У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Красноярская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, <sup>2</sup>КГУЗ Красноярская краевая детская больница

*Исследован вазоконстрикторный пептид эндотелин-1 в плазме больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1) детей и подростков, являющийся одним из маркеров эндотелиальной дисфункции. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении функции эндотелия сосудов у больных с продолжительной заболеваемости более 5 лет; среди пациентов с одинаковой длительностью диабета уровень эндотелина-1 повышен при продолжительной декомпенсации углеводного обмена, наличии дислипидемии, а также при повышенной экскреции альбумина с мочой (особенно на уровне макроальбуминурии выше 300 мг/л). Можно предполагать, что анализируемый пептид эндотелин приобретает диагностическую значимость при продолжительном (более 5 лет) и неблагоприятном течении СД1.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, дети, дисфункция эндотелия, эндотелин-1.

*The plasma vasoconstrictive peptide endothelin-1 that is one of the markers of endothelial dysfunction was studied in children and adolescents with type 1 diabetes. The findings suggest vascular endothelial dysfunction in patients with a 5-year history of the disease; in patients with the same duration of the disease, the level of endothelin-1 is increased in prolonged carbohydrate metabolic decompensation, dyslipidemia, and increased urinary albumin excretion (particularly in macroalbuminuria greater than 300 mg/l). It may be presumed that the test peptide endothelin assumes a diagnostic value in the prolonged (more than 5 years) and poor course of type 1 diabetes.*

**Key words:** type 1 diabetes, children, endothelial dysfunction, endothelin-1.

Причиной частых инвалидизирующих осложнений сахарного диабета (СД) является поражение сосудов. Основной причиной ангиопатий признан факт длительной хронической гипергликемии и сопряженного окислительного стресса. В свою очередь окислительный стресс приводит к нарушению структуры и функций эндотелиальных клеток, определяемому как эндотелиальная дисфункция (ЭД).

В клинической практике функциональную активность эндотелия оценивают с помощью как инструментальных, так и лабораторных методов исследования, включая определение эндотелина-1 (Э-1) начиная с 1988 г., когда впервые М. Yanagisawa и соавт. [10] был описан эндотелиальный вазоконстрикторный пептид, названный эндотелином, опубликовано множество исследований, где доказана его наиболее высокая сосудосуживающая активность. В настоящее время эндотелин рассматривается как маркер и предиктор многих патологий, таких, как ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, атеросклероз, легочная и системная гипертензия, гломерулонефрит, а также СД. По мнению ряда авторов, ЭД является предвестником микро- и макроангиопатий у больных сахарным диабетом, однако исследований с определением данного маркера у детей и подростков в зависимости от длительности заболевания и степени компенсации СД не проводилось.

Целью настоящего исследования была оценка уровня Э-1 у детей и подростков с СД 1-го типа (СД1) в зависимости от длительности заболевания, характера компенсации и наличия сосудистых осложнений.

### Материалы и методы

Проведена оценка показателей Э-1 плазмы крови в когорте детей и подростков до 18 лет, страдаю-

щих СД1. Плазменный Э-1 определен у 84 детей, из них 63 — больные сахарным диабетом. В зависимости от продолжительности заболевания пациентов разделили на группы: 1-я — до 3 лет (21 ребенок); 2-я — от 3 до 5 лет (21 больной) и 3-я — более 5 лет (21 пациент). Группу контроля составил 21 практически здоровый ребенок без нарушений углеводного обмена и других органических соматических заболеваний. Уровень Э-1 определен иммуноферментным методом (эндотелин 1-21, "Biomedica", кат. № BI-20052) в ЭДТА — плазме. По информации фирмы-производителя, медиана уровня Э-1 составляет 0,34 фмоль/мл.

Методы статистического анализа определяли после проверки нормальности ( $p < 0,01$ , критерий Шапиро—Уилка), преимущественно использовали непараметрические критерии ( $\chi^2$ , Краскела—Уоллиса, Манна—Уитни, Колмогорова—Смирнова), различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Группы пациентов, у которых определяли уровень Э-1 плазмы, были сопоставимы по возрасту и полу (табл. 1).

Основные значения Э-1 в группах обследованных представлены в табл. 2. Медиана уровня Э-1 была наиболее высокой в 3-й группе детей и составила 0,545 фмоль/мл. При этом рассмотренные показатели были одинаковыми в 1-й группе больных СД1 и в контроле — 0,365 и 0,37 фмоль/мл соответственно, и наименьшими во 2-й группе — 0,349 фмоль/л при существенном разбросе значений. Статистически значимые различия в уровне Э-1 выявлены для 3-й группы больных СД1 по сравнению с 1-й и контролем ( $p = 0,0266$ ).



Таблица 1

## Характеристика обследованных

| Группа пациентов | Число обследованных |         | Возраст, годы;<br>Ме (95% ДИ) |
|------------------|---------------------|---------|-------------------------------|
|                  | мужчины             | женщины |                               |
| 1-я              | 8                   | 13      | 13,2 (11,22—12,93)            |
| 2-я              | 7                   | 14      | 14 (11,49—14,82)              |
| 3-я              | 10                  | 11      | 14,2 (12,51—14,7)             |
| Контроль         | 11                  | 10      | 13,7 (12,29—13,85)            |
| <i>p</i>         | 0,799               |         | 0,7907                        |

Примечание. Достоверность различий оценивали по критерию  $\chi^2$  и Краскела—Уоллиса.

Полученные значения Э-1 у детей контрольной группы были представлены в перцентильном распределении с общепринятым ранжированием: 10—25—75—90-й перцентили. В последующем уровни Э-1 в пределах 25—75-го перцентильного интервала (0,201—0,513 фмоль/мл) считали средними, ниже 25-го и выше 75-го перцентилей — соответственно пониженными и повышенными, а ниже 10-го (менее 0,151 фмоль/мл) и выше 90-го (более 0,656 фмоль/мл) перцентилей — низкими и высокими. Анализ результатов Э-1 по полученным перцентильным интервалам в 1—3-й группах больных СД-1 показал следующее (табл. 3): у пациентов с непродолжительным СД1 (1-я группа) отмечено достоверно большее количество нормальных значений Э-1 по сравнению с 3-й группой ( $p = 0,046$ ); в 3-й группе больных, с продолжительностью СД более 5 лет, наибольшее число пациентов имели уровень Э-1 выше 90-го перцентилей ( $p = 0,036$ ). Повышенное содержание плазменного Э-1 (выше 75-го перцентилей) отмечено у 19% детей 1-й группы, 28,6% пациентов 2-й группы и 52,4% обследованных в 3-й группе.

При распределении полученных показателей (Э-1) с учетом возраста и пола больных статистически значимых различий не выявлено.

Поскольку дисфункцию эндотелия у больных диабетом провоцирует хроническая гипергликемия, были сопоставлены концентрации Э-1 с интегральным показателем оценки углеводного обмена у больных — гликированным гемоглобином ( $HbA_{1c}$ ), который определяли вместе с вазоконстрикторным пептидом Э-1 на этапе стационарного обследования ребенка. При проведенном анализе

Таблица 2

## Медианы уровней Э-1 по группам обследованных

| Показатель центральной статистики | Группа    |           |           |           |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                   | 1-я       | 2-я       | 3-я       | контроль  |
| Медиана Э-1, фмоль/мл             | 0,365     | 0,349     | 0,545     | 0,37      |
| 95% ДИ, фмоль/мл                  | 0,33—0,51 | 0,21—1,05 | 0,48—0,79 | 0,29—0,47 |

Примечание. \* — различия 3-й группы с 1-й группой и контролем (критерий Краскела—Уоллиса)  $p = 0,0266$ ; ДИ — доверительный интервал.

не выявлено различий в значениях  $HbA_{1c}$  между представленными выше перцентильными интервалами уровней эндотелина: низким значением Э-1 соответствовали концентрации  $HbA_{1c}$  9,3—9,9%, при нормальных уровнях Э-1  $HbA_{1c}$  был от 8,7 до 9,45%, а повышенные значения Э-1 выявлены при показателях  $HbA_{1c}$  8,75—9,8%. Учитывая отсутствие ожидаемых различий между уровнем  $HbA_{1c}$  и эндотелина, изучили взаимосвязь Э-1 с характером и качеством компенсации СД. Проанализированы все показатели  $HbA_{1c}$  за период болезни у каждого ребенка, что позволило распределить пациентов по 4 подгруппам:

— подгруппа А составили дети, у которых значения  $HbA_{1c}$  в динамике при каждом визите были ниже 7,6%, что соответствовало хорошей или оптимальной компенсации СД1 (критерии ISPAD Consensus Guidelines, 2001 г.);

— подгруппа В — больные со стабильно субоптимальной компенсацией ( $HbA_{1c}$  в диапазоне от 7,6 до 9%;

— подгруппа С — стабильно некомпенсированные больные с  $HbA_{1c}$  выше 9%;

— подгруппа D — дети с СД1, у которых уровень  $HbA_{1c}$  колебался от низких до высоких величин без тенденции к стабилизации.

При оценке концентраций Э-1 (табл. 4) отмечены примерно одинаковые уровни изучаемого вазоконстрикторного пептида в выделенных подгруппах у детей 1-й группы (длительность диабета до 3 лет); во 2-й группе пациентов (дети с продолжительностью диабета от 3 до 5 лет) выявлены статистически значимые различия показателей Э-1 в подгруппе D с подгруппами С и В, в которых медиана Э-1 была наиболее высокой; в 3-й группе прослеживается аналогичная тенденция, но без статистических различий. Сравнение общей картины пациентов независимо от принадлежности к группе также продемонстрировало более высокие значения плазменного Э-1 в подгруппах В и С по сравнению с подгруппой D;  $p = 0,0303$ .

Результаты анализа уровня Э-1 в зависимости от качества метаболической компенсации СД1 свидетельствуют о повышении содержания вазоконстриктора Э-1 при некомпенсированном диабете и при субоптимальной компенсации. Отсутствие значимых различий у детей со стажем более 5 лет может быть обусловлено влиянием других метабо-

Таблица 3

## Распределение больных по перцентильным интервалам в зависимости от уровня Э-1

| Группа   | Перцентильные интервалы |         |         |         |            |
|----------|-------------------------|---------|---------|---------|------------|
|          | ниже 10-го              | 10—25-й | 25—75-й | 75—90-й | выше 90-го |
| 1-я      | —                       | —       | 17      | 2       | 2          |
| 2-я      | 2                       | 3       | 10      | 3       | 3          |
| 3-я      | 1                       | —       | 9       | 2       | 9          |
| Контроль | 3                       | 3       | 9       | 3       | 3          |
| <i>p</i> | 0,417                   | 0,120   | 0,046*  | 1,0     | 0,036*     |

Примечание. \* — различия между 1-й и 3-й группами, критерий  $\chi^2$ .



Таблица 4

Показатели Э-1 (в фмоль/мл) в зависимости от уровня длительной компенсации углеводного обмена, Ме (95% ДИ)

| Группа больных | Подгруппа       |                   |                   |                  | P       |
|----------------|-----------------|-------------------|-------------------|------------------|---------|
|                | A               | B                 | C                 | D                |         |
| 1-я            | 0,3             | 0,47 (0,26—0,67)  | 0,4 (0,24—0,64)   | 0,38 (0,22—0,66) | 0,6156  |
| 2-я            | 0,35 (-1,5—2,2) | 0,56 (-0,09—1,86) | 0,44 (-0,58—2,63) | 0,23 (0,16—0,34) | 0,0201* |
| 3-я            | —               | 0,55 (0,36—0,99)  | 0,84 (0,32—1,08)  | 0,48 (0,33—0,73) | 0,6857  |
| Все            | 0,3 (-0,03—0,7) | 0,52 (0,44—0,93)  | 0,45 (0,28—1,17)  | 0,34 (0,29—0,49) | 0,0303* |

Примечание. \* — различия между подгруппой D и подгруппами B и C (критерий Краскела—Уоллиса).

лических причин и сосудистых осложнений на концентрации Э-1 в плазме. В качестве возможной причины, влияющей на Э-1, рассматривается дислипидемия.

В исследованиях по изучению дисфункции эндотелия при СД 2-го типа [1, 4—7] отмечены связи между уровнем липидов и Э-1. Подобные исследования при СД1 у пациентов детского и подросткового возраста не проводились. Вместе с тем изучение соотношения признаков дисфункции эндотелия по концентрации Э-1 и липидного спектра крови поможет своевременно изменить терапевтическую тактику и предотвратить поражения сосудов, являющиеся основными причинами инвалидизации и преждевременной летальности больных СД1.

При сравнении показателей липидограммы и Э-1, исследованных одномоментно (табл. 5), установлено, что содержание триглицеридов и липопротеи-

дов низкой плотности (ЛПНП) было примерно одинаковым у пациентов при различных уровнях исследуемого пептида.

Общий холестерин (ХС) был достоверно выше у детей 1-й группы при повышенной концентрации Э-1 плазмы. В других подгруппах, как и суммарно у всех пациентов, значения ХС были сопоставимы и не зависели от уровня эндотелина.

Протективные липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), рассмотренные в рамках обозначенных выше перцентильных интервалов, показали более высокие значения при нарастании уровней Э-1 у пациентов 1-й группы и среди общего числа больных. В соответствии с данными исследований [1] можно предполагать компенсаторный механизм увеличения уровня ЛПВП при повышенной секреции Э-1 в целях противодействия вазоконстрикции сосудов на ранних стадиях заболевания.

Таблица 5

Содержание липидов крови (в ммоль; Ме (95% ДИ)) и Э-1 на момент исследования

| Группа       | Э-1, перцентили  |                  |                   | Р      |
|--------------|------------------|------------------|-------------------|--------|
|              | ниже 25-го       | 25—75-й          | выше 75-го        |        |
| Холестерин   |                  |                  |                   |        |
| 1-я          | —                | 4,1 (3,93—4,74)  | 4,8 (3,92—5,58)   | 0,0401 |
| 2-я          | 4,5 (2,15—6,13)  | 4,35 (4,03—5,15) | 4,55 (4,06—5,95)  | 0,5928 |
| 3-я          | 5,7              | 5,1 (4,62—6,07)  | 4,6 (4,18—5,28)   | 0,1489 |
| Все          | 5,05 (2,75—6,05) | 4,1 (4,12—4,74)  | 4,7 (4,35—5,43)   | 0,1846 |
| Триглицериды |                  |                  |                   |        |
| 1-я          | —                | 0,9 (0,67—1,66)  | 0,75 (0,38—1,42)  | 0,7128 |
| 2-я          | 0,9 (-0,05—2,34) | 0,8 (0,64—1,2)   | 0,85 (0,26—2,47)  | 0,9179 |
| 3-я          | 1,7              | 0,9 (0,63—1,62)  | 1,0 (0,74—1,54)   | 0,4941 |
| Все          | 1,1 (0,3—2,17)   | 0,9 (0,76—1,39)  | 0,8 (0,58—1,78)   | 0,9401 |
| ЛПВП         |                  |                  |                   |        |
| 1-я          | —                | 1,3 (1,18—1,42)  | 1,65 (1,02—2,29)  | 0,0472 |
| 2-я          | 1,2              | 1,35 (1,14—1,56) | 1,5 (0,67—2,19)   | 0,2159 |
| 3-я          | —                | 1,45 (1,1—1,57)  | 1,2 (1,01—1,39)   | 0,1752 |
| Все          | 1,2              | 1,3 (1,22—1,4)   | 1,6 (1,21—1,83)   | 0,0164 |
| ЛПНП         |                  |                  |                   |        |
| 1-я          | —                | 2,35 (1,89—2,72) | 2,54 (-1,91—6,99) | 0,0962 |
| 2-я          | 1,48             | 3,0 (2,01—3,92)  | 2,25 (1,49—3,17)  | 1,0    |
| 3-я          | —                | 3,4 (2,52—4,22)  | 2,61 (1,94—2,92)  | 0,0201 |
| Все          | 1,48             | 2,74 (2,37—3,1)  | 2,53 (2,13—2,7)   | 2422   |

Примечание. Использован критерий Краскела—Уоллиса.



Таблица 6

## Концентрация Э-1 плазмы в зависимости от наличия дислипидемии

| Группа   | Дислипидемия есть  |                                     | Дислипидемии нет   |                                     | p (Э-1) |
|----------|--------------------|-------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|---------|
|          | количество больных | значение Э-1, фмоль/мл; Ме (95% ДИ) | количество больных | значение Э-1, фмоль/мл; Ме (95% ДИ) |         |
| 1-я      | 5                  | 0,47 (0,25—0,6)                     | 16*                | 0,33 (0,31—0,54)                    | 0,5633  |
| 2-я      | 10                 | 0,38 (0,01—1,85)                    | 11                 | 0,35 (0,24—0,49)                    | 0,5035  |
| 3-я      | 14                 | 0,73 (0,53—0,94)                    | 7                  | 0,41 (0,27—0,6)                     | 0,0036  |
| Итого... | 29                 | 0,48 (0,45—1,05)                    | 34                 | 0,38 (0,34—0,48)                    | 0,0191  |

Примечание. \* —  $p = 0,002$  между количеством больных с дислипидемией и без нарушений обмена липидов, критерий  $\chi^2$ .

По результатам повторных обследований определена доля больных с дислипидемией; при этом только в 1-й группе их количество оказалось значимо меньше по сравнению с пациентами, имеющими нормальные показатели липидного спектра (табл. 6). Различия в концентрации Э-1 плазмы отмечены у детей из 3-й группы: уровень Э-1 значимо выше у пациентов с нарушенным липидным обменом ( $p = 0,0036$ ). Аналогичная закономерность отмечена во всей выборке больных СД1.

Рассмотренные отношения между значениями Э-1 и липидного обмена показали, что высоким показателям эндотелина-1 соответствует дислипидемия с высоким содержанием ХС и ЛПВП.

Другим лабораторным показателем, который может быть ассоциирован с дисфункцией эндотелия и, возможно, с ее плазменным маркером — Э-1, является альбуминурия. В ряде исследований обсуждается связь ЭД с поражением почек при диабетической нефропатии (ДН) в эксперименте, у больных СД [3, 8, 9] и при заболевании почек, не связанных с диабетом [2]. Проведен анализ показателей плазменного Э-1 и альбумина в моче.

Сравнение медиан альбуминурии при распределении по перцентильным интервалам Э-1 различий не выявило как на момент исследования, так и за весь период наблюдения.

Результаты исследования эндотелина плазмы больных СД1 в зависимости от наличия и постоянства альбуминурии, определенной за весь период наблюдения детей, приведены в табл. 7. На начальных этапах заболевания достоверно большее количество

пациентов 1-й группы не выделяли альбумин с мочой, у 6 человек отмечена непостоянная микроальбуминурия (МАУ), при этом показатели Э-1 в данной группе не зависели от МАУ. Во 2-й группе (продолжительность СД1 3—5 лет) у 2 детей диагностирована ДН в стадии МАУ, однако у большинства больных были нормальные анализы мочи ( $p < 0,01$ ). Концентрация Э-1 в этой группе различалась в зависимости от постоянства экскреции альбумина и была выше у детей с ДН ( $p < 0,01$ ). В группе больных с длительностью диабета более 5 лет нефропатия диагностирована в 3 случаях, при этом количество детей, выделяющих и не выделяющих альбумин с мочой, статистически не различалось. Как и во 2-й группе, у пациентов с продолжительным заболеванием, показатели Э-1 в плазме были значимо выше при наличии ДН по сравнению с больными без альбуминурии или с непостоянной альбуминурией ( $p < 0,01$ ). Аналогичные результаты получены у всех пациентов независимо от длительности диабета ( $p = 0,0172$ ).

Следующее сравнение проведено между показателями Э-1 в зависимости от уровня альбуминурии у пациентов (табл. 8): при содержании альбумина в моче ниже 20 мг/л делали заключение об отсутствии экскреции альбумина; уровню МАУ соответствовали значения альбумина в моче от 20 до 200 мг/л; макроальбуминурию регистрировали при концентрации альбумина выше 300 мг/л минимум в двух из трех порций мочи; пациентов с периодическими появлениями МАУ отнесли к подгруппе "непостоянная МАУ".

Таблица 7

## Концентрация Э-1 плазмы в зависимости от наличия МАУ, Ме (95% ДИ)

| Группа   | Уровень Э-1, фмоль/мл      |                            |                             | p                  |
|----------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------|
|          | альбуминурии нет           | непостоянная МАУ           | постоянная альбуминурия     |                    |
| 1-я      | n = 15<br>0,39 (0,32—0,47) | n = 6<br>0,30 (0,28—0,62)  | —                           | < 0,01<br>0,9719   |
| 2-я      | n = 14<br>0,33 (0,18—0,81) | n = 5<br>0,40 (0,17—0,57)  | n = 2<br>2,24 (-21,8—26,28) | < 0,01*<br>< 0,01* |
| 3-я      | n = 10<br>0,51 (0,39—0,72) | n = 8<br>0,58 (0,32—1,06)  | n = 3<br>0,87 (-0,18—1,64)  | 0,062<br>< 0,01**  |
| Итого... | n = 39<br>0,41 (0,35—0,61) | n = 19<br>0,48 (0,38—0,66) | n = 5<br>0,87 (-0,65—3,31)  | < 0,01*<br>0,0172* |

Примечание. \* — различия между подгруппами без альбуминурии и с непостоянной или постоянной МАУ, критерий  $\chi^2$ ; \*\* — различия Ме Э-1 между подгруппами без альбуминурии и с постоянной альбуминурией, критерий Краскела—Уоллиса (в 1-й группе критерий Колмогорова—Смирнова).



Таблица 8

## Концентрация плазменного Э-1 в зависимости от уровня альбуминурии

| Группа  | Концентрация Э-1, фмоль/мл, Ме (95% ДИ) |                  |                            |                  | p      |
|---------|-----------------------------------------|------------------|----------------------------|------------------|--------|
|         | альбуминурия 20 мг/л                    | МАУ 20—299 мг/л  | альбуминурия выше 300 мг/л | непостоянная МАУ |        |
| 1-я     | 0,29 (0,27—0,37)                        | 0,49             | —                          | 0,6 (0,39—0,82)  | 0,006  |
| 2-я     | 0,33 (0,18—0,81)                        | 0,35             | 4,13                       | 0,4 (0,17—0,57)  | 0,4353 |
| 3-я     | 0,44 (0,36—0,64)                        | 1,0 (0,47—1,67)  | 0,87                       | 0,52 (0,23—0,83) | 0,0448 |
| Все ... | 0,36 (0,32—0,54)                        | 0,84 (0,38—1,32) | 2,5 (-18,22—23,22)         | 0,48 (0,39—0,63) | 0,0023 |

Примечание. Использован критерий Краскела—Уоллиса.

При отсутствии альбумина в моче показатели плазменного эндотелия были самыми низкими и, напротив, при наличии макроальбуминурии отмечены наиболее высокие уровни Э-1 ( $p = 0,023$ ).

В меньшей степени описана зависимость между ЭД и другими микрососудистыми осложнениями СД1 — ретинопатией и нейропатией.

Сравнение значений Э-1 плазмы в зависимости от изменений на глазном дне детей с СД1 не выявило статистических различий, повышение концентраций Э-1 при ухудшении состояния сетчатки отмечено на уровне тенденции в 3-й группе. Также не выявлены различия при распределении концентраций эндотелина в зависимости от стадии диабетической нейропатии.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлены повышение значения эндотелина у больных СД1 при продолжительности заболевания более 5 лет; указанные изменения следует рассматривать как проявление ЭД.

Эндотелин-1 (Э-1) как маркер нарушенной функции эндотелия сосудов повышен у больных со стабильно некомпенсированным углеводным обменом независимо от длительности заболевания.

Увеличение уровня Э-1 сопутствует повышению показателей липидов высокой плотности и холестерина; при продолжительности диабета более 5 лет увеличивалась доля детей с дислипидемией, при которой имеются более высокие концентрации Э-1.

У больных со стажем заболевания от 3 лет и более установлено повышенное содержание Э-1 при стабильной экскреции альбумина с мочой по сравнению с пациентами, имеющими непостоянную альбуминурию; наиболее значимые различия получены при альбуминурии выше 300 мг/л.

Можно предполагать, что анализируемый пептид Э-1 приобретает диагностически значимые концентрации при продолжительном неблагоприятном течении сахарного диабета 1-го типа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гомазков О. А. // Вопр. мед. химии. — 1999. — № 4. — С. 5—10.
2. Одинец Ю. В., Раковская Л. А. // Укр. тер. журнал. — 2002. — № 12. — С. 39—44.
3. Северина А. С., Шестакова М. В. // Сахар. диабет. — 2001. — № 12. — С. 3—5.
4. D'Uscio L. V., Barton M., Shaw S. et al. // Cardiovasc. Res. — 2002. — Vol. 53, N 2. — P. 487—495.
5. El-Mesallamy H., Suwailem S., Hamdy N. // Mediators Inflamm. — Vol. 2007. — 2007: 73635.
6. Hasdai D., Holmes D. R., Garratt K. N. et al. // Circulation. — 1997. — Vol. 95. — P. 357—362.
7. Maguire J. J., Wiley K. E., Kuc R. E. et al. // Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.). — 2006. — Vol. 231. — P. 806—812.
8. Mishra R., Emancipator S. N., Kern T. S. et al. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 2006. — Vol. 339, N 1. — P. 65—70.
9. Wilshire E. J., Gent R., Hirt C. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 2282—2286.
10. Yanagisawa M., Kuritara S., Kimura S., Tonobe Y. et al. // Nature. — 1988. — Vol. 332, N 31. — P. 411—415.

Поступила 21.02.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.441-006.5-053.2-076.5-073.432.1

А. В. Кияев, Н. А. Елисеева, Н. П. Королева

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТОЧНОСТЬ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ КОНТРОЛЕМ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА УЗЛОВОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Областная детская клиническая больница № 1 (главный врач — канд. мед. наук С. Н. Боярский), Екатеринбург

В период с 2000 по 2007 г. 202 детям и подросткам (167 девочек и 35 мальчиков) в возрасте от 7,2 до 17,7 года (медиана 15,6 года) проведена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) щитовидной железы под ультразвуковым контролем. В 20 (9,9%) случаях цитологические препараты оказались неинформативными. При размерах узлов менее 10 мм частота информативных биопсий была достоверно ниже, чем при узлах диаметром 1 см и больше (63,2% против 94,9%;  $\chi^2 = 23,23$ ;  $p = 0,000$ ). 41 пациент был прооперирован: рак щитовидной железы (ЩЖ) — 21, фолликулярная аденома — 15, коллоидный зоб — 5. Доля рака ЩЖ в морфологической структуре узлового зоба составила 11,5% (21 из 182 информативных ТАБ). Высокая точность метода ТАБ под ультразвуковым контролем в диагностике опухолей ЩЖ (чувствительность 97,2%; специфичность 80%; точность 95,1%) определяет адекватную тактику в отношении узлов ЩЖ у детей и подростков.

Ключевые слова: узлы щитовидной железы, дети, тонкоигольная аспирационная биопсия.



*In 2000 to 2007, fine-needle biopsy (FNB) of the thyroid was made under ultrasound guidance in 202 children and adolescents (35 boys and 167 girls) aged 7.2 to 17.7 years (median 15.6 years). Cytological specimens proved to be of informative value in 20 (9.9%) cases. If the size of nodules was less than 10 mm, the frequency of informative biopsies was significantly lower than if the size was 1 cm or more (63.2% versus 94.9%;  $\chi^2 = 23.23$ ;  $p = 0.000$ ). Forty-one patients were operated on for thyroid cancer ( $n = 21$ ), follicular adenoma ( $n = 15$ ), and colloid goiter ( $n = 5$ ). The proportion of thyroid cancer in the morphological pattern of nodular goiter was 11.5% (21 of 182 informative FNBs). The high accuracy of FNB under ultrasound guidance in the diagnosis of thyroid tumors (97.2% sensitivity, 80% specificity, 95.1% accuracy) determines adequate treatment policy against thyroid nodules in children and adolescents.*

**Key words:** thyroid nodules, children, fine-needle biopsy.

Распространенность узлового зоба (УЗ) у детей и подростков невысока, в десятки раз меньше, чем у взрослых, и составляет от 0,05 до 1,5% [2, 14, 20, 23]. Наряду с этим, по данным последнего 10-летия, среди детей, прооперированных по поводу УЗ, отмечается более высокая, чем у взрослых, частота злокачественных опухолей щитовидной железы (ЩЖ), которая варьирует от 9,7 до 36,6% [7, 13, 16–19]. Имеющиеся в литературе сведения о точности тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) в дифференциальной диагностике УЗ у детей и подростков немногочисленны и противоречивы [5, 6, 10, 15], а клинический материал в ряде работ выглядит недостаточно убедительным [7, 9, 11, 17]. Вместе с тем ТАБ остается основным методом дооперационной диагностики опухолей ЩЖ, по результатам которого определяются показания к хирургическому лечению УЗ у детей [7, 8, 15, 22]. В доступной нам отечественной литературе подобных исследований у детей найти не удалось.

Цель настоящей работы — установить информативность ТАБ под ультразвуковым контролем в диагностике опухолей ЩЖ и определить морфологическую структуру узлового зоба у детей и подростков.

## Материалы и методы

За 7-летний период (июнь 2000 г. — июнь 2007 г.) 202 детям и подросткам (167 девочкам и 35 мальчикам) в возрасте от 7,2 до 17,7 года проведена ТАБ под ультразвуковым контролем (табл. 1). Пациенты с узловыми образованиями ЩЖ, выявленными при УЗИ или в результате профилактических осмотров, направлялись на прием педиатрами или детскими эндокринологами Свердловской области. ТАБ под ультразвуковым контролем выполнялась методом "свободной руки" с использованием одноразовых игл 23 и 25 G и шприцов объемом 10 и 20 мл. Ультразвуковой контроль за ходом иглы осуществлялся в режиме реального времени на стацио-

нарном УЗ-сканере "Siemens Sonoline 450", укомплектованном линейным датчиком частотой 7,5 МГц. Пункцию выполняли при положении пациента лежа на спине с запрокинутой головой, с использованием плечевого валика высотой 10 см. Место пункции обрабатывали 95% спиртом.

Окраску цитологических препаратов проводили по методике Романовского—Гимзы. Препараты исследовали в клинической лаборатории ОДКБ № 1 (зав. Н. А. Елисеева). Информативными считали препараты, содержащие по 6–8 клеточных скоплений, в каждом из которых имелось по 8–10 фолликулярных клеток. У каждого пациента исследовали как минимум по 2 препарата [12]. Результаты стандартного цитологического заключения классифицировали как: 1) "злокачественные" — папиллярная карцинома, медулярная карцинома; 2) "сомнительные" — фолликулярная опухоль; 3) "доброкачественные" — коллоидный зоб, киста, аутоиммунный тиреоидит.

Оперативное лечение в большинстве "злокачественных" и "сомнительных" случаев проведено на базе отделения лечения закрытыми радионуклидами Медицинского радиологического научного центра РАМН (руководитель — доктор мед. наук. В. С. Медведев), Обнинск ( $n = 30$ ). Остальные дети прооперированы в клиниках Екатеринбурга: 10 — в отделении хирургической эндокринологии ГКБ № 40 (зав. М. А. Морозов), 1 — в отделении опухолей головы и шеи ООД (зав. — канд. мед. наук Г. А. Гинзбург).

Информативность ТАБ под ультразвуковым контролем в диагностике опухолей и рака ЩЖ оценивали следующим образом:

$$\text{чувствительность метода} = \text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ЛО}) \cdot 100\%;$$

$$\text{специфичность} = \text{ИО}/(\text{ИО} + \text{ЛП}) \cdot 100\%;$$

$$\text{точность} = (\text{ИО} + \text{ИП})/(\text{ИО} + \text{ИП} + \text{ЛО} + \text{ЛП}) \cdot 100\%,$$

где ИП — истинно положительные результаты; ИО — истинно отрицательные; ЛП — ложноположительные; ЛО — ложноотрицательные.

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Для описания количественных признаков в группе вычисляли медиану (Me), квартили [25; 75], диапазон (min—max). Для сравнения двух независимых выборок по выраженности количественных признаков применяли критерий Манна—Уитни (T). Для анализа различия двух групп по распределению качественных признаков использовали точный критерий Фишера (таблицы 2х2) и критерий  $\chi^2$ . Для оценки зависимости между количественными признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена (r). В процессе анализа

Таблица 1  
Клиническая характеристика пациентов с узлами ЩЖ ( $n = 202$ )

| Показатель                     | Доля, % (n)       |
|--------------------------------|-------------------|
| Возраст, годы                  | От 7,2 до 17,7    |
| Me [25%; 75%]                  | 15,6 [13,5; 16,8] |
| Женский пол                    | 82,7 (167)        |
| Узлы, выявленные при УЗИ       | 63,4 (128)        |
| Одиночные узлы                 | 88,6 (179)        |
| Множественные узлы (от 2 до 8) | 11,4 (23)         |
| Диаметр узлов, мм              | От 5 до 65        |
| Me [25%; 75%]                  | 15 [11; 23]       |



Таблица 2

Доля информативных ТАБ под ультразвуковым контролем в зависимости от диаметра узлов

| Диаметр узла, мм | Доля случаев |      | Доля информативных ТАБ |      |
|------------------|--------------|------|------------------------|------|
|                  | абс.         | %    | абс.                   | %    |
| < 10             | 38           | 18,8 | 24                     | 63,2 |
| От 10 до 19      | 99           | 49   | 94                     | 94,9 |
| От 20 до 29      | 31           | 15,3 | 30                     | 96,8 |
| > 30             | 34           | 16,9 | 34                     | 100  |
| Всего...         | 202          | 100  | 182                    | 90,1 |

вывод о статистической значимости принимали при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Более чем в половине (63,4%) случаев узловые образования были выявлены при скрининговом проведении УЗИ ЩЖ (см. табл. 1). У 88,6% детей имелись одиночные узлы в ЩЖ, а в 11,4% случаев — множественные, количество узлов варьировало от 2 до 8. Диаметр узлов (наибольший размер) колебался от 5 до 65 мм (15 [11; 23]) и не коррелировал с возрастом обследованных детей ( $r = 0,113$ ,  $p = 0,108$ ).

### Анализ информативности ТАБ

Доля информативных биопсий в зависимости от диаметра узловых образований представлена в табл. 2. Установлено, что при размерах узлов менее 10 мм частота информативных ТАБ под ультразвуковым контролем была достоверно ниже, чем при узлах от 1 см и более (63,2% против 94,9%,  $\chi^2 = 23,23$ ,  $p = 0,000$ ). При узлах диаметром 10 мм и более доля информативных биопсий существенно не менялась и оставалась достаточно высокой (94,9; 96,8 и 100%;  $p < 0,05$  при попарном сравнении между всеми группами). Необходимо отметить, что в группе из 38 детей с узлами до 1 см в 14 случаях имелись анэхогенные очаговые образования с характерными ультразвуковыми признаками так называемых коллоидных узлов, причем из 14 неинформативных биопсий такие узлы встретились в половине ( $n = 7$ ) случаев. Установлено, что информативность ТАБ под ультразвуковым контролем слабо коррелировала с диаметром узла ( $r = 0,313$ ,  $p = 0,000$ ). Группы детей с информативными ( $n = 182$ ) и неинформативными ТАБ под ультразвуковым контролем ( $n = 20$ ) различались

Таблица 3

Доля информативных ТАБ под ультразвуковым контролем в зависимости от экзогенности и структуры узлов

| Эхогенность узла | Доля случаев |      | Доля информативных ТАБ |      |
|------------------|--------------|------|------------------------|------|
|                  | абс.         | %    | абс.                   | %    |
| Отсутствует      | 44           | 21,8 | 39                     | 88,6 |
| Снижена          | 60           | 29,7 | 52                     | 86,7 |
| Обычная          | 32           | 15,8 | 28                     | 87,5 |
| Смешанная        | 66           | 32,7 | 63                     | 95,5 |

между собой также только по диаметру узлов (15 [12; 25] мм и 9 [7,5; 13] мм соответственно  $T = 719$ ,  $p = 0,000$ ). Не выявлено зависимости информативности ТАБ под ультразвуковым контролем от экзогенности и структуры узлов (между всеми группами  $p > 0,05$ ) (табл. 3). Таким образом, информативность ТАБ зависит только от диаметра пунктированного узла: чем больше его размеры, тем информативнее исследование. Клеточный состав "маленьких" узлов (< 10 мм), как правило, коллоидного строения, не позволяет получать достаточного количества материала для цитологического исследования. Следовательно, проведение ТАБ всех узлов диаметром менее 1 см у детей нецелесообразно, а в отборе пациентов для пункции подобных образований решающее значение имеет наличие установленных факторов риска по раку ЩЖ (облучение головы и шеи, подозрительные на рак клинико-анамнестические признаки). В целом полученные результаты согласуются с рекомендациями известных тиреоидологических и онкологических обществ, в том числе и Российской ассоциации эндокринологов, относительно показаний к ТАБ у взрослых пациентов [1, 3, 5, 21]. Более того, в последних клинических рекомендациях Американской тиреоидологической ассоциации [5] говорится о том, что лечебно-диагностическая концепция в отношении детей с тиреоидными узлами должна полностью соответствовать таковой у взрослых, с чем мы абсолютно солидарны.

Всего 20 (9,9%) из 202 пункций оказались неинформативными. При размерах узлов более 1 см или наличии подозрительных на рак ультразвуковых симптомов проводили повторную ТАБ под ультразвуковым контролем, а остальные случаи оценивали при длительном динамическом наблюдении. В последующем среди пациентов не было выявлено ни одного случая опухоли ЩЖ.

### Диагностическая точность ТАБ под ультразвуковым контролем и морфологическая структура Уз

Из 182 информативных ТАБ (151 девочка и 31 мальчик) Уз по данным цитологического исследования были выявлены: медулярный рак — 2 (1,1%), папиллярный рак — 11 (6%), фолликуляр-

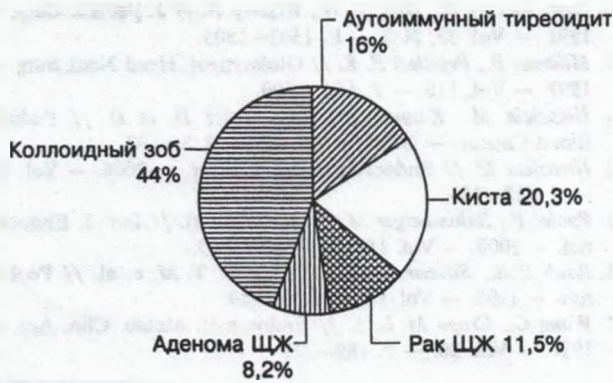
Таблица 4

Соотношение данных цитологического заключения и гистологического диагноза среди прооперированных детей и подростков

| Цитологическое заключение | Гистологический диагноз |      |      |    |    |
|---------------------------|-------------------------|------|------|----|----|
|                           | МРЩЖ                    | ПРЩЖ | ФРЩЖ | ФА | КЗ |
| МРЩЖ, $n$                 | 2                       | 1    | —    | —  | —  |
| ПРЩЖ, $n$                 | 11                      | —    | 10   | 1  | —  |
| ФО, $n$                   | 23                      | —    | 6    | 14 | 1  |
| КЗ, $n$                   | 5                       | —    | 1    | —  | 4  |
| Всего...                  | 41                      | 1    | 18   | 15 | 5  |

Примечание. МРЩЖ — медулярный рак; ПРЩЖ — папиллярный рак; ФО — фолликулярная опухоль; ФРЩЖ — фолликулярный рак; ФА — фолликулярная аденома; КЗ — коллоидный зоб.





Морфологическая структура узлового зоба у детей и подростков.

ная опухоль — 24 (13,2%), коллоидный зоб — 79 (43,4%), содержимое кисты — 37 (20,3%), аутоиммунный тиреоидит — 29 (16%).

Из 202 детей, которым проводили ТАБ под ультразвуковым контролем, в течение 7 лет было прооперировано 36 девочек и 5 мальчиков (20,3%). Показаниями к хирургическому лечению явились: 1) "злокачественное" цитологическое заключение — 13 (31,7%); 2) "сомнительное" цитологическое заключение — 23 (56,1%); 3) одноузловой токсический зоб — 2 (4,9%); 4) рецидив УЗ после лечения методом чрескожных инъекций этанола — 2 (4,9%); 5) рост узла, имеющего подозрительные на рак ультразвуковые симптомы, при "доброкачественном" цитологическом заключении — 1 (2,4%). Гистологические диагнозы прооперированных детей и их соотношение с данными цитологического исследования представлены в табл. 4.

На основании этих данных установлена ценность метода ТАБ под ультразвуковым контролем в диагностике опухолей ЩЖ у детей. Чувствительность метода составила 97,2%, специфичность — 80%, точность — 95,1%. Наши результаты, свидетельствующие о высокой чувствительности метода, совпадают с данными ряда исследований [4, 6, 7, 9, 10], в которых была установлена 95–100% чувствительность ТАБ у детей. В то время как другие исследователи [11, 15, 17] сообщают о более низкой чувствительности метода — 50–60%. Специфичность ТАБ в диагностике УЗ у детей варьирует в диапазоне 63–95% во всех цитируемых выше исследованиях, что соответствует и нашим данным (80%).

Цитологическое заключение "фолликулярная опухоль" отражает на современном этапе ограниченные возможности метода, поскольку не позволяет дифференцировать рак от аденомы, а в ряде случаев и от коллоидного зоба. В связи с этим подобные случаи требуют обязательной гистологической верификации диагноза. Следовательно с клинических позиций ценность ТАБ необходимо рассматривать только в контексте диагностики опухолей ЩЖ независимо от их злокачественности.

На рисунке представлена структура УЗ у 182 детей и подростков по данным цитологического исследования. В каждом 5-м случае выявлены опухоли ЩЖ (19,7%), а в 1 (15%) из 10 случаев УЗ среди детей и подростков диагностирован рак ЩЖ. По-

давлиющее же большинство (80,3%) узлов ЩЖ у детей и подростков имеет неопухолевое происхождение. Акцентируем внимание, что практически все дети с "доброкачественным" цитологическим заключением находились под нашим наблюдением вплоть до 18-летнего возраста (продолжительность катамнеза от 1 года до 6 лет). Только в одном указанном выше случае потребовалось оперативное вмешательство и был диагностирован рак ЩЖ. Кроме того, необходимо отметить, что цитологическая диагностика проведена у детей из так называемой госпитальной популяции, причем биопсию проводили не всем пациентам с узлами (последние 3 года мы руководствовались указанными выше показаниями к ТАБ). В связи с этим риском предположить, что среди всех узловых образований ЩЖ, выявляемых у детей, в том числе и только при УЗИ, частота рака может быть сопоставима с таковой во взрослой популяции (5–7%).

Результаты 16 исследований о доле рака ЩЖ в структуре УЗ у детей обобщены в последнем обзоре М. Niedziela [20]. Рассчитанная автором общая частота рака ЩЖ составила 26,4% и колебалась от 9,7 до 36,6% [7, 13, 16–19], что соответствует и нашим данным. Однако эти показатели установлены только по результатам гистологического исследования операционного материала. По нашему мнению, подобная частота рака не может быть экстраполирована на всех детей, имеющих узловые образования в ЩЖ, поскольку далеко не все случаи требуют оперативного лечения.

## Выводы

1. Учитывая низкую информативность ТАБ под ультразвуковым контролем при узлах диаметром менее 1 см (63,2%), пункция всех образований такого размера у детей и подростков нецелесообразна. Биопсия подобных узлов рациональна только при наличии у пациента факторов риска рака ЩЖ.
2. Доля рака ЩЖ (11,5%) в морфологической структуре УЗ у детей несколько выше, чем во взрослой популяции.
3. Высокая точность метода ТАБ под ультразвуковым контролем в диагностике опухолей ЩЖ (чувствительность 97,2%; специфичность 80%; точность 95,1%) позволяет выбрать правильный метод лечения УЗ у детей и подростков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2005. — № 5. — С. 40–42.
2. Дедов И. И., Петеркова В. А. Руководство по детской эндокринологии. — М., 2006.
3. AACE Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // Endocr. Pract. — 2006. — Vol. 12. — P. 63–102.
4. Al-Shairh A., Ngan B., Daneman A., Daneman D. // J. Pediatr. — 2001. — Vol. 138. — P. 140–142.
5. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce: Cooper D. S., Doherty G. M., Haugen B. R. et al. // Thyroid. — 2006. — Vol. 6, N 2. — P. 1–33.
6. Amrikachi M., Ponder T. B., Wheeler T. M. et al. // Diagn. Cytopathol. — 2005. — Vol. 32. — P. 189–192.
7. Arda I. S., Yildirim S., Demirhan B., Firat S. // Arch. Dis. Child. — 2001. — Vol. 85. — P. 313–317.



8. Ardito G., Pintus C., Revelli L. et al. // Eur. J. Pediatr. Surg. — 2001. — Vol. 11. — P. 154—157.
9. Chang S. H., Joo M., Kim H. // J. Korean Med. Sci. — 2006. — Vol. 21. — P. 469—473.
10. Corrias A., Einaudi S., Chiorboli E. // J. Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 86, N 10. — P. 4644—4648.
11. Degnan B. M., McClellan D. R., Francis G. L. // J. Pediatr. Surg. — 1996. — Vol. 31. — P. 903—907.
12. Hamburger J. I., Husain M., Nishiyama R. et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1989. — Vol. 113. — P. 1035—1041.
13. Hung W. // Horm. Res. — 1999. — Vol. 52. — P. 15—18.
14. Jaksic J., Dumic M., Filipovic B. // Arch. Dis. Child. — 1994. — Vol. 70, N 2. — P. 103—106.
15. Khurana K. K., Labrador E., Izquierdo R. // Thyroid. — 1999. — Vol. 19, N 4. — P. 383—386.
16. Lafferty A., Batch J. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 10. — P. 479—486.
17. Lugo-Vicente H., Ortiz V. N., Irizarry H. // J. Pediatr. Surg. — 1998. — Vol. 33, N 8. — P. 1302—1305.
18. Millman B., Pellitteri P. K. // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1997. — Vol. 116. — P. 604—609.
19. Niedziela M., Korman E., Breborowicz D. et al. // Pediatr. Blood Cancer. — 2004. — Vol. 42. — P. 84—93.
20. Niedziela M. // Endocrine-Relat. Cancer. — 2006. — Vol. 13. — P. 427—453.
21. Pacini F., Shlumberger M., Dralle H. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 154. — P. 787—803.
22. Raab S. S., Silvermann J. F., Elsheikh T. M. et al. // Pediatrics. — 1995. — Vol. 95. — P. 46—49.
23. Wang C., Crapo M. L. L. // Endocrinol. Metab. Clin. Am. — 1997. — Vol. 26. — P. 189—218.

Поступила 03.09.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 615.357.452.03:616.154:577.175.328]-008.61

Е. И. Марова, Л. К. Дзеранова, А. В. Воронцов, Н. П. Гончаров, Е. А. Каменская,  
А. В. Беляева, И. И. Бармина

## ПЕРЕКРЕСТНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СРАВНЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ АБЕРГИН И БРОМОКРИПТИН У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

*Гиперпролактинемия — наиболее распространенное нейроэндокринное заболевание. Для подавляющего большинства пациентов методом выбора в лечении гиперпролактинемии различной этиологии является терапия агонистами дофамина. Поэтому сравнение эффективности наиболее известных и распространенных препаратов из группы агонистов дофамина весьма актуально.*

*Целью нашего исследования явилось сравнительное исследование эффективности, безопасности и переносимости абергина и бромокриптина.*

*В исследование было включено 37 женщин с гиперпролактинемией. Все больные получали лечение по открытой схеме. Методом случайных чисел пациенток с синдромом гиперпролактинемии разделили на 2 группы. 1-я группа (18 больных) в начале лечения в течение 6 мес получала абергин, а затем препарат заменяли на бромокриптин, который пациентки также принимали 6 мес. 2-я группа (19 пациенток) начала лечение с бромокриптина, и через 6 мес была проведена смена препарата на абергин. Всем пациенткам проводили количественную оценку общего пролактина (ПРЛ), а также МРТ головного мозга. Анализ полученных данных показал, что эффективность абергина и бромокриптина сопоставима по статистическим показателям (наблюдалось снижение уровня ПРЛ больше чем на 50% более чем у 75% пациентов). У больных с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза на фоне терапии как абергином, так и бромокриптином отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров аденомы по данным МРТ головного мозга (55% больных).*

*По результатам исследования российский препарат из группы агонистов дофамина абергин не уступает в эффективности, переносимости и безопасности его аналогу бромокриптину. Учитывая экономическую доступность, данный препарат в ряде клинических случаев может быть предпочтительным.*

**Ключевые слова:** пролактин, гиперпролактинемия.

*Hyperprolactinemia is a most common neuroendocrine disease. For the vast majority of patients, therapy with dopamine agonists is the method of choice in treating hyperprolactinemia of varying etiology. Therefore, comparison of the efficacy of the most known and common drugs from a group of dopamine agonists is highly urgent.*

*The aim of our investigation was to study the efficacy and safety of abergin versus bromocriptine. The investigation covered 37 women with hyperprolactinemia. All the patients were treated by an open-labeled regimen. The random number test was used to divide the patients into 2 groups: 1) 18 patients first received abergin for 6 months, then bromocriptine alone for 6 months, as well; 2) 19 patients first took bromocriptine for 6 months, then the drug was substituted for abergin. Measurement of total prolactin and brain magnetic resonance imaging (MRI) were carried out in all the patients. Analysis of the findings has shown that the efficacy of abergin and bromocriptine is comparable by statistical indices (there was a more than 50% reduction in prolactin levels in above 75% of patients). The patients with prolactin-secreting pituitary adenomas treated with both abergin and bromocriptine displayed positive changes as decreased adenoma sizes as evidenced by brain MRI (55%) of patients.*

*The findings suggest that abergin, a dopamine agonist made in Russia, is as effective, tolerable, and safe as its analogue bromocriptine. By taking into account its economic availability, abergin may be preferred in a number of clinical cases.*

**Key words:** prolactin, hyperprolactinemia.

Гиперпролактинемия — наиболее распространенное нейроэндокринное заболевание, занимает одно из важнейших мест среди различных причин бесплодия. Наиболее частой причиной гиперпролактинемии является наличие пролактинсекретирующей аденомы гипофиза. Для подавляющего

большинства пациенток методом выбора в лечении гиперпролактинемии является терапия агонистами дофамина. Наиболее изученным и доступным среди препаратов данной группы продолжает оставаться бромокриптин (парлодел), представляющий собой производное алкалоидов спорыньи —



2-бром- $\alpha$ -эргокриптин [11]. Он выпускается в дозировке 2,5 мг, его средняя терапевтическая доза варьирует от 2,5 до 15 мг/сут, в редких случаях — до 30 мг/сут. Бромокриптин является неселективным короткодействующим агонистом дофаминовых рецепторов. В связи со стимулирующим действием на дофаминовые рецепторы гипоталамуса (тип  $D_2$ ) бромокриптин оказывает характерное тормозящее влияние на секрецию гормонов передней доли гипофиза, особенно пролактина и соматотропина [1, 7]. Прием бромокриптина позволяет восстановить нормальный уровень пролактина (ПРЛ) у больных как с идиопатической гиперпролактинемией, так и с микропролактиномами, в 80–85% случаев [4]. При макропролактиномах уровень ПРЛ нормализуется более чем в 60% случаев, а функция гонад восстанавливается более чем у 50% больных. Бромокриптин также подавляет транскрипцию ДНК в лактотрофах и вызывает дистрофические изменения и некроз опухолевых клеток [14]. При этом уменьшение размера макропролактином достигается примерно в 70% случаев [4, 13].

Бромокриптин обладает широким спектром фармакологической активности, что обусловлено сродством препарата к рецепторам различного типа, находящимся в центральной нервной системе и периферических тканях. Помимо  $D_2$ -рецепторов, препарат взаимодействует с  $D_1$ -рецепторами,  $\alpha$ -адренорецепторами и серотониновыми рецепторами [9]. Этим обусловлено частое развитие побочных эффектов на фоне терапии. У 1/4 больных возникают ортостатическая артериальная гипотония и обмороки [3, 5]. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта проявляются тошнотой, сухостью во рту, рвотой, запорами, рефлюкс-эзофагитом. Отмечается также возникновение головных болей, бессонницы. В течение первых недель терапии побочные эффекты в среднем наблюдаются у 23% больных, а около 6% больных вынуждены прервать прием препарата из-за выраженных побочных эффектов [6]. Возможно, их возникновение связано с быстрым всасыванием бромокриптина из желудочно-кишечного тракта, что обуславливает резкие колебания концентрации препарата в крови [10]. Причиной отказа больных от терапии данным препаратом является также то, что бромокриптин для достижения терапевтического эффекта необходимо принимать 2–3 раза в сутки (при однократном пероральном приеме уровень ПРЛ у больных с гиперпролактинемией снижается в среднем на 9 ч).

Другой проблемой в терапии гиперпролактинемии является резистентность к агонистам дофамина. По данным литературы, на фоне приема бромокриптина она наблюдается у 5–17% больных [2, 12]. Согласно результатам опытов *in vitro*, около 17% пролактином устойчивы к бромокриптину. Вероятно, это связано с невосприимчивостью лактотрофов гипофиза к данному препарату из-за уменьшения плотности  $D_2$ -рецепторов опухоли. В таких случаях для подавления секреции ПРЛ требуется увеличение доз бромокриптина, что плохо переносится больными и в ряде случаев становится причиной его отмены [6, 8]. Отсутствие чувствительности к агонистам дофамина либо непереносимость

препаратов являются показаниями к оперативному лечению пролактином.

Более 10 лет назад на российском фармацевтическом рынке появился аналог бромокриптина — абергин, отечественный препарат, выпускаемый фирмой "ВИЛАР", в дозировке 4 мг. Его главная отличительная особенность — то, что он состоит из двух изомеров: 2-бром- $\alpha$ -эргокриптина и 2-бром- $\alpha$ -эргокриптина мезилата. В экспериментах на животных было показано, что для абергина характерно более медленное всасывание из кишечника, более длительное поддержание терапевтической концентрации препарата в органах и тканях с сохранением длительного ингибирующего эффекта на секрецию ПРЛ по сравнению с бромокриптином. Данное свойство позволяет снизить дозировку препарата и, следовательно, уменьшить количество побочных реакций.

В ФГУ Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) было проведено сравнительное исследование эффективности, безопасности и переносимости абергина и бромокриптина.

### Материалы и методы

Настоящее исследование представляло собой сравнительное испытание абергина 4 мг (2–8 мг в сутки) и бромокриптина 2,5 мг (1,25–7 мг в сутки) в течение 12 мес у женщин с синдромом гиперпролактинемии опухолевого и неопухолевого генеза. Набор пациенток проводился на базе отделения нейроэндокринологии ФГУ. В исследование было включено 37 женщин с гиперпролактинемией. Все больные получали лечение по открытой схеме. Методом случайных чисел пациенток с синдромом гиперпролактинемии разделили на 2 группы. 1-я группа (18 больных) в начале лечения в течение 6 мес получала абергин, а затем препарат был заменен на бромокриптин, который больные также принимали 6 мес. 2-я группа (19 пациенток) начала лечение с бромокриптина и через 6 мес была переведена на абергин. Для сравнения эффективности препаратов были проанализированы исходные показатели ПРЛ и абсолютные значения его изменения в ходе лечения (использовали критерий Вилкоксона), а также динамика регрессии симптомов (использовался точный критерий Фишера).

Критерии включения пациентов были следующими: женщины от 18 до 60 лет с синдромом гиперпролактинемии опухолевого (макро- и микроаденомы гипофиза) и неопухолевого (идиопатическая гиперпролактинемия) генеза. Критериями исключения являлись: прием ранее других препаратов из группы агонистов дофамина (хинаголид, каберголин); непереносимость (в том числе аллергические реакции) агонистов дофамина, выявленная ранее; гиперпролактинемия, ассоциированная с синдромом поликистозных яичников; тяжелые сопутствующие заболевания печени, почек, органов эндокринной системы, а также положительные результаты теста на беременность.

В связи с непереносимостью или неэффективностью терапии из исследования выбрали 9 пациенток: 5 из группы бромокриптина, 4 из группы абергина. Пациентки, принимавшие бромокрип-



тин, прекратили прием препарата в связи с его непереносимостью. Из группы абергина одной больной с макроаденомой гипофиза и стойкой гиперпролактинемией на фоне приема 18 мг абергина была произведена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия в связи с резистентностью к агонистам дофамина. На фоне нормализации уровня ПРЛ у 2 пациенток наступила беременность. У 2 больных на фоне приема агонистов дофамина возникли побочные реакции в виде резкого падения артериального давления, головокружения, обморочных состояний, головных болей, тошноты и постоянной слабости, в связи с чем прием препаратов был отменен.

Для мониторинга адекватности подобранной дозы препарата и эффективности лечения проводили опрос и осмотр пациентов, лабораторные и инструментальные исследования. Уровень ПРЛ в сыворотке крови определяли перед началом лечения, а также на 4, 12 и 24-й неделе приема каждого из препаратов. У больных с нарушением менструального цикла исследовали уровни ЛГ, ФСГ, ТТГ. Забор крови осуществляли на 5–7-й день сохраненного менструального цикла. Из инструментальных методов исследования проводили УЗИ органов малого таза на 5–7-й день менструального цикла. Всем пациенткам с целью оценки эффективности терапии до начала лечения и по окончании исследования была проведена МРТ головного мозга.

Дозы препаратов подбирали индивидуально, на основании жалоб, уровня ПРЛ, данных МРТ. Пациентки, получавшие абергин, начинали с 2 мг с последующим постепенным увеличением дозы на 2 мг каждые 3 дня до 8 мг. Через 4 нед на основании анализа крови на ПРЛ проводили коррекцию дозы препарата. У больных из группы бромокриптина начальная доза препарата составила 1,25 мг в вечерний прием с дальнейшим постепенным увеличением до 7,5 мг; титрование дозы препарата происходило аналогично группе женщин, принимавших абергин. Необходимо отметить, что дозу, состоящую более чем из 2 таблеток любого из исследуемых препаратов, делили на два приема, что связано с неудовлетворительной переносимостью агонистов дофамина короткого действия при приеме большой дозы единовременно.

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ Statistica 6.0. Для представления количественных данных приведены медиана и интерквартильный размах, а также минимальное и максимальное значения. Для сравнения независимых групп использовали  $\chi^2$ -тест и точный критерий Фишера для качественных данных и критерий Манна–Уитни — для количественных. При оценке эффекта лечения использовали критерий Мак-Немара для качественных данных, критерий Вилкоксона — для количественных результатов. Различия между группами считали достоверными, если  $p < 0,05$ . При проведении многократных сравнений применяли поправки Бонфферрони.

## Результаты и их обсуждение

### Группа пациентов, начавших лечение с абергина, со сменой препарата на бромокриптин через 6 мес

Основываясь на результатах МРТ (размер аденомы, ее структура), пациенты, получавшие в начале лечения абергин, были разделены на подгруппы: 1 — больные с макроаденомами гипофиза; 2 — с микроаденомами гипофиза; 3 — без признаков объемного образования в полости турецкого седла. Подгруппу пациентов с макроаденомами составили 5 человек. Из них 2 выбыли из исследования в связи с плохой переносимостью препарата. У одной пациентки в связи с отсутствием чувствительности к терапии агонистами дофамина через 6 мес приема препарата возникла необходимость в оперативном лечении. После успешно проведенной трансфеноидальной аденомэктомии у пациентки наступила беременность. Наиболее часто предъявляемыми жалобами у больных данной подгруппы до начала терапии были головные боли, сонливость, аменорея, нарушение менструального цикла и галакторея. После 12 мес терапии агонистами дофамина в состоянии больных была отмечена положительная динамика в виде исчезновения галактореи, уменьшения интенсивности головных болей и головокружений, что значительно улучшило качество жизни пациенток. Согласно результатам гормонального исследования и повторной МРТ головного мозга, у одной больной не было отмечено изменений в отношении объема и активности аденомы, а у другой пациентки была выявлена отрицательная динамика размеров опухоли.

Подгруппа больных с микроаденомами включала 8 человек. Жалобы, за исключением галактореи, не выявленной ни у одной из пациенток, были аналогичными предыдущей подгруппе: нарушения менструального цикла, аменорея, головокружения, головные боли. По окончании лечения отмечалось восстановление менструальной функции, исчезли жалобы на нагрубание и болезненность молочных желез, головные боли. Согласно данным лабораторного исследования, у всех пациенток ПРЛ снизился до нормы. По результатам контрольной МРТ головного мозга после окончания курса лечения была получена положительная динамика размеров аденом; у 3 больных отмечено ее исчезновение.

Подгруппа пациенток с отсутствием патологических изменений на МРТ состояла из 5 человек. У 2 пациенток, одна из которых ранее наблюдалась по поводу бесплодия, на фоне терапии абергином наступила беременность. Динамика состояния здоровья больных данной подгруппы заключалась в восстановлении менструального цикла, уменьшении галактореи. У всех женщин, исключая беременных, на фоне лечения отмечалась нормализация уровня ПРЛ.

Динамика уровня ПРЛ сыворотки крови на фоне лечения абергином с последующей заменой на бромокриптин отражена на рис. 1. Начало терапии агонистами дофаминовых рецепторов сопровождалось значительным снижением уровня ПРЛ, в дальнейшем темпы снижения замедлялись.



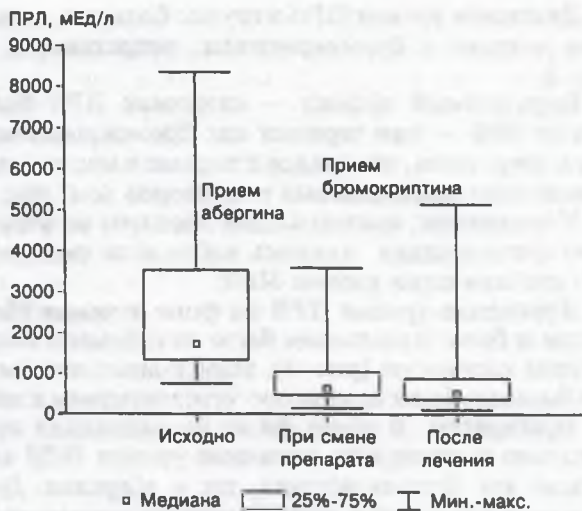


Рис. 1. Динамика уровня ПРЛ у пациенток, начавших курс лечения с приема абергина, со сменой препарата через 6 мес на бромокриптин.

Из 18 больных данной группы 9 отметили лучшую переносимость абергина по сравнению с бромокриптином.

Приводим клинический пример.

Больная С., 34 года, в 2006 г. обратилась в отделение нейроэндокринологии ФГУ ЭНЦ с жалобами на выделения из молочных желез белого цвета, нарушения менструального цикла в течение последних 6 мес по типу задержек до 10–15 дней. Перенесенные заболевания: в детстве страдала частыми простудами, пневмониями; в 10-летнем возрасте — черепно-мозговая травма. Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит, хронический некалькулезный холецистит, бронхиальная астма. В 1997 г. произведена операция по эндопротезированию молочных желез. Гинекологический анамнез: менархе в 11 лет, менструальный цикл был регулярным до конца 2005 г., далее стала отмечать задержки до 10–15 дней. Беременностей не было. С 2004 г. отмечает умеренные выделения белого цвета из обеих молочных желез. Самостоятельно принимала парлодел по 1 таблетке в сутки в течение 3 дней. В связи с плохой переносимостью (тошнота, головокружение) препарат отменила. При обследовании уровень ПРЛ составлял 2442 мЕд/л, по данным МРТ головного мозга была выявлена микроаденома гипофиза размером 5 × 5,5 мм. Объективно: общее состояние удовлетворительное. Рост 153 см, масса 48 кг, ИМТ 20,5 кг/м<sup>2</sup>. Фенотип женский. При осмотре: по системам и органам без особенностей. Молочные железы хорошо развиты, мягкие, безболезненные; при надавливании отмечаются выделения из сосков белого цвета (струйно). Результаты лабораторного исследования: ПРЛ 2165 (90–540) мЕд/л, ТТГ — 2,5 (0,25–3,5) мЕд/л. На основании проведенных обследований был поставлен клинический диагноз: пролактинсекретирующая микроаденома гипофиза; галакторея. Назначен абергин по 1/4 таблетки на ночь с постепенным увеличением дозы до 2 таблеток. Через 6 мес лечения уровень ПРЛ составил 1536 мЕд/л. Выделения из молочных желез уменьшились; единичные капли при надавливании. Наблюдалось восстановление регулярного менструального цикла. После смены препарата пациентка получала бромокриптин в дозе 5 мг, на фоне чего отметила появление головокружений, слабости, дискомфорта в эпигастральной области, в связи с чем доза препарата была уменьшена до 2,5 мг в сутки. После окончания 12-месячного курса лечения уровень ПРЛ составил 494 мЕд/л; по результатам МРТ головного мозга было отмечено уменьшение размера аденомы (4 × 5 × 4 мм).

#### Группа пациентов, начавших лечение с бромокриптина, со сменой препарата на абергин через 6 мес

Группа больных, начавших лечение с приема бромокриптина, состояла из 19 человек. По дан-

ным МРТ головного мозга макроаденомы гипофиза были выявлены у 3 пациенток, микроаденомы — у 6, МР-картина "неоднородности аденогипофиза" — у 3, отсутствие патологии зоны аденогипофиза — у 7. В результате развития выраженных побочных реакций 5 женщин были вынуждены отказаться от дальнейшей терапии бромокриптином. У 1 пациентки на фоне проводимого лечения наступила беременность.

В подгруппе пациенток с макроаденомами гипофиза (3 женщины) предъявляемые до начала терапии жалобы значительно не отличались от жалоб пациенток из соответствующей подгруппы абергина: аменорея, нарушение менструального цикла, галакторея, снижение остроты зрения, неврологические нарушения. После окончания курса лечения ни у одной пациентки не восстановилась менструальная функция.

Одна больная выбыла из исследования в связи с плохой переносимостью препарата. Уменьшение объема опухоли по данным МРТ и снижение секреции ПРЛ более чем в 2 раза отмечались у обеих оставшихся в исследовании пациенток.

Больные с микроаденомами гипофиза (6 женщин) в целом имели такие же показатели гормональной активности, как и пациентки, принимавшие в начале исследования абергин (от 791 до 2000 мЕд/л). Структура жалоб несколько отличалась от таковой в соответствующей подгруппе абергина. 3 женщины предъявляли жалобы астено-невротического характера (слабость, головокружения, снижение памяти) в отсутствие нарушения менструального цикла и галактореи. У остальных пациенток при осмотре была выявлена галакторея и отмечалось нарушение менструального цикла. У 2 больных эффект от проведенного лечения оценить не представилось возможным в связи с возникшими побочными эффектами, повлекшими отмену назначенной терапии. У 1 пациентки с аменореей не удалось достигнуть восстановления регулярного менструального цикла. Проанализировав динамику уровня ПРЛ, необходимо отметить

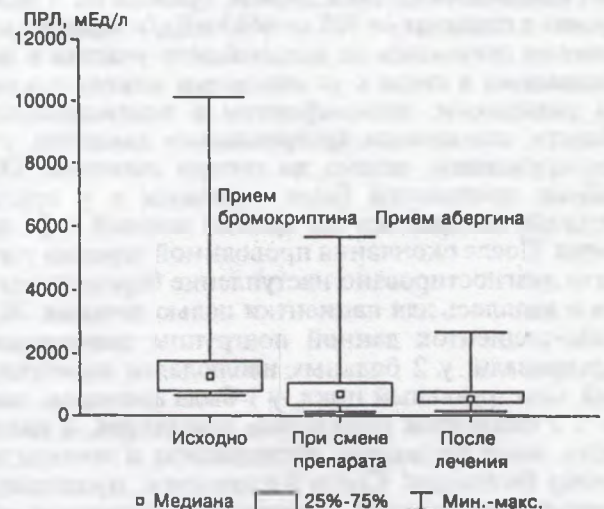


Рис. 2. Динамика уровня ПРЛ у пациенток, начавших курс лечения с приема бромокриптина, со сменой препарата через 6 мес на абергин.



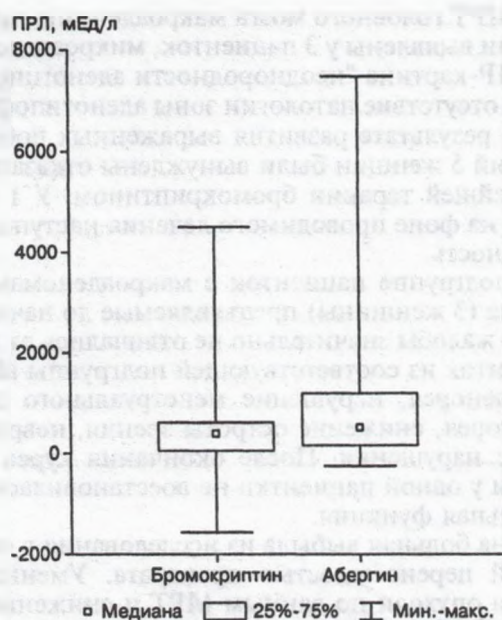


Рис. 3. Уровень ПРЛ на фоне лечения абергином и бромокриптином.

нормализацию ПРЛ уже через 6 мес у 3 больных и снижение концентрации гормона более чем в 2 раза у остальных. У всех 3 пациенток, завершивших курс лечения, наблюдалась нормализация уровня ПРЛ при неизменной МР-картине хиазмально-селлярной области.

Больные, у которых при проведении МРТ головного мозга диагноз аденомы гипофиза подтвержден не был, но выявлялась неоднородность структуры аденогипофиза, не предъявляли жалоб на нарушение менструального цикла, бесплодие. У 2 пациенток при осмотре была выявлена галакторея (при надавливании выделения из молочных желез капельно). На фоне минимальных доз препаратов у всех 3 женщин удалось достичь нормопролактинемии и купировать отмечавшуюся ранее у 2 пациенток галакторею.

Среди 7 больных, не имевших на МРТ структурных изменений аденогипофиза, уровень ПРЛ варьировал в пределах от 705 до 4663 мЕд/л. Одна из пациенток отказалась от дальнейшего участия в исследовании в связи с возникшими нежелательными реакциями: дискомфортом в эпигастральной области, снижением артериального давления, головокружением, вплоть до потери сознания. Подобные проявления были отмечены и у другой больной, которая все же прошла полный курс лечения. После окончания проводимой терапии у нее было диагностировано наступление беременности, что и являлось для пациентки целью лечения. Жалобы пациенток данной подгруппы значительно варьировали: у 2 больных наблюдался нерегулярный менструальный цикл, у 1 была аменорея, также у 2 пациенток выявлялась галакторея, 2 пациентки ранее проходили обследование и лечение по поводу бесплодия. Среди 6 пациенток, прошедших полный курс лечения, 5 на момент окончания исследования имели стойкую нормопролактинемию. У 1 больной не наблюдалось эффекта от проводимой терапии, сохранялась аменорея.

Динамика уровня ПРЛ в группе больных, начавших лечение с бромокриптина, представлена на рис. 2.

Выраженный эффект — снижение ПРЛ более чем на 50% — при терапии как бромокриптином, так и абергином, отмечался в первые 6 мес терапии агонистами дофаминовых рецепторов (см. рис. 1, 2). У пациенток, принимавших препарат во вторую фазу исследования, имелись небольшое снижение или стабилизация уровня ПРЛ.

Изменение уровня ПРЛ на фоне лечения абергином и бромокриптином было исходным в обеих группах пациентов (рис. 3). Необходимо отметить, что больные были одинаково чувствительны к обоим препаратам. В обеих фазах исследования происходило достоверное снижение уровня ПРЛ при приеме как бромокриптина, так и абергина. Достоверных различий в эффективности препаратов в соответствии со степенью снижения уровня ПРЛ не выявлено (см. рис. 3).

Приводим клинический пример.

Больная Г., 42 года, обратилась в ФГУ ЭНЦ с жалобами на выделения из молочных желез, периодические боли в левой подмышечной области бесплодие в течение 1 года. Перенесенные заболевания: эпидемический паротит, корь. Гинекологический анамнез: менархе в 12 лет, менструальный цикл регулярный, через 24 дня по 5—7 дней. Беременностей 3: 1 роды, 1 медицинский аборт. В октябре 2005 г. имел место самопроизвольный аборт на сроке 9—10 нед, после которого при обследовании впервые выявлена гиперпролактинемия; терапии назначено не было. Причиной обращения в ФГУ ЭНЦ послужили бесплодие в течение 1 года, галакторея. Объективно: состояние удовлетворительное. Рост 150 см, масса 67 кг, ИМТ 29,8 кг/м<sup>2</sup>. Фенотип женский. При осмотре: общее состояние удовлетворительное, по системам и органам без патологии. Молочные железы развиты хорошо, мягкие, безболезненные, в обеих при пальпации определяются округлые образования, предположительно кисты. В левой подмышечной области пальпируется добавочная доля молочной железы. При надавливании — выделения из сосков белого цвета, капельно. По данным лабораторного и инструментального обследования на момент обращения: ПРЛ 1300 мЕд/л, при МРТ головного мозга патологии аденогипофиза не выявлено. Согласно результатам проведенной маммографии, было подтверждено наличие кист в обеих молочных железах и выявлена добавочная доля в левой подмышечной области. На основании вышеуказанных данных был поставлен клинический диагноз: идиопатическая гиперпролактинемия. Галакторея I степени. Бесплодие. Кисты обеих молочных желез. Добавочная доля левой молочной железы. В качестве терапии был назначен бромокриптин в дозе 2,5 мг на ночь с контролем уровня ПРЛ через 1 мес. На фоне проводимой терапии больная предъявляла жалобы на эпизоды резкого падения артериального давления, головокружения, вплоть до потери сознания, в результате чего доза бромокриптина была уменьшена до 1,25 мг/сут. Через 6 мес лечения уровень ПРЛ составил 1038 мЕд/л, выделений из молочных желез не определялось. После перехода на абергин 1 мг/сут (1/4 таблетки) больная отмечала незначительную слабость, периодические головокружения. После окончания лечения уровень ПРЛ составил 1221 мЕд/л, галактореи не наблюдалось. Через 1 мес после окончания исследования у больной была диагностирована беременность. В результате проводимой терапии удалось не только достичь снижения уровня ПРЛ и купировать галакторею, но и повлиять на причину бесплодия, что было наиболее актуально для пациентки.

Согласно проведенной статистической обработке данных, перед началом приема абергина и бромокриптина уровень ПРЛ значимо не различался в обеих группах (критерий Вилкоксона,  $p = 0,29$ ). Динамика уровня ПРЛ достоверно не различалась на фоне приема абергина и бромокриптина.



Большое разнообразие симптомов, сопровождающих гиперпролактинемию, сравнительно малый объем исследуемых групп, длительный период, требующийся для купирования клинических проявлений, не позволяют в данном исследовании достоверно выявить различия в эффективности бромокриптина и абергина. Исключение составляет влияние бромокриптина на галакторею. У 6 из 13 пациенток на фоне приема бромокриптина отмечалось исчезновение галактореи, что является достоверным улучшением. Среди 9 больных с галактореей, получавших абергин, улучшение было достигнуто у 4 женщин (статистически недостоверно). Однако из-за разного количества пациенток с галактореей в обеих группах нельзя сделать заключения о большей эффективности одного из препаратов.

Доза при назначении бромокриптина колебалась от 1,25 до 15 мг, а абергина — от 2 до 20 мг в сутки. При оценке безопасности препаратов следует отметить, что из группы принимавших бромокриптин выбыло больше пациентов, чем из группы абергина, что может косвенно свидетельствовать о лучшей переносимости абергина по сравнению с бромокриптином. Этот вывод также подтверждают и отзывы самих пациенток, участвовавших в исследовании.

Резистентность к лечению в ходе настоящего исследования наблюдалась только в одном случае, при приеме бромокриптина. Выявление резистентности к агонистам дофамина — показание к решению вопроса о целесообразности оперативного вмешательства.

## Выводы

1. Препараты бромокриптин и абергин из группы агонистов дофамина короткого действия являются эффективными лекарственными средствами для лечения гиперпролактинемии различной этиологии.

2. Эффективность абергина и бромокриптина сопоставима по статистическим показателям (наблюдалось снижение уровня ПРЛ более чем на 50% более чем у 75% пациентов).

3. У больных с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза на фоне терапии как абергином, так и бромокриптином отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров аденомы по данным МРТ головного мозга (55% пациенток).

Таким образом, по данным проведенного исследования можно сделать заключение, что российский препарат из группы агонистов дофамина — абергин — не уступает в эффективности, переносимости и безопасности его аналогу — бромокриптину. Учитывая экономическую доступность, данный препарат в ряде клинических случаев может быть предпочтительным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г. А., Романцова Т. И. // Врач. — 1999. — № 1. — С. 10–14.
2. Brue T., Pellegrini I., Gunz G. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 74. — P. 577.
3. Dalkin A. C., Marshall J. C. // Endocrinol. Metabol. Clin. N. Am. — 1989. — Vol. 13. — P. 259–276.
4. Ferrari C., Croignani P. G. // Hum. Reprod. — 1986. — Vol. 1. — P. 507–514.
5. Ho K. Y., Thorner M. O. // Drugs. — 1988. — Vol. 36. — P. 67–82.
6. Levy van der A. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 72. — P. 1336–1341.
7. Liuzzi A., Dallabonzana D., Oppizzi G. et al. // N. Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 313. — P. 656–659.
8. Newman C. B. et al. // Clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 31. — P. 391–400.
9. Nordmann R., Fluckiger E. W., Petcher T. J. et al. // Drugs of the Future. — 1988. — Vol. 13. — P. 951–959.
10. Vance M. L., Cranug J. R., Reimnitz C. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 68. — P. 336–339.
11. Varga L., Lutterbeck P. M., Pryor J. S. et al. // Br. Med. J. — 1972. — P. 743–744.
12. Webster J. // Drug Saf. — 1996. — Vol. 14. — P. 228–238.
13. Weil C. // Curr. Med. Res. Opin. — 1986. — Vol. 10. — P. 172–195.
14. Werder von K. // The Pituitary Gland / Ed. H. Imura. — New York, 1985. — P. 363–404.

Поступила 21.02.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.453-008.1-053.1-07:577.21

М. А. Меликян<sup>1</sup>, П. М. Рубцов<sup>2</sup>, А. Н. Тюльпачов<sup>1</sup>

## ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ДЕФИЦИТОМ 3 $\beta$ -ГИДРОКСИСТЕРОИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ДВУХ РАЗНОПОЛЫХ СИБСОВ

<sup>1</sup>ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий; <sup>2</sup>Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва

Дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (3 $\beta$ -ГСД) — редкая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), составляющая в структуре ВДКН не более 1% и проявляющаяся глюко- и минералокортикоидной недостаточностью. При данном виде ВДКН нарушено превращение прегненолона в прогестерон, 17-гидроксипрегненолона в 17-гидроксипрогестерон и дегидроэпиандростерона в андростендион. В основе заболевания лежит дефект гена HSD3B2. Впервые в отечественной литературе представлены результаты обследования и лечения 2 пациентов с недостаточностью 3 $\beta$ -ГСД. Диагноз недостаточности 3 $\beta$ -ГСД был установлен у девочки в возрасте 13 лет, у мальчика в 8 мес. У обоих пациентов заболевание манифестировало симптомами тяжелой надпочечниковой недостаточности. У девочки с рождения отмечалась умеренная степень вирилизации наружных гениталий, тогда как у мальчика имели место проявления синдрома ложного мужского гермафродитизма. При молекулярно-генетическом исследовании в обоих случаях обнаружена ранее не-



известная гомозиготная нонсенс-мутация W230X в гене HSD3B2. Наши наблюдения подчеркивают необходимость включения недостаточности 3 $\beta$ -ГСД в алгоритм дифференциальной диагностики ВДКН у пациентов с нетипичными проявлениями ВДКН, особенно при ее сочетании с синдромом ложного мужского гермафродитизма. Учитывая отсутствие доступных методов гормональной верификации уровня блока биосинтеза стероидов, ведущее место в диагностике данного заболевания принадлежит молекулярно-генетическим исследованиям.

**Ключевые слова:** врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы.

*3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (3 $\beta$ HSD) deficiency is a rare form of congenital adrenal cortical dysfunction (CACD) that accounts for not more 1% in the latter's pattern and that is manifested by glucocorticoid and mineralocorticoid deficiencies. In this type of CACD, conversions of pregnenolone to progesterone, of 17-hydroxypregnenolone to 17-hydroxyprogesterone, and of dehydroepiandrosterone to androstenedione are impaired. HSD3B2 gene defect underlies this disease. The results of examination and treatment of 2 patients with 3 $\beta$ HSD deficiency are first presented in the Russian literature. The diagnosis of 3 $\beta$ HSD deficiency was established in a 13-year-old girl and an 8-month boy. In both patients, the disease was manifested by the symptoms of severe adrenal insufficiency. Moderate external genital virilization had been noted in the girl since birth whereas the boy had manifestations of false male hermaphroditism. Molecular genetic study revealed earlier unknown homozygous nonsense mutation W230X in the HSD3B2 gene. Our observations emphasize it necessary to include 3 $\beta$ HSD deficiency into the algorithm of differential diagnosis of CACD in patients with atypical manifestations of CACD particularly when the latter is concurrent with false male hermaphroditism. By taking into account the fact that there are unavailable hormonal verification methods, molecular genetic studies are prominent in the diagnosis of this disease.*

**Key words:** congenital adrenal cortical dysfunction, 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (3 $\beta$ HSD) deficiency.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН, врожденная гиперплазия надпочечников, адреногенитальный синдром) — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным характером наследования, в основе которых лежит нарушение одного из этапов биосинтеза кортизола в коре надпочечников. Хронический дефицит кортизола по принципу отрицательной обратной связи стимулирует секрецию АКТГ, что и служит причиной гиперплазии коры надпочечников. Недостаточность стероидогенных ферментов приводит к накоплению промежуточных продуктов стероидогенеза, а также к активации альтернативных путей синтеза стероидов. В настоящее время различают 6 клинических форм, обусловленных дефектами 7 генов: 1) липоидная гиперплазия надпочечников (гены STAR или CYP11A1); 2) дефицит 3 $\beta$ -ГСД (ген HSD3B2); 3) дефицит P450c17 (ген CYP17A1); 4) дефицит P450c21 (ген CYP21A2); 5) дефицит P450c11 (ген CYP11B1); 6) дефицит P450 оксидоредуктазы (ген POR).

Наиболее распространенными являются формы, обусловленные дефектами генов CYP21A2 (более 90% случаев) и CYP11B1 (около 5% случаев) [2, 20], тогда как мутации генов HSD3B2, CYP17A1, CYP11A1, STAR и POR встречаются значительно реже и влекут за собой нарушение стероидогенеза не только в надпочечниках, но и в гонадах.

Дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (3 $\beta$ -ГСД) — редкая форма ВДКН, составляющая в структуре ВДКН не более 1% [5] и проявляющаяся выраженной глюко- и минералокортикоидной недостаточностью.

3 $\beta$ -ГСД — это митохондриальный ферментный комплекс, включающий 3 $\beta$ -окси- $\Delta$ 5-стероиддегидрогеназу и  $\Delta$ 5- $\Delta$ 4-изомеразу. Впервые описан в 1951 г. L. Samuels и соавт. [16]. Известно, что он локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и на митохондриях и участвует в процессах превращения прегненолона в прогестерон, 17-гидроксипрегненолона — в 17-гидроксипрогестерон (17-ОНР) и дегидроэпиандростерона — в андростендион. Помимо этого, 3 $\beta$ -ГСД также катализирует реакции формирования и распада 5- $\alpha$ -андростанов и 5- $\alpha$ -

прегнанов, таких как дегидротестостерон и дегидропрогестерон [8, 12, 18]. Таким образом, данный фермент ответствен за основные реакции стероидогенеза в надпочечниках, гонадах, плаценте, а также в различных периферических тканях [9].

Обнаружено 2 разновидности фермента, кодирующиеся двумя различными генами, расположенными на коротком плече 1 хромосомы (1p13.1) Ген HSD3B1 экспрессируется в плаценте и периферических тканях (почках, печени и т. д.), ген HSD3B2 — в гонадах и надпочечниках. 3 $\beta$ -ГСД 1-го типа обладает большей аффинностью в реакциях, что делает их возможными даже на периферии в условиях низких концентраций субстратов стероидогенеза [7].

Классический вариант дефицита 3 $\beta$ -ГСД проявляется выраженной глюко- и минералокортикоидной недостаточностью, манифестирующей в первые дни жизни. Помимо этого, у генетических мальчиков (46, XY) в связи с недостаточной продукцией андрогенов во внутриутробном периоде не происходит маскулинизации наружных гениталий, что приводит к развитию ложного мужского гермафродитизма. У девочек (46, XX) выявляются гипертрофия клитора и умеренная вирилизация наружных гениталий, что связано с избытком продукции дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), часть из которого преобразуется в тестостерон под воздействием сохранной вненадпочечниковой 3 $\beta$ -ГСД.

До настоящего времени описания пациентов с недостаточностью 3 $\beta$ -ГСД в отечественной литературе отсутствовали. В данной статье мы впервые представляем результаты обследования и лечения 2 случаев с данным заболеванием. Диагноз в обоих случаях был верифицирован по результатам молекулярно-генетического обследования — выявления мутации в гене HSD3B2.

## Методы исследования

**Гормональные исследования.** Уровень 17-ОНР, тестостерона, ДГЭА-С, прогестерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола и активности ренина



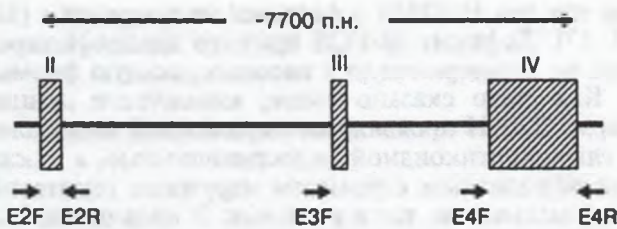


Рис. 1. Схема гена HSD3B2 с обозначением олигонуклеотидов, использованных при ПЦР и секвенировании. Экзоны пронумерованы римскими цифрами.

в плазме (АРП) определяли с использованием коммерческих наборов.

**Молекулярно-генетические исследования.** Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. С помощью ПЦР амплифицировали 2 фрагмента геномной ДНК, охватывающих кодирующую последовательность гена HSD3B2 с примыкающими участками интронов: фрагмент E2 (342 п.н., экзон 2) и фрагмент E3—4 (3357 п.н., экзоны 3, 4) (рис. 1). После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР выделяли и очищали с использованием набора MinElute PCR Purification Kit ("Qiagen"), а затем секвенировали на автоматическом секвенаторе ABI PRISM Model 3100 ("Applied Biosystems", США). ДНК секвенировали в Межинститутском центре коллективного пользования "ГЕНОМ" ИМБ РАН (<http://www.genome-centre.narod.ru/>), организованном при поддержке РФФИ (грант № 00-04-55000).

При проведении ПЦР и последующем секвенировании соответствующих экзонов и примыкающих участков интронов использовали следующие олигонуклеотиды (см. рис. 1):

E2F, 5'-GGGTCACGCTAGAAATCAGATCTG-3';  
E2R, 5'-GATGTGTGATCTGGCTTTTCATTG-3';  
E3F, 5'-CTTCCAGCCAGATCCAGAAATC-3';  
E4F, 5'-CGGCTGTATCATGACCCAAATC-3';  
E4R, 5'-CCTGGGCTTGTGCCCTGTTG-3'.

#### Клиническое описание случая

Больная К., 13 лет, от 4-й беременности, 1-х срочных родов (1-я беременность — спонтанный выкидыш на 10—11-й неделе, 2-я беременность — внематочная, 3-я — медицинский аборт). Родители здоровы. При рождении масса тела 3100 г, рост 51 см. Зарегистрирована в женском поле. С рождения отмечалась умеренная вирилизация наружных гениталий, гипертрофия клитора. Кариотип 46, XX. Заподозрен адреногенитальный синдром, терапия не назначалась. Выписана из роддома на 4-е сутки. С первых дней жизни плохой аппетит, сосала вяло. В возрасте 3 нед появились срыгивания, рвота. За 1-й месяц потеря массы тела 500 г. В 1,5 мес девочка госпитализирована по месту жительства, где на основании клинической картины выставлен диагноз ВДКН, сольтерная форма. Назначена заместительная терапия глюкокортикоидами (преднизолон 2,5 мг/сут) и минералокортикоидами (кортинефф 0,075 мг/сут). В 1 год 4 мес в связи с незначительной гипертрофией клитора и симптомами передозировки глюкокортикоидами диагноз был подвергнут сомнению. Однако при попытке снижения доз глюкокортикоидов у девочки развилась картина надпочечниковой недостаточности. В дальнейшем постоянно получала лечение.

В ЭНЦ РАМН обследована впервые в возрасте 13 лет. На момент поступления клинически девочка компенсирована по основному заболеванию. При обследовании в гормональном профиле 17-ОНР 23,2 нмоль/л (норма 0,45—3,3 нмоль/л), ДГЭА-С 13 600 нмоль/л (норма 2680—9230 нмоль/л), АРП 0,4 нг/мл/ч (норма 0,5—1,9 нг/мл/ч), тестостерон 0,8 нмоль/л (норма 0,7—1,8 нмоль/л), прогестерон 4,9 нмоль/л (норма 0,4—

5,4 нмоль/л) на фоне приема кортефа 20 мг/сут, кортинеффа 0,075 мг/сут). В биохимическом анализе крови электролиты в пределах нормы.

Повторно обследована в ЭНЦ РАМН через 1 год в возрасте 14,5 года. Течение заболевания на фоне терапии глюкокортикоидами (кортеф 17,5 мг/сут) и минералокортикоидами (кортинефф 0,05 мг/сут) стабильное. Однако сохранялись клинические признаки гиперандрогении (аспае vulgaris, гирсутизм), а также жалобы на нарушенный менструальный цикл по типу пройоменореи. Объективно при обследовании: рост 158,5 см (SDS = -0,34) (зоны роста закрыты), масса тела 62,5 кг, ИМТ 24,8 (SDS ИМТ + 1,64). Объективно при осмотре: кожа смуглая, на спине, груди, лице множественные аспасе vulgaris, на бедрах и животе отмечаются множественные стрии; выраженный гирсутизм, особенно по внутренней поверхности бедер. Со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта — без патологии. Половой статус — Tanner 4—5. Наружные половые органы сформированы неправильно. Вирилизация Prader 2. В гормональном профиле: 17-ОНР 6,7 нмоль/л (норма 0,45—3,3 нмоль/л), ДГЭА-С 14 180 нмоль/л (норма 2680—9230 нмоль/л), АРП 4,2 нг/мл/ч (норма 0,5—1,9 нг/мл/ч), тестостерон 0,99 нмоль/л (норма 0,7—1,8 нмоль/л), эстрадиол 96 пмоль/л (норма 50—620 пмоль/л), ФСГ 3,6 Ед/л (норма 2—11,6 Ед/л), ЛГ 9,5 Ед/л (норма 2,6—12,1 Ед/л), сексостероидсвязывающий глобулин 42,3 нмоль/л (норма 26,1—110 нмоль/л), прогестерон 8,3 нмоль/л (норма 0,4—5,4 нмоль/л). В биохимическом анализе крови электролиты в пределах нормы. По данным УЗИ органов малого таза: фолликулярная киста правого яичника, эхографические признаки синдрома поликистозных яичников (СПКЯ).

Девочке рекомендован прием преднизолона в комбинации с кортефом.

Больной К., 8 мес, от 8-й беременности, 3-х срочных родов (1-я беременность — спонтанный выкидыш на 10—11-й неделе, 2-я беременность внематочная, 3-я — медицинский аборт, 4-я — девочка 13 лет с сольтерной формой ВДКН; 5-я девочка 7 лет, здорова; 6, 7-я — медицинский аборт). Родители здоровы, брак не близкородственный. При рождении масса тела 3700 г, рост 54 см. Отмечалось неправильное строение наружных гениталий: расщепленная мошонка с пальпируемыми в ней тестикулами, микропенис, мошоночная гипоспадия. Кариотип 46, XY. Зарегистрирован в мужском поле. При осмотре в отделении неонатологии состояние ребенка тяжелое; мальчик вял, адинамичен; отмечена мышечная дистония. На 4-й день жизни у ребенка развился сольтерный криз. В анализах крови тестостерон 3,95 нг/мл, ДГЭА-С 2,15 мкг/мл, кортизол 50,4 нг/мл,  $K^+$  5,8 ммоль/л,  $Na^+$  119 ммоль/л. Начата заместительная гормональная терапия кортизоном и кортинеффом, на фоне которой отмечалось улучшение состояния. Выписан в возрасте 2 нед в удовлетворительном состоянии. В возрасте 1 мес переведен на терапию преднизолоном в комбинации с кортинеффом. На фоне терапии электролиты крови, кортизол, 17-ОНР, ДГЭА-С в пределах нормы. При попытке отмены приема преднизолона развился криз надпочечниковой недостаточности. В возрасте 7 мес переведен на кортеф 10 мг/сут, кортинефф 0,075 мг/сут.

Впервые госпитализирована в ЭНЦ РАМН в возрасте 8 мес. На момент поступления признаки передозировки глюкокортикоидами. В гормональном статусе: 17-ОНР 2,8 нмоль/л (норма 0,27—9,1 нмоль/л), ДГЭА-С 68 нмоль/л (норма 100—800 нмоль/л), АРП 0,6 нг/мл/ч (норма 0,5—1,9 нг/мл/ч), тестостерон < 0,1 нмоль/л (норма 0,3—0,6 нмоль/л), прогестерон 0,03 нмоль/л — на фоне приема кортефа 10 мг/сут, кортинеффа 0,075 мг/сут. В биохимическом анализе крови электролиты в пределах нормы. Ребенку выполнена стимуляционная проба с ХГЧ. На фоне стимуляции тестостерон 0,3 нмоль/л.

**Диагностика дефицита 3 $\beta$ -ГСД.** Наличие у 2 сибсов клиники недостаточности глюко- и минералокортикоидов в сочетании с проявлениями ложного гермафродитизма, как при женском, так и при мужском генетическом поле, а также выявление у одного из пациентов повышенного уровня ДГЭА-С при умеренном повышении уровня 17-ОНР позволило нам заподозрить дефицит 3 $\beta$ -ГСД.

При молекулярно-генетическом исследовании гена HSD3B2 у обоих сибсов была обнаружена го-



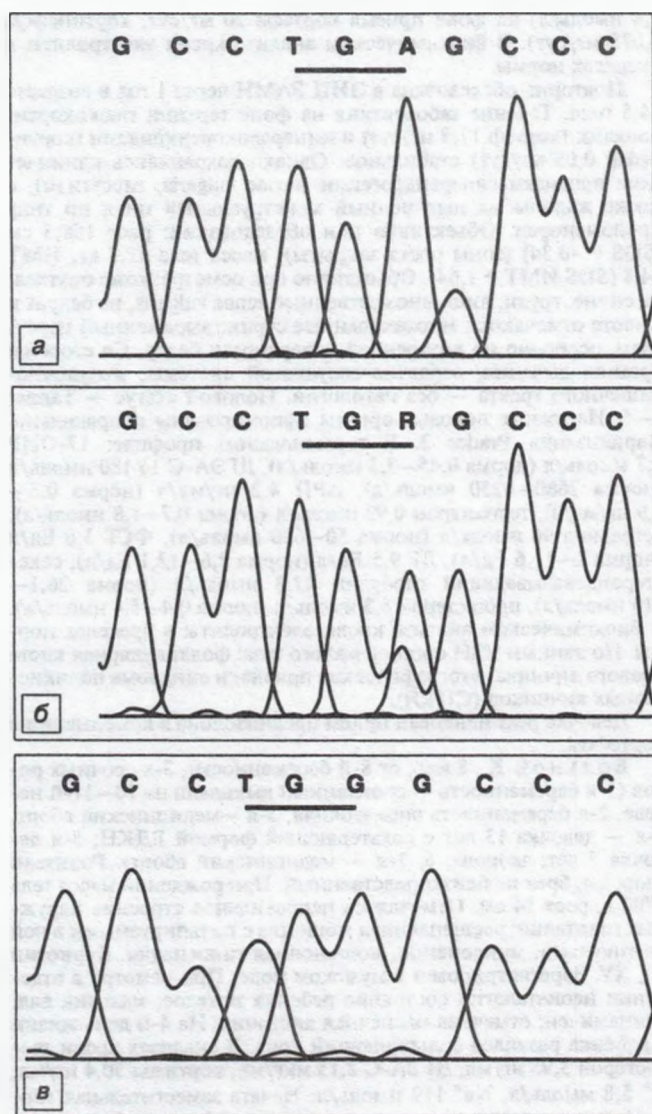


Рис. 2. Фрагменты последовательности экзона 4 гена HSD3B2: а — гомозиготная нонсенс-мутация — замена G > A в кодоне триптофана (TGG) в положении 230 с образованием стоп-кодона (W2230X) у пациента К.; б — гетерозиготная мутация в данном положении у отца пациента; в — нормальная последовательность; R—A или G — обозначения нуклеотидов.

мозиготная нонсенс-мутация — замена нуклеотидного основания G на A в кодоне триптофана (TGG) (рис. 2) в положении 230, что приводит к образованию стоп-кодона TGA (W230X). Такая мутация на уровне трансляции будет проявляться синтезом неполноценного белка  $\beta$ -ГСД, содержащего лишь 229 из 372 аминокислотных оснований. Мать и отец оказались гетерозиготными носителями данной мутации (см. рис. 2).

## Обсуждение

Первые публикации, описывающие случаи недостаточности  $\beta$ -ГСД, датированы 1962 г. и принадлежат А. Bongiovanni и соавт. [3, 4]. В настоящее время в литературе имеются многочисленные сообщения о данном заболевании.

Классические формы недостаточности  $\beta$ -ГСД являются результатом мутаций в гене HSD3B2, то-

гда как ген HSD3B1 у больных не поврежден [10, 13, 17]. Дефицит  $\beta$ -ГСД принято классифицировать на сольтеряющую и несольтеряющую формы.

Как было сказано выше, клинически данная форма ВДКН проявляется выраженной минералогической и глюкокортикоидной недостаточностью, а также гермафродитным строением наружных гениталий как у мальчиков, так и у девочек. У мальчиков, как правило, отмечаются выраженные нарушения формирования наружных половых органов: промежуточная, промежуточно-мошоночная гипоспадия, микропенис, крипторхизм, расщепленная мошонка. Часто такие дети регистрируются в женском поле. У девочек же обычно отмечается умеренная вирилизация наружных гениталий, незначительная гипертрофия клитора. Сольтеряющие формы заболевания, как правило, диагностируются на первых месяцах жизни. Диагностика неклассических форм часто бывает поздней в связи с отсутствием выраженной клинической картины (в особенности у девочек) в допубертатном возрасте [15].

Дифференциальная диагностика различных вариантов ВДКН в первую очередь построена на определении кетостероидов крови. При гормональном исследовании выявляется повышение уровня прегненолона, 17-гидроксипрегненолона, ДГЭА, ДГЭА-С; отношение  $\Delta 5$ -стероидов к  $\Delta 4$ -стероидам увеличено. Наиболее достоверным критерием диагностики недостаточности  $\beta$ -ГСД на данный момент принято считать увеличение уровня 17-гидроксипрегненолона на стимуляционной пробе с АКТГ до 100 нмоль/л и более [19]. Выброс тестостерона в ответ на стимуляцию ХГЧ обычно низкий у маленьких детей, но может приближаться к нормальным значениям в пубертате [14]. Данный феномен связан с более высокой активностью  $\beta$ -ГСД 1-го типа в этом возрасте. Часто у детей с этой патологией выявляется повышение уровня 17-ОНР в плазме крови, что может быть результатом действия сохранный  $\beta$ -ГСД 1-го типа или ошибочного метода, когда 17-гидроксипрегненолон определяется в анализах как 17-ОНР. Данная картина лабораторных показателей часто приводит к ошибочной диагностике 21-гидроксилазной недостаточности, как это было в ситуации с нашей пациенткой. У. Morel и соавт. было предложено контролировать уровень 17-гидроксипрегненолона у девочек с повышенным уровнем 17-ОНР крови и нормальным строением наружных гениталий, а также у мальчиков с гермафродитным строением наружных половых органов и наличием клинической симптоматики ВДКН [11].

Большое значение в диагностике недостаточности  $\beta$ -ГСД имеет семейный анамнез, особенно, когда речь идет о больной девочке [6]. Наличие в роду ранней детской смертности, псевдогермафродитизма у мужчин и/или больных ВДКН должно быть поводом для более прицельного изучения стероидного профиля. В ситуации с нашей пациенткой диагноз 21-гидроксилазной недостаточности был поставлен под сомнение лишь в возрасте 13 лет, когда у ее новорожденного младшего брата были выявлены нарушения формирования наружных гениталий.



Окончательно подтвердить диагноз возможно с помощью молекулярно-генетического исследования. На данный момент известно более 37 мутаций в гене HSD3B2 [19]. Мутация W230X, обнаруженная нами, описывается в литературе впервые.

Лечение недостаточности 3 $\beta$ -ГСД включает в себя терапию глюко- и минералокортикоидами (при сольтеряющих формах) для компенсации водно-солевого баланса, подавления уровня АКТГ и нормализации выработки андрогенов. Недостаточная конвертация ДГЭА в тестостерон у мальчиков, как правило, требует заместительной терапии андрогенами [5]. Несмотря на возрастание андрогенизации в пубертатном периоде (за счет большей активности периферической 3 $\beta$ -ГСД 1-го типа в этом возрасте) [14], уровень тестостерона, как правило, остается недостаточным для взрослого мужчины, что также требует назначения препаратов тестостерона. У девочек к пубертатному возрасту обычно формируются клинические и гормональные симптомы первичной эстрогеновой недостаточности и также требуется заместительная терапия половыми гормонами [5]. У описанной нами больной отмечался самостоятельный пубертат, однако сохранились нарушенный менструальный цикл, а также признаки гиперандрогении (гирсутизм, акне) и СПКЯ.

Описанные в литературе случаи ведения больных с недостаточностью 3 $\beta$ -ГСД в пубертатном и постпубертатном периоде отличаются вариативностью клинической симптоматики. У женщин, как правило, половое развитие запускается самостоятельно и не требует дополнительной медикаментозной стимуляции, часто отмечается преждевременное адренархе. В последующем выявляется нарушение менструального цикла, снижение уровня прогестерона, эстрогенов, отмечаются признаки поликистоза яичников. Выраженность данных симптомов сильно колеблется. Описаны также случаи гипогонадизма [21, 22]. У мужчин известны случаи как нормально протекающего пубертата с сохраненной в последующем репродуктивной функцией, так и развития азооспермии [1]. Такое разнообразие клинической симптоматики зависит не только от адекватности и своевременности подбора терапии, но и во многом от генетической основы заболевания. Доказана тесная связь между генотипом больных и фенотипическими особенностями их гонадной функции [1]. Данный факт в очередной раз подтверждает необходимость проведения молекулярного исследования, что позволяет не только верифицировать диагноз, но и сделать прогностические выводы о фертильности таких пациентов.

Таким образом, впервые в отечественной практике у 2 разнополых sibсов с клиническими про-

явлениями сочетанного дефицита глюко- и минералокортикоидов и ложного гермафродитизма нами была диагностирована недостаточность 3 $\beta$ -ГСД как причина врожденного нарушения стероидогенеза. Причиной дефицита 3 $\beta$ -ГСД в данной семье была не описанная ранее гомозиготная мутация W230X в гене HSD3B2. Данное наблюдение подчеркивает необходимость дифференциальной диагностики с дефицитом 3 $\beta$ -ГСД у пациентов с нетипичными проявлениями ВДКН, особенно при ее сочетании с синдромом ложного мужского гермафродитизма. Учитывая отсутствие доступных методов гормональной верификации уровня блока биосинтеза стероидов, ведущее место в диагностике редких форм ВДКН принадлежит молекулярно-генетическим исследованиям.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Alos N., Moisan A. M., Ward L. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 85. — P. 1968—1974.
2. Bois E., Mornet E., Chompret A. et al. // Arch. Franç. Pédiatr. — 1985. — Vol. 42. — P. 175—179.
3. Bongiovanni A. M. // J. Clin. Endocrinol. — 1961. — Vol. 21. — P. 860—862.
4. Bongiovanni A. M. // J. Clin. Invest. — 1962. — Vol. 41. — P. 2086—2092.
5. Brook C., Clayton P., Brown R. Clinical Pediatric Endocrinology. — 2005. — P. 293—314.
6. Gendrel D., Chaussain J. L., Roger M., Job J. C. // Arch. Franç. Pédiatr. — 1979. — Vol. 36. — P. 647—655.
7. Luu-The V., Cote J., Labrie F. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1990. — Vol. 595. — P. 386—388.
8. Mason J. I., Keeney D. S., Bird I. M. et al. // Steroids. — 1997. — Vol. 62. — P. 164—168.
9. Mason J. I., Naville D., Evans B. W., Thomas J. L. // Endocrine Res. — 1998. — Vol. 24. — P. 549—557.
10. Moisan A. M., Ricketts M. L., Tardy V. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 84. — P. 4410—4425.
11. Morel Y., Mebarki F., Rheume E. et al. // Steroids. — 1997. — Vol. 62. — P. 176—184.
12. Payne A. H., Abbaszade I. G., Clarke T. R. et al. // Steroids. — 1997. — Vol. 62. — P. 169—175.
13. Rheume E., Simard J., Morel Y. et al. // Nat. Genet. — 1992. — Vol. 1. — P. 239—245.
14. Rosenfield R. L., Barmach de Niepomnisz A., Kenny F. M., Genel M. // J. Clin. Endocrinol. — 1974. — Vol. 39. — P. 370—374.
15. Rosenfield R. L., Rich B. H., Wolfsdorf J. I. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1980. — Vol. 51. — P. 345—353.
16. Samuels L., Helmreich M., Lassater N., Reich M. // Science. — 1951. — Vol. 113. — P. 490—491.
17. Simard J., Rheume E., Mebarki F. et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1995. — Vol. 53. — P. 127—138.
18. Simard J., Durocher F., Mebarki F. et al. // J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 150. — Suppl. — P. S189—S207.
19. Simard J., Ricketts M. L., Gingras S. et al. // Endocrine Rev. — 2005. — Vol. 26, N 4. — P. 525—582.
20. Thilen A., Larsson A. // Acta Paediatr. Scand. — 1990. — Vol. 79. — P. 168—175.
21. Zachmann M., Vollmin J. A., Murset G. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1970. — Vol. 30. — P. 719—726.
22. Zachmann M., Forest M. G., De Peretti E. // Horm. Res. — 1979. — Vol. 11. — P. 292—302.

Поступила 04.12.07



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.316-008.84:577.175.624]-078.33-073.537.9

Н. П. Гончаров, Г. В. Каця, А. Д. Добрачева, Н. М. Малышева

## АНДРОГЕННЫЙ ДЕФИЦИТ И ПРОБЛЕМЫ ЕГО ДИАГНОСТИКИ СОВРЕМЕННЫМИ НЕИЗОТОПНЫМИ МЕТОДАМИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕСТОСТЕРОНА

ФГУ Эндокринологический научный центр (дир. — член-корр. РАМН, проф. Г. А. Мельниченко)  
Росмедтехнологий, Москва

Современные методы гормонального иммуноанализа общего и свободного тестостерона (Т) в крови в большинстве случаев не обеспечивают достаточной диагностической точности. Результатом анализа этой проблемы явилось официальное заявление Международной ассоциации эндокринологов в 2007 г. о недопустимости использования прямых методов иммуноанализа, включая все анализаторы, для определения Т у женщин и детей. Идеально для определения стероидных гормонов должен быть использован в качестве референтного метода — метод тандем-масс-спектрометрии (TD-MS), который гарантирует точность, специфичность и снижение эффекта матрикса при количественном измерении Т или любого другого стероида. В работе представлен обзор преаналитических и аналитических факторов, влияющих на диагностическую точность оценки андрогенного статуса у мужчин, женщин и детей.

Введение нами в диагностическую практику специфичной и высокочувствительной (8,7 пмоль/л) технологии люминесцентного иммуноанализа свободного Т в слюне значительно улучшило диагностическую точность определения Т как у мужчин, так и у женщин и детей. В работе также представлены собственные результаты определения свободного Т в микрообъемах слюны у здоровых мужчин и мужчин с андрогенным дефицитом с учетом физиологических суточных колебаний. Показано, что показатели свободного Т в слюне в сочетании с клинической симптоматикой могут быть использованы как объективный и адекватный критерий диагностики различных форм андрогенного дефицита у мужчин.

**Ключевые слова:** тестостерон, андрогены, дефицит, диагностика.

*Current hormonal immunoassays of blood total and free testosterone fail to provide an adequate diagnostic accuracy in most cases. The official statement made by the International Association of Endocrinologists in 2007 on the inadmissibility of using direct immunoassays, including all analyzers, to measure testosterone in women and children is a result of an analysis of this problem. Tandem mass-spectrometry (TD-MS) that guarantees accuracy, specificity, and a reduction in the effect of a matrix on measurement of testosterone or any other steroid should be ideally used as a reference technique. The paper reviews preanalytical and analytical factors influencing the diagnostic accuracy of evaluation of the androgen status in males, females, and children.*

*A specific and highly sensitive (8.7 pmol/l) technology of luminescence immunoassay of salivary free testosterone, which had been introduced into diagnostic practice, considerably improved the diagnostic accuracy of determination of testosterone in both males and females and children. The paper also presents the authors' results of determination of free testosterone in salivary microvolumes in healthy and androgen-deficiency males, by taking into account physiological diurnal variations. The values of salivary free testosterone in combination with clinical symptoms are shown to be used as an objective and adequate hormonal marker of diagnosis of different forms of male androgen deficiency.*

**Key words:** testosterone, androgens, deficiency, diagnosis.

Во второй половине прошлого века произошла технологическая революция в методах определения гормонов и других биологически активных соединений. Ее обеспечило открытие технологии радиоиммуноанализа (РИА). Разработка методов получения высокоспецифичных поликлональных, а позже моноклональных антисывороток к различным низкомолекулярным лигандам позволила использовать методы РИА не только в эндокринологии, но и в фармакологии, физиологии и других областях медицины.

В РИА-методах для стероидных гормонов на преаналитическом этапе использовалась их экстракция из биологического материала соответствующими органическими растворителями. А в необходимых случаях проводилось хроматографическое выделение стероидов. Использование в РИА-методах изотопной метки создавало определенные трудности в их эксплуатации, включая экологические. Поэтому академические лаборатории и коммерческие компании создали неизотопные методы иммуноанализа, включая иммуноферментные (ИФА) методы, затем методы второго и третьего поколения с высокой разрешающей способностью, где применялись люминесцентная и флюоресцентная метки.

Переход на автоматизированные системы иммуноанализа обеспечивал высокую производительность, что в комбинации с оперативностью получения результатов сделало их экспресс-методами в диагностике эндокринных нарушений. Однако по мере их эксплуатации и накопления полученных данных возникли проблемы, прежде всего для группы близкородственных по химической структуре стероидных гормонов. В последние 5 лет опубликована целая серия оригинальных работ, в которых доказана неадекватность определения в крови общей циркуляции таких гормонов, как тестостерон (Т), эстрадиол, и других стероидов прямыми неэкстракционными методами, включая практически все используемые анализаторы с их химической составляющей. Как правило, они принципиально завышают концентрацию гормона, что входит в противоречие с клиническими проявлениями заболеваний.

Более того, практика быстрого получения результатов из лаборатории, не гарантирующая (все выполняет автомат) правильности определения гормонов, приводит к ослаблению анализа клинических проявлений заболевания, а во многих случаях и к неправильному лечению. Итогом многочисленных обсуждений этой проблемы междуна-



родным сообществом было официальное заявление Международной ассоциации эндокринологов в 2007 г. [27] о недопустимости использования прямых методов иммуноанализа, включая все анализаторы, для определения Т у женщин и детей. В настоящее время крупные лаборатории США и Европы применяют для определения Т и других стероидов высокочувствительную и высокоточную технологию тандем-масс-спектрометрии (TD-MS). Для этой цели рекомендуются масс-спектрометры фирмы "API"-3000/5000 или фирмы "Waters/Micromass Quattro".

Диагностика гипогонадизма у мужчин по уровню Т, особенно возрастного дефицита Т с использованием анализаторов, должна быть прежде всего тщательно соотнесена с его клиническими проявлениями. В представленной работе наряду с обсуждением обозначенной проблемы отражен также собственный опыт авторов и даны методические разработки для улучшения диагностики андрогенного дисбаланса по уровню свободного тестостерона (св. Т).

Т — основной гормон мужского организма. Главные его биологические функции — развитие, формирование и обеспечение мужского фенотипа и сперматогенеза. У женщин Т обеспечивает рост, метаболизм костной ткани, ее ремоделирование и поддержание анаболических процессов, особенно в мышечной ткани.

Высокочувствительный и специфический метод определения Т необходим для диагностики многих клинических состояний. Как известно, концентрация Т в крови у женщин низкая и не превышает 7% от его содержания в крови взрослых мужчин. Аналогичная ситуация характерна и для детей, что значительно затрудняет количественное определение Т. Вместе с тем оценка андрогенного статуса у женщин необходима при широком спектре клинических симптомов и патологических состояний, например таких, как гирсутизм, акне, алопеция, андрогенсекретирующие опухоли яичников и надпочечников. Его определение также очень важно для выбора минимальной дозы, необходимой для подавления продукции андрогенов у женщин с гиперандрогенией [6, 21, 24, 39]. У детей точное количественное определение Т необходимо для установления половой принадлежности новорожденного с необычными, измененными гениталиями, а также для динамического наблюдения за детьми с задержкой пубертата и преждевременным половым развитием. Динамический мониторинг уровня Т требуется пациентам с выявленной врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН) вследствие дефицита 21-гидроксилазы и некоторых других ферментных систем стероидогенеза. Мониторинг за уровнем Т необходим также при проведении антиандрогенной терапии определенных форм дисгормонального рака и, в частности, при лечении рака предстательной железы пролонгированными препаратами люлиберина (фармакологическая кастрация; широко используется в настоящее время). Точное количественное определение Т необходимо для диагностики распространенного возрастного андрогенного дефицита (прежнее название PADAM). Сниженный уровень общего тестостерона

на (об. Т) у мужчин в возрасте 40—60 лет регистрируется в 7% случаев, а в возрасте 60—80 лет — в 21% случаев.

### Преаналитические факторы, влияющие на уровень тестостерона

**Сезонные колебания уровня Т.** По данным J. Svarberg и соавт. [32], сезонные колебания концентрации об. Т достигают 19%, а свободного — 31%. Наиболее низкие концентрации регистрируются летом, пиковые — осенью. Они также зависят от региона проживания. Приведенную разницу в уровнях, естественно, необходимо учитывать при выполнении продолжительных исследований.

**Суточные колебания.** Как известно, 50—60% об. Т с высокой аффинностью связано с секс-стероид-связывающим глобулином (СССГ), а 40—50% — с альбумином (легко диссоциирующая связь). Только 1—2% Т циркулирует в свободной форме (св. Т) и вместе со связанным с альбумином Т они обозначаются как биодоступный Т (био. Т). Суточные колебания био. Т достигают 57%, св. Т — 68%, тогда как колебания об. Т составляют 45%. Данный процесс обусловлен увеличением синтеза Т в ночное время с одновременным снижением связывающих белков вследствие особенностей гемодинамики организма в горизонтальном положении. С возрастом выраженный суточный ритм сглаживается, что также необходимо учитывать при выборке протокола клинических исследований [32].

**Диета.** Содержание Т во многом определяется временем приема пищи и ее составом. В большинстве проводимых или опубликованных работах этот фактор не учитывается. Взятие крови натощак или после легкого завтрака может существенно влиять на результаты определения Т. Еще в 1973 г. была опубликована работа, в которой зарегистрировано падение уровня Т в крови у здоровых мужчин после перорального приема глюкозы [40]. Позднее, при проведении глюкозотолерантного теста, наблюдалось падение концентрации об. Т на 15% через 30 мин, которое сохранялось на протяжении последующих 3 ч [18]. Причем зарегистрированное падение было не связано со снижением сигнала со стороны ЛГ, а обусловлено выбросом в кровь глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), который уменьшает импульсную продукцию Т. Наиболее важный эффект диеты — изменение содержания СССР, концентрация которого снижается при большом потреблении белка, жирной пищи и, наоборот, повышается при приеме вегетарианской пищи и диете, богатой клетчаткой [18]. Большое содержание свободных жирных кислот нарушает процесс связывания половых стероидов с СССР, что сказывается на уровне св. Т [38].

**Алкоголь.** В небольшой дозе алкоголь повышает уровень Т в крови на 20% у мужчин [28] и у женщин [16]. Хроническое злоупотребление алкоголем приводит к необратимым деструктивным изменениям клеток Лейдига и клеток Сертоли семенников, к развитию ожирения, повышению уровня эстрогенов, в результате формирует необратимый дефицит андрогенов в комбинации с эректильной дисфункцией.



**Физическая активность.** Чрезмерные физические нагрузки, например у молодых спортсменов, приводят к падению уровня как об. Т, так и св. Т [7].

**Психосоматическое состояние организма.** Стресс, как физический, так и психоэмоциональный, приводит к подавлению продукции Т через центральные механизмы — гипоталамус—аденогипофиз—гонадотропины. Кроме того, повышенный выброс кортизола ингибирует стероидогенез в клетках Лейдига [1, 3, 10, 11].

**Сексуальная активность.** Уровень как об. Т, так и св. Т повышается в процессе интимных отношений у обоих партнеров, мастурбация также сопровождается увеличением концентрации циркулирующего Т.

**Курение.** У курильщиков уровень об. Т и св. Т возрастает на 5—15% [36].

**Преаналитический этап, связанный с получением проб крови и ее обработкой.**

Сравнительно недавно экспериментально была четко обоснована схема получения сыворотки для последующего определения Т: отделение сыворотки от форменных элементов должно проходить в течение 6 ч при комнатной температуре или пробы крови могут храниться при 4°C до 48 ч, а затем их необходимо центрифугировать. Пробы сыворотки можно хранить при -20°C в течение 3 мес, а при -70°C больше 6 мес. Более продолжительное хранение проб сыворотки не гарантирует правильного определения концентрации Т, так как за это время может измениться сама технология определения гормона. Недопустимы также повторное замораживание и размораживание проб сыворотки, которые приводят к деструкции СССГ и неправильно определению уровня св. Т и био. Т. В случае определения Т с помощью экстракционного РИА-метода использование сыворотки или плазмы не имеет принципиального значения. Однако при применении неизотопных прямых методов исследования, включая автоматические анализаторы, необходимо использовать только сыворотку, так как в плазме определяется заниженная концентрация Т [8, 42]. Использование ЭДТА или цитрата для получения плазмы недопустимо для всех методов. Забор крови в стеклянные или пластиковые пробирки для получения сыворотки не влияет на результаты определения Т. Однако при использовании гелевого разделяющего компонента, что имеет место в вакуумтейнерах для взятия крови, происходит завышение результатов для об. Т до 28%, занижение уровня ФСГ на 43%, завышение общего Т<sub>3</sub> на 58%, Т<sub>4</sub> — на 34%. При одних и тех же вакуумтейнерах разные анализаторы могут генерировать различные результаты при определении того или иного гормона. Более подробно влияние различных экзогенных и эндогенных факторов на уровень об. Т изложены в цитируемой работе [5].

#### **Проблемы иммуноанализа тестостерона автоматизированными системами**

Начиная с конца 60-х годов прошлого века основным методом определения об. Т в сыворотке

являлся РИА-метод с предварительной экстракцией его этиловым эфиром. Он принципиально изменил возможности диагностики различных форм андрогенного дефицита. Однако использование радиоактивной метки в методах РИА создавало целый ряд проблем для гормональных лабораторий.

Наиболее популярной альтернативой РИА-методам стало развитие ИФА, где в качестве меченого компонента используется пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза и др. Несколько позднее были созданы флюоресцентные методы (меченый компонент — европий), метод усиленной люминесценции (меченый компонент — люминол или акридин).

В настоящее время широко используются автоматизированные высокопроизводительные системы определения самых разных гормонов, включая Т. Многие коммерческие диагностические компании используют технологии люминесцентного анализа с регистрацией усиленного люминесцентного сигнала. Все вышеуказанные неизотопные методы являются "прямыми", т. е. определение об. Т проводится непосредственно в сыворотке, без предварительной экстракции его органическими растворителями, что увеличивает возможность одновременного определения и других стероидов, близких по химической структуре к молекуле Т.

Проведенный в последнее время целенаправленный анализ результатов определения Т в сыворотке крови с помощью автоматизированных систем по сравнению с референсным методом масс-спектрометрии показал наличие систематической ошибки анализаторов как в сторону завышения (в большинстве случаев), так и в сторону занижения уровня Т. В частности, обстоятельную работу опубликовали французские авторы [33], в ней проведена сравнительная характеристика 10 анализаторов с референсным методом масс-спектрометрии. Вывод авторов: использование вышеуказанной технологии прямых методов неприемлемо для определения низких концентраций Т у женщин и детей. Аналогичные результаты также опубликованы авторитетной группой авторов из США [41] и группой австралийских ученых [30]. Все авторы приходят к выводу о неприемлемости технологии прямых методов, включая ELISA, для определения низких концентраций Т, у мужчин и особенно у женщин и детей [17].

Аналогичные результаты были получены нами при сравнении 4 автоматизированных систем со стандартизированным РИА-методом [12]. Неприемлемое завышение результатов у мужчин было получено при определении концентрации об. Т ниже 10 нмоль/л (рис. 1). В результате принципиально снижается процент (до 20) выявления дефицита андрогенов, который, возможно, требует заместительной коррекции препаратами Т (рис. 2).

В 2004 г. в журнале "JCEM" была опубликована редакционная статья с аналогичными заключениями [22]. И, наконец, в начале 2007 г. напечатано официальное заявление Международной ассоциации эндокринологов о недопустимости использования прямых неэкстракционных методов для определения об. Т у женщин и детей, поскольку это



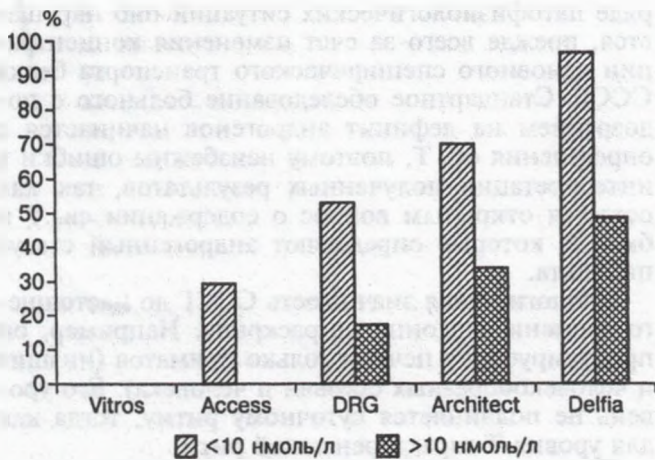


Рис. 1. Различия (в %) между концентрацией Т (медиана), полученной РИА- и неизотопными методами у мужчин с содержанием Т (по РИА) < 10 нмоль/л.

ведет к ошибкам в диагностике с последующим назначением неправильного лечения [27].

### Методы масс-спектрометрии и их возможности

Любой из существующих методов иммуноанализа требует при его конструкции технологических разработок для каждого индивидуального гормона, включая основные компоненты, моноклональные антитела, с высокой специфичностью и чувствительностью. Особую сложность при создании тест-систем представляет класс стероидных гормонов и их активных метаболитов по химической структуре, многие из которых циркулируют в крови в очень низких концентрациях. Каждая диагностическая компания конструирует свой вариант метода, что затрудняет стандартизацию. Это одна из причин расхождения в результатах определения гормонов.

Появление и развитие современной технологии масс-спектрометрии в tandem с высокоразрешающим жидкостным хроматографом, обеспечивающей высокую производительность, практически 100% специфичность, необходимую чувствительность и воспроизводимость, открывают новую эру в биохимии стероидов. В отличие от прежнего, технологически трудоемкого, комплекса газовый хроматограф/масс-спектрометр (GCMS), современная tandem-масс-спектрометрия (TD-MS) не требует трудоемкой процедуры подготовки исследуемого биологического материала. При наличии подготовленного специалиста TD-MS может быть использована и уже используется в развитых странах для рутинной диагностики в эндокринологических лабораториях. Сравнительно недавно группа авторов из США [14] опубликовала блестящую работу, в которой продемонстрированы возможности технологии TD-MS с использованием масс-спектрометра API-3000 одновременно определять за 11 мин в 0,2 мл сыворотки 12 основных стероидных гормонов: ДГЭА-С, альдостерон, кортизол, кортикостерон, 11-дезоксикортизол, андростендион, эстрадиол, Т, 17-гидроксипрогестерон, ДГЭА, прогестерон и 25-гидроксивитамин D. Четкое разделение близ-

ких по химической структуре стероидов с помощью газо-жидкостной хроматографии под высоким давлением (HPLC) было достигнуто всего за 11 мин. Продемонстрирована высокая надежность метода. Технология TD-MS высокопроизводительна и экономична по сравнению с современными автоматическими анализаторами, которые требуют больших затрат на постоянное приобретение дополнительных расходных материалов (Китов). В методе TD-MS расходные материалы сведены к минимуму. По всем вышеназванным параметрам MS-технология ближайшего будущего в гормональном анализе. Один подготовленный оператор может выполнять до 200 тестов в день. В настоящее время TD-MS получает широкое распространение, прежде всего в США для рутинной диагностики в эндокринологических лабораториях и прежде всего для определения основного спектра C21-, C19- и C18-стероидов, а также их многочисленных метаболитов. Уже в настоящее время в разных странах при выполнении скрининговых программ на выявление ВДКН у новорожденных с использованием в качестве маркера 17-альфа-гидроксипрогестерона метод TD-MS (API-3000) незаменим. Он выступает в качестве "арбитра" при наличии ложноположительных результатов, неизбежных при определении в кровяном пятне 17-альфа-гидроксипрогестерона методом флуоресцентного иммуноанализа (Дельфия). При скрининге на каждый истинный случай ВДКН приходится до 200 ложноположительных результатов, которые требуют внесения ясности с использованием MS — API-3000.

В статье докт. М. Kushnir и соавт. [20] представлен опыт использования метода TD-MS для определения низких концентраций Т у женщин и детей. По основным параметрам (чувствительность и специфичность) метод является высокондежным и адекватным для оценки андрогенного баланса, практически исключает эффект матрикса, присущий всем прямым методам иммуноанализа автоматизированных систем. В приведенных табл. 1 и 2 авторы определяют физиологические колебания об. Т в зависимости от возраста мужчин и женщин

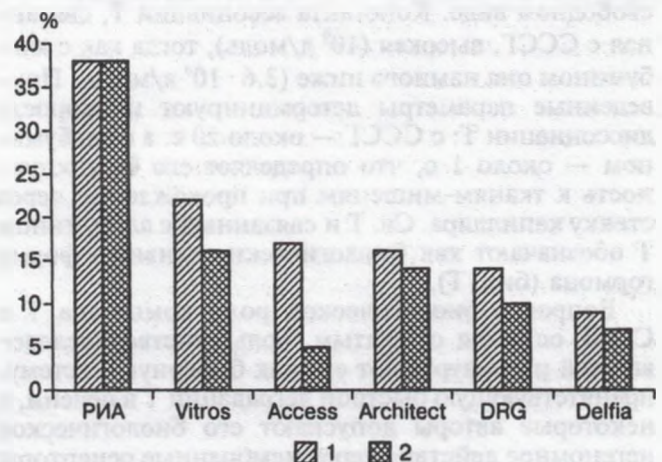


Рис. 2. Частота выявления андрогенного дефицита у 100 обследованных мужчин при сравнении с показателями Т, определенными РИА (1-я группа), и при использовании нормативов, указанных в инструкциях (2-я группа).



Таблица 1

Содержание СССГ, об. Т, св. Т и био. Т у детей

| Стадия по Ганнеру | n   | СССГ, нмоль/л | Об. Т, нмоль/л | Св. Т, пмоль/л | Био. Т, нмоль/л |
|-------------------|-----|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| <b>Девочки:</b>   |     |               |                |                |                 |
| TS 1              | 147 | 25—144        | < 0,588        | < 7,63         | 0,010—0,190     |
| TS 2              | 66  | 13—106        | 0,138—1,35     | 1,39—15,61     | 0,042—0,519     |
| TS 3              | 85  | 10—82         | 0,346—2,07     | 4,51—26,02     | 0,131—0,969     |
| TS 4              | 77  | 12—147        | 0,277—2,18     | 3,82—53,78     | 0,097—1,35      |
| TS 5              | 123 | 15—150        | 0,346—2,07     | 2,77—31,92     | 0,076—0,796     |
| <b>Мальчики:</b>  |     |               |                |                |                 |
| TS 1              | 143 | 21—144        | < 0,657        | < 12,84        | 0,0104—0,450    |
| TS 2              | 66  | 18—141        | 0,069—5,16     | 1,04—72,87     | 0,010—2,04      |
| TS 3              | 65  | 11—87         | 0,242—26,37    | 3,47—339,95    | 0,066—10,24     |
| TS 4              | 98  | 9—50          | 5,71—29,54     | 121—586,24     | 1,38—16,78      |
| TS 5              | 42  | 9—59          | 6,71—27,09     | 142—829,06     | 4,29—20,62      |

с использованием оптимальной выборки. Данные по содержанию св. Т. рассчитаны с использованием математической модели [37].

Приведенные показатели об. Т для мужчин молодого и среднего возраста, полученные методом TD-MS, противоречат общепринятым критериям нижней границы нормы, которая составляет 11 нмоль/л. Возможно, это связано с малой выборкой для данных возрастных групп. Вместе с тем величина пограничной точки отсчета норма → дефицит Т остается открытым и дискуссионным.

В большой обзорной статье изложены достоинства, преимущества, надежность, реальные трудности и проблемы при использовании высокотехнологического биоаналитического метода, каким является масс-спектрометрия в тандеме с высокоразрешающей жидкостной хроматографией [43].

### Свободный тестостерон

Как указывалось выше, Т циркулирует в крови в комплексе со специфическим транспортным глобулином (СССГ) и неспецифическим белком альбумином, который имеет низкую аффинность, но большую емкость за счет высокой концентрации в крови. И только 1—2% Т циркулирует в крови в свободном виде. Константа ассоциации Т, связанная с СССР, высокая ( $10^9$  л/моль), тогда как с альбумином она намного ниже ( $3,6 \cdot 10^4$  л/моль). Приведенные параметры детерминируют и скорость диссоциации Т: с СССР — около 20 с, а с альбумином — около 1 с, что определяет его биодоступность к тканям-мишеням при прохождении через стенку капилляра. Св. Т и связанный с альбумином Т обозначают как биологически активную форму гормона (био. Т).

Вопрос о биологической роли комплекса Т с СССР остается открытым, большинство исследователей рассматривают его как буферную систему, препятствующую быстрой деградации Т в печени, а некоторые авторы допускают его биологическое негеномное действие через мембранные рецепторы клетки [29].

Соотношение между свободным и связанным с белками Т в физиологических условиях поддерживается на постоянном уровне. Однако при целом

ряде патофизиологических ситуаций оно нарушается, прежде всего за счет изменения концентрации основного специфического транспорта белка СССР. Стандартное обследование больного с подозрением на дефицит андрогенов начинается с определения об. Т, поэтому неизбежны ошибки в интерпретации полученных результатов, так как остается открытым вопрос о содержании св. Т и био. Т, которые определяют андрогенный статус пациента.

Биологическая значимость СССР до настоящего времени до конца не раскрыта. Например, он продуцируется в печени только приматов (низших и человекообразных обезьян и человека). Его уровень не подчиняется суточному ритму, тогда как для уровня Т характерен такой ритм.

Поскольку концентрация циркулирующего СССР влияет на содержание об. Т и св. Т и их соотношение, то необходимо помнить о наиболее значимых факторах, изменяющих содержание СССР. Эндогенные и экзогенные эстрогены повышают его концентрацию, а андрогены, наоборот, снижают. Гормоны щитовидной железы увеличивают его продукцию, а при их недостатке концентрация циркулирующего СССР уменьшается. Его содержание в крови детей выше, чем у взрослых. У мужчин старше 50 лет концентрация СССР нарастает, в связи с этим снижается доля свободного биологически активного Т, усугубляя формирование возрастного гипогонадизма.

Согласно теории о свободных формах циркулирующих в крови гормонов, уровень св. Т отражает андрогенный статус более адекватно, чем содержание в крови об. Т [9]. Именно поэтому идентификация адекватных аналитических методов определения св. Т обеспечила бы наиболее оптимальную диагностику андрогенного статуса пациента. Комплекс св. Т/об. Т — термодинамическая система, в которой свободная фракция гормона зависит от концентрации как об. Т, так и связывающих бел-

Таблица 2

Содержание СССГ, об. Т, св. Т и био. Т в сыворотке у детей и взрослых разных возрастных групп

| Возраст, годы     | n   | СССГ, нмоль/л | Об. Т, нмоль/л | Св. Т, пмоль/л | Био. Т, нмоль/л |
|-------------------|-----|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| <b>Женщины</b>    |     |               |                |                |                 |
| 7—9               | 103 | 31—143        | < 0,519        | < 6,25         | 0,0104          |
| 10—11             | 69  | 15—145        | 0,069—1,45     | 0,347—12,14    | 0,014—0,332     |
| 12—13             | 69  | 10—108        | 0,208—2,21     | 3,12—23,60     | 0,059—0,650     |
| 14—15             | 70  | 11—106        | 0,311—1,70     | 4,16—26,02     | 0,104—0,990     |
| 16—17             | 70  | 16—160        | 0,277—2,18     | 4,16—34,35     | 0,114—0,990     |
| 18—30             | 55  | 18—203        | 0,381—2,04     | 2,78—25,68     | 0,076—0,713     |
| 31—40             | 43  | 20—126        | 0,381—1,90     | 4,51—31,92     | 0,142—0,882     |
| 41—51             | 18  | 26—110        | 0,311—1,9      | 3,82—20,13     | 0,097—0,571     |
| 50—62 (менопауза) | 16  | 18—97         | 0,208—0,865    | 2,08—13,19     | 0,052—0,325     |
| <b>Мужчины</b>    |     |               |                |                |                 |
| 7—9               | 105 | 24—170        | < 0,311        | < 3,12         | 0,010—0,097     |
| 10—11             | 68  | 20—133        | 0,069—1,97     | 0,35—21,86     | 0,003—0,619     |
| 12—13             | 69  | 15—114        | 0,242—25,85    | 1,73—340       | 0,048—9,96      |
| 14—15             | 70  | 8—71          | 1,14—20,24     | 10,41—479      | 0,329—11,66     |
| 16—17             | 70  | 8—50          | 6,40—30,66     | 132—600        | 1,21—17,61      |
| 18—30             | 20  | 8—54          | 6,88—27,13     | 236—770        | 5,85—19,10      |
| 31—52             | 19  | 12—49         | 7,58—22,35     | 194—489        | 4,81—12,25      |



ков, а также от уровня ассоциации и диссоциации комплекса, что в свою очередь определяется температурой и pH [23]. Традиционно отделение св. Т от Т, связанного с белками, проводят методом равновесного диализа или методом ультрафильтрации (УФ), который появился позднее. При этом необходим ультрачувствительный и высокоспецифичный метод определения низкой концентрации св. Т в фильтрате.

Технология УФ, которая была предложена рядом авторов, действительно позволяет точно выделить свободную форму Т и других стероидов [15, 19]. Однако доступная в то время технология РИА не позволяла определять низкие концентрации св. Т с достаточной степенью точности.

В частности G. Hammond и соавт. [15] приводят результаты определения свободных стероидов (в % от общей фракции) с использованием комбинации УФ с диализом: у мужчин — эстрадиол 2,4, Т 1,97, прогестерон 2,76; у женщин в фолликулярной фазе эстрадиол 1,57, Т 0,9, прогестерон 2,85, в латентной фазе эстрадиол 1,52, Т 0,85, прогестерон 2,54.

Позже коммерческие диагностические компании разработали прямой безэкстракционный метод определения св. Т в сыворотке, который используется в ряде эндокринологических лабораторий, несмотря на обоснованные и аргументированные заявления о недопустимости его применения для оценки андрогенного статуса [25].

Долгое время метод равновесного диализа для определения св. Т и других стероидов рассматривался как "золотой стандарт". Однако с 2003 г. Европейский комитет по стандартизации диагностических систем и их компонентов принял решение о замене термина "золотой стандарт" определением "референсная измерительная процедура" (RMP). Для стероидных гормонов должна быть использована в качестве референсного метода TD-MS [31]. Принцип данного метода гарантирует точность, специфичность и снижение эффекта матрикса при количественном измерении Т или любого другого стероида. А для разделения комплекса об. Т/св. Т предложено использовать технологию УФ или равновесного диализа. Группа авторов, выполнив большое сравнительное исследование, рекомендовала использовать в качестве метода, разделяющего св. Т/об. Т, прямую, более простую технологию УФ вместо диализа с последующим количественным измерением концентрации св. Т референсным методом масс-спектрометрии [34]. При такой комбинации методов содержание св. Т в сыворотке мужчин составляло 1,8% от об. Т, а при использовании диализа 2,2%.

## Определение свободного тестостерона в слюне

Неудовлетворительные и зачастую неприемлемые результаты определения об. Т автоматизированными системами послужили для нас основанием поиска альтернативных технологий и прежде всего прямого и доступного метода определения св. Т, как наиболее адекватного маркера андрогенного статуса как у мужчин, так и у женщин.

Однако прямое определение св. Т в крови сопряжено с технологическими трудностями, поэтому мы обратились к альтернативной биологической жидкости — слюне, куда поступают только свободные формы стероидов, включая Т.

Слюна как биологическая жидкость привлекла внимание исследователей почти 50 лет назад, так как слюнные железы обладают особым свойством: в слюнный проток проникают соединения только с низкой молекулярной массой (< 400 Д), к которым относится и Т, не связанный с альбумином и специфическим глобулином. Концентрация жирорастворимых свободных стероидов, таких как Т, не зависит от скорости выделения слюны и соответствует уровню несвязанной формы стероида в сыворотке крови [35]. Если измерить адекватными методами концентрацию св. Т, который доступен тканям-мишеням и оказывает свое биологическое действие в этой форме, то его уровень в слюне мог бы стать идеальным маркером для определения андрогенного статуса как у мужчин, так и у женщин и детей, у которых уровень Т во много раз ниже.

Сбор слюны прост, не инвазивен и имеет большие преимущества перед традиционными методами определения стероидов в венозной крови, взятие которой требует квалифицированного персонала и само по себе является добавочным стрессорным фактором, способным исказить показатели гормонального статуса.

Необходимо отметить, что в процессе развития методов гормонального анализа неоднократно предпринимались попытки использования слюны в качестве биологической среды для диагностики гормональных нарушений. Однако РИА-методы, а в последующем и традиционные иммуноферментные методы не обеспечивали достаточной чувствительности, необходимой для определения низких концентраций свободных стероидов в слюне. Поэтому для анализа были необходимы большие объемы слюны (до 3 мл), после сбора слюны следовала процедура экстракции диэтиловым эфиром, который является огне- и взрывоопасным растворителем. В результате такую технологию было сложно адаптировать для рутинного использования в гормональных лабораториях для клинической диагностики.

Таблица 3

Характеристика исследуемых групп (медиана и 10/90-й процентиля)

| Группы мужчин           | n  | Возраст, годы | Об. Т, нмоль/л   | СССГ, нмоль/л     | Вычисленный св. Т, пмоль/л |
|-------------------------|----|---------------|------------------|-------------------|----------------------------|
| Здоровые                | 35 | 38 (25—52)    | 18,8 (12,4—26,1) | 36,1 (21—54)      | 374 (225—544)              |
| С андрогенным дефицитом | 30 | 35 (21—54)    | 6,7 (1,2—10,8)   | 33,0 (14,7—104,1) | 135 (9,3—215)              |
| p                       |    | 0,2242        | 0,0002           | 0,3958            | 0,0002                     |



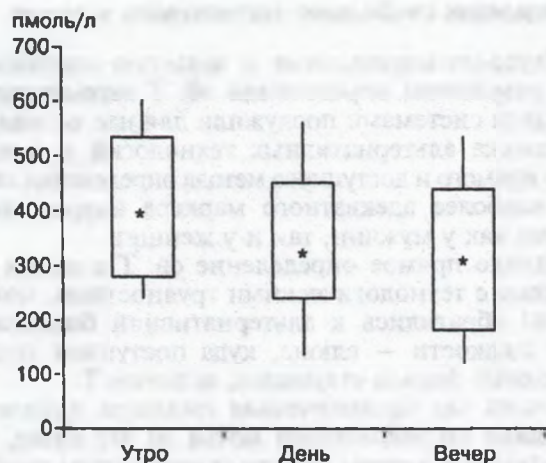


Рис. 3. Суточная динамика св. Т в слюне у здоровых мужчин.

\* — медиана, достоверность различий между утром и вечером  $p = 0,0012$ , между днем и вечером —  $p = 0,0006$ .

Диагностические наборы для прямого измерения свободных стероидов, в особенности в крови, пока не пригодны для диагностического исследования и могут использоваться лишь в научных целях [26, 33]. Как известно, группой A. Vermeulen [37] предложена формула для расчета концентрации св. Т на основе определения об. Т и СССГ в крови. В этом случае корректное определение концентрации св. Т в крови основано на четком знании истинной концентрации об. Т. Реально это непростая проблема, так как современные автоматизированные технологии для измерения об. Т дают совершенно разные результаты [12, 30, 33, 41]. Кроме того, требуется также оптимальный метод для определения СССГ, что значительно повышает стоимость вычисления концентрации св. Т.

Лишь появление современной технологии иммуноанализа, основанной на усиленной хемотропности [4], сочетающей ультрачувствительность и высокую специфичность, сделало возможным определение свободных, не связанных с белками, стероидных гормонов в очень малых объемах слюны прямым методом (без экстракции). Высокая аналитическая (6,2 пмоль/л) и функциональная (17,3 пмоль/л) чувствительность позволяет количественно определять очень низкие (2–3 пг в пробе) концентрации Т в слюне, что особенно важно для диагностики андрогенного статуса у женщин и детей.

В наших исследованиях [2, 13] показано, что концентрация св. Т в слюне хорошо коррелирует и

отражает концентрацию несвязанного Т в крови и является дополнительным существенным диагностическим критерием для определения андрогенного статуса мужчин. Были обследованы 35 здоровых мужчин в возрасте 21 года–57 лет и 30 мужчин с различными формами андрогенной недостаточности в возрасте 22 года–68 лет. Один пациент транссексуал-женщина (женщина → мужчина) — сбор слюны осуществлялся утром до и после внутримышечного введения сустанона.

### Процедура сбора слюны

Чтобы исследовать колебания концентрации Т, 3 порции слюны собирали в течение 1 ч трижды в день. Порции слюны собирали по следующей схеме: образец 1 — в 8 ч 30 мин; образец 2 — в 9 ч; образец 3 — в 9 ч 30 мин; образец 4 — в 15 ч 30 мин; образец 5 — в 16 ч; образец 6 — в 16 ч 30 мин; образец 7 — в 22 ч; образец 8 — в 22 ч 30 мин; образец 9 — в 23 ч.

Наш опыт показал, что правильный сбор слюны — ключевой момент в достижении точных и воспроизводимых результатов измерения св. Т. Для этого мы разработали детальную процедуру сбора слюны.

Образцы слюны необходимо собирать в специальные контейнеры (SaliCaps®, IBL) с трубкой, изготовленные из материала, который не сорбирует стероиды. Слюна должна быть собрана не менее чем через 30 мин после еды, питья, чистки зубов или жевания жвачки. Требовалось примерно 2 мин, чтобы собрать необходимое количество слюны (0,6–0,8 мл). Образцы с небольшим окрашиванием из-за контаминации кровью необходимо исключить. Все образцы были помечены специальным маркером (имя пациента, дата, время). Собранная слюна могла храниться до 5 дней при 20°C, 10 дней при 2–8°C и 6 мес и более при –20°C. Св. Т измеряли в 50 мкл слюны в дубликатах.

Ниже приведены некоторые приемы для быстрого и простого сбора слюны:

- При сборе слюны не рекомендуется делать перерыв и удалять трубочку изо рта и/или из пробирки.

- Сбор слюны становится легче, если вы слегка сжимаете зубами верхний конец трубочки.

- Рекомендуется собирать слюну перед зеркалом, чтобы контролировать процесс наполнения пробирки.

Параллельно проводили определение содержания об. Т и СССГ в сыворотке крови.

Таблица 4

Суточная динамика св. Т в слюне (в пмоль/л) у здоровых мужчин и мужчин с андрогенным дефицитом (медиана и 10–90-й процентиля)

| Группы мужчин           | Время сбора слюны, ч |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|-------------------------|----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                         | 8.30                 | 9.00             | 9.30             | 15.00            | 15.30            | 16.00            | 22.00            | 22.30            | 23.00            |
| Здоровые                | 371<br>(260–562)     | 364<br>(277–531) | 374<br>(263–541) | 322<br>(225–502) | 329<br>(208–440) | 288<br>(225–440) | 212<br>(146–423) | 295<br>(222–430) | 343<br>(164–475) |
| С андрогенным дефицитом | 205<br>(76–250)      | 209<br>(36–267)  | 218<br>(52–302)  | 201<br>(21–319)  | 240<br>(35–416)  | 169<br>(51–347)  | 131<br>(45–364)  | 157<br>(66–305)  | 145<br>(42–316)  |
| <i>p</i>                | 0,0001               | 0,0001           | 0,0001           | 0,0147           | 0,0926           | 0,0037           | 0,0083           | 0,0019           | 0,0056           |



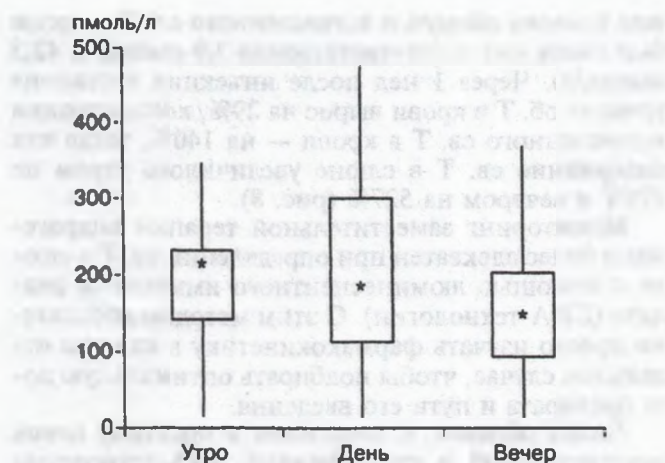


Рис. 4. Суточная динамика св. Т в слюне больных мужчин с андрогенным дефицитом.

\* — медиана, достоверность различий между утром и вечером  $p = 0,583$ , между днем и вечером  $p = 0,0006$ .

Определение св. Т проводили люминесцентным LIA-методом (фирма "IBL-Гамбург", Германия), основанном на принципе конкурентного связывания. Регистрацию люминесцентного сигнала осуществляли на мультианализаторе Victor (фирма "Wallac", Финляндия). Определение об. Т в образцах крови проводили методом усиленной хемилюминесценции с помощью автоматизированного анализатора Vitros Eci ("Ortho-Clinical Diagnostics", "J&J", Великобритания) как наиболее адекватного метода [12].

Определение содержания глобулина, связывающего половые стероиды (СССГ), проводили методом отсроченной по времени флуоресценции с помощью автоматизированной системы Autodelfia (фирма "Wallac", Финляндия). Вычисление концентрации св. Т в крови осуществляли с помощью математической формулы, использующей показатели в крови об. Т и СССР и описанной в работе A. Vermeulen [37] (калькулятор расчетного св. Т в Интернете <http://www.issam.ch/freetesto.htm>).

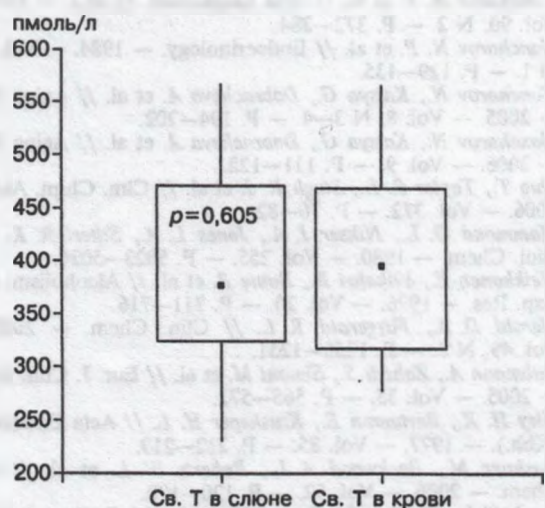


Рис. 5. Сравнение показателей расчетного св. Т в крови и св. Т в слюне в утренние часы у здоровых мужчин.

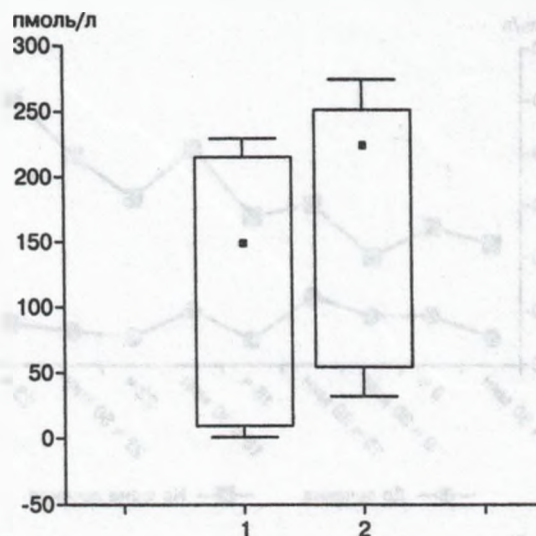


Рис. 6. Сравнение показателей расчетного св. Т в крови (1) и св. Т в слюне (2) в утренние часы у пациентов с андрогенным дефицитом.

**Статистическая обработка результатов.** Полученные данные были обработаны с помощью программы Statistica 6 Windows, StatSoft, Inc. Результаты представлены в виде медианы и 10/90-го процентилей. Для выявления достоверности различий между сравниваемыми параметрами был использован тест Манна—Уитни. Для оценки связи между различными показателями применяли ранговый тест Спирмена и линейный регрессионный анализ. При  $p < 0,05$  различия считали статистически достоверными.

Концентрация об. Т, уровень СССР, вычисленный св. Т в крови и средний возраст здоровых мужчин представлены в табл. 3.

Обнаружено, что сопоставимые по возрасту мужчины и мужчины с андрогенным дефицитом имели сравнимый уровень СССР (медиана соответственно 36,1 и 33,0 нмоль/л). Однако уровень об. Т был значительно выше в группе здоровых

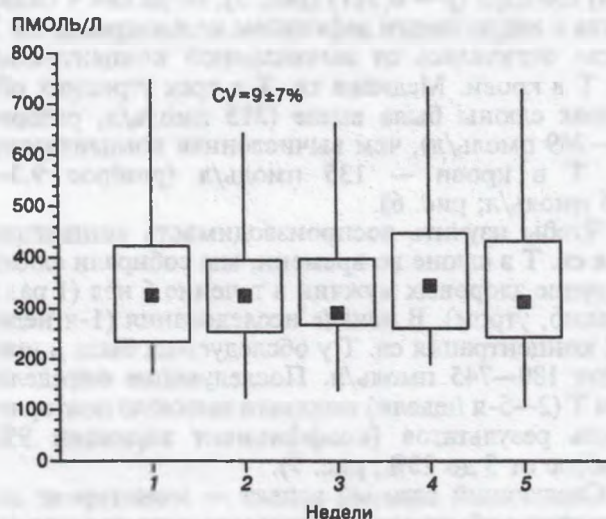


Рис. 7. Воспроизводимость концентрации св. Т в слюне в группе здоровых мужчин в течение 5 нед (сбор образцов слюны 1 раз каждую неделю).



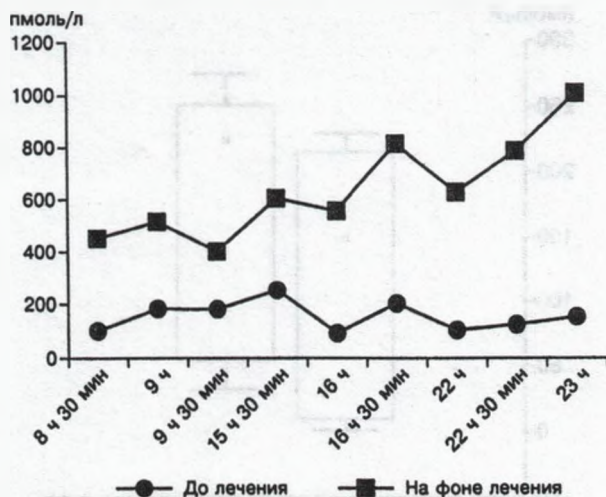


Рис. 8. Динамика св. Т в слюне у транссексуала (женщина → мужчина).

мужчин (18,8 и 6,7 нмоль/л соответственно). Концентрация вычисленного св. Т в крови у здоровых мужчин также была в 3 раза выше, чем у пациентов с андрогенным дефицитом (374 и 135 пмоль/л соответственно).

Средняя концентрация Т в слюне у здоровых мужчин (по 3 утренних образца от каждого, в 8 ч 30 мин–9 ч 30 мин) составляла 380 (270–544) пмоль/л, средняя концентрация днем и вечером — соответственно  $80 \pm 15$  и  $71 \pm 21\%$  от утренней концентрации (рис. 3, табл. 4).

В отличие от здоровых мужчин суточная динамика св. Т в слюне у больных с андрогенным дефицитом выражена менее заметно. Концентрации св. Т утром и днем практически не различались, статистически достоверное различие было обнаружено только вечером —  $68 \pm 29\%$  от утреннего уровня (рис. 4, см. табл. 4).

Концентрация св. Т в слюне и расчетная концентрация св. Т в крови у здоровых мужчин практически не различались: 380 (270–544) и 374 (225–544) пмоль/л ( $p = 0,111$ ) (рис. 5), тогда как у пациентов с андрогенным дефицитом концентрация св. Т часто отличалась от вычисленной концентрации св. Т в крови. Медиана св. Т в трех утренних образцах слюны была выше (215 пмоль/л, разброс 55–249 пмоль/л), чем вычисленная концентрация св. Т в крови — 135 пмоль/л (разброс 9,3–215 пмоль/л; рис. 6).

Чтобы изучить воспроизводимость концентрации св. Т в слюне во времени, мы собирали слюну в группе здоровых мужчин в течение 5 нед (1 раз в неделю, утром). В начале исследования (1-я неделя) концентрация св. Т у обследуемых была в пределах 180–745 пмоль/л. Последующие определения Т (2–5-я недели) показали высокую повторяемость результатов (коэффициент вариации 9%, разброс от 5 до 23%; рис. 7).

Следующий важный аспект — мониторинг заместительной терапии андрогенами по уровню св. Т в слюне. Мы проводили мониторинг определения св. Т в слюне у транссексуала (женщина → мужчина) после лечения сустанонам. До лече-

ния уровень общего и вычисленного св. Т в крови был очень низок (соответственно 3,9 нмоль/ и 42,3 пмоль/л). Через 1 нед после инъекции сустанона уровень об. Т в крови вырос на 29%, концентрация вычисленного св. Т в крови — на 140%, тогда как содержание св. Т в слюне увеличилось утром на 275% и вечером на 527% (рис. 8).

Мониторинг заместительной терапии андрогенами более адекватен при определении св. Т в слюне с помощью люминесцентного иммунного анализа (ЛИА-технологии). С этим методом достаточно просто изучать фармакокинетику в каждом отдельном случае, чтобы подбирать оптимальную дозу препарата и пути его введения.

Таким образом, с введением в практику очень чувствительной и специфичной ЛИА-технологии концентрация Т в слюне может быть широко использована как объективный и адекватный гормональный критерий в диагностике различных форм гипогонадизма у мужчин, а его определение ЛИА-методом может служить методом выбора для целого ряда научных исследований, мониторинга и лечения гонадальных дисфункций, включая изучение фармакокинетики производных Т при заместительной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Гончаров Н. П. и др. // Вестн. АМН СССР. — 1987. — № 10. — С. 88–94.
- Гончаров Н. П., Кацяя Г. В., Добрачева А. Д. и др. // Пробл. эндокринол. — 2007. — № 3. — С. 30–35.
- Кацяя Г. В. // Бюл. Экспер. биол. — 1984. — Т. 97, № 3. — С. 285–287.
- Aldrecht S., Zimmermann T., Brandl H. et al. // J. Lab. Med. — 1997. — Vol. 21. — P. 191–204.
- Carruthers M., Trinick T. R., Wheeler M. J. // Aging Male. — 2007. — Vol. 10, N 3. — P. 165–172.
- Choi H. H., Gray P. B., Storer T. W. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2005. — Vol. 90. — P. 1531–1541.
- Daly W., Seegers C. A., Rubin D. A. et al. // Eur. J. Appl. Physiol. — 2005. — Vol. 93. — P. 375–380.
- DPC Technica Services Department. — Immulite/immulite, 1000 Total Testosterone — Manufactures Instruction. PILK-TW-7, 2-4-2005, Los Angeles, 2005.
- Ekins R. // Clin. Chem. — 1992. — Vol. 38, N 7. — P. 1289–1293.
- Goncharov N. P. et al. // Acta Endocrinol. (Kbh.). — 1979. — Vol. 90, N 2. — P. 372–384.
- Goncharov N. P. et al. // Endocrinology. — 1984. — Vol. 115, N 1. — P. 129–135.
- Goncharov N., Katsya G., Dobracheva A. et al. // Aging Male. — 2005. — Vol. 8, N 3–4. — P. 194–202.
- Goncharov N., Katsya G., Dobracheva A. et al. // Aging Male. — 2006. — Vol. 9. — P. 111–122.
- Guo T., Taylor R. L., Singh R. J. et al. // Clin. Chim. Acta. — 2006. — Vol. 372. — P. 76–82.
- Hammond G. L., Nikser J. A., Jones L. A., Sitteri R. K. // J. Biol. Chem. — 1980. — Vol. 255. — P. 5023–5026.
- Heikkinen E., Viikahri R., Roine R. et al. // Alcoholism. Clin. Exp. Res. — 1996. — Vol. 20. — P. 711–716.
- Herold D. A., Fitzgerald R. L. // Clin. Chem. — 2003. — Vol. 49, N 8. — P. 1250–1251.
- Jeidmann A., Zahedi S., Simoni M. et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 2005. — Vol. 35. — P. 565–572.
- Kley H. K., Bartmann E., Kruskeper H. L. // Acta Endocrinol. (Kbh.). — 1977. — Vol. 85. — P. 212–219.
- Kushner M., Rockwood A. L., Roberts W. L. et al. // Clin. Chem. — 2006. — Vol. 52. — P. 120–128.
- Lughetti L., Prediezi B., Ferrari M. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metabol. — 2000. — Vol. 13. — P. 709–715.
- Matsumoto A. M., Bremner W. J. // J. Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 89. — P. 520–524.



23. Obminski Z. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 1998. — Vol. 106. — P. 85–88.
24. Rittmaster R. S., Arab D. M., Lehman L. // Fertil. and Steril. — 1996. — Vol. 65. — P. 962–965.
25. Rosner W. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82. — P. 2014–2015.
26. Rosner W. // J. Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 86, N 6. — P. 2903–2905.
27. Rosner W., Auchus R., Azziz R. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2007. — Vol. 92. — P. 405–413.
28. Sarkova T., Eriksson C. J. // Alcoholism: Clin. Exp. Res. — 2003. — Vol. 27, N 4. — P. 682–685.
29. Schurmeyer T., Nieschlag E. // Ninth Tenovus Workshop-Immunoassays of Steroids in Saliva. — Cardiff, 1982. — P. 202–209.
30. Sikaris K., McLachlan R. I., Kazlauskas R. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2005. — Vol. 90, N 11. — P. 5928–5936.
31. Stockl D., Franzini C., Kratochvila J. et al. // Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. — 1996. — Vol. 34. — P. 319–337.
32. Svaritberg J., Jorde R., Sundsfjord J. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2003. — Vol. 88. — P. 3099–3104.
33. Taieb J., Mathian B., Millot F. et al. // Clin. Chem. — 2003. — Vol. 49. — P. 1371–1385.
34. Van Uytanghe K., Stockl D., Kaufman J. M. et al. // Clin. Chem. — 2004. — Vol. 50. — P. 2101–2110.
35. Vermeulen A., Kaufman J. M. // Horm. Res. — 1995. — Vol. 43, N 1–3. — P. 25–28.
36. Vermeulen A., Kaufman J. M., Giagulli V. A. // J. Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 81. — P. 1821–1826.
37. Vermeulen A., Verdonc K. L., Kaufman J. M. // J. Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 84. — P. 3666–3672.
38. Vermeulen A., Kaufman J. M. // Aging Male. — 2002. — Vol. 5. — P. 170–176.
39. Waggoner W., Boots L. R., Azziz R. // Gynecol. Endocrinol. — 1999. — Vol. 13, N 6. — P. 394–400.
40. Wall J. R., Jarrett R. J., Zimmet P. Z. et al. // Lancet. — 1973. — Vol. 1. — P. 967–968.
41. Wang C., Catlin D. H., Demers L. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 89. — P. 534–543.
42. Wheeler M. J. // CPD Clin. Biochem. — 2003. — Vol. 5. — P. 86–90.
43. Zhan Sh. // Curr. Pharm. Analys. — 2005. — Vol. 1. — P. 3–14.

Поступила 21.03.08

## ◆ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.441-006.6-07-08

### ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

#### Клинические рекомендации согласительной комиссии

Состав согласительной комиссии

|                                                                       |                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва                                | В. Ж. Бржезовский, Т. И. Зайцева, Т. Т. Кондратьева, М. А. Кропотов, Е. Г. Матякин, А. И. Павловская, А. И. Пачес, В. Г. Поляков, С. Субраманиан, Р. В. Шишков, В. Н. Шолохов |
| ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, Москва                                      | А. Ю. Абросимов, Д. Г. Бельцевич, В. Э. Ванушко, И. И. Дедов, Н. С. Кузнецов, Н. В. Мазурина, Г. А. Мельниченко, Н. М. Платонова, В. Н. Сморок, Е. А. Трошина, В. В. Фадеев   |
| ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий                          | В. О. Ольшанский, И. В. Решетов                                                                                                                                               |
| ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск                                                 | П. И. Гарбузов, Б. Я. Дроздовский, А. А. Ильин, В. С. Паршин, А. А. Родичев, П. О. Румянцев, А. Ф. Цыб                                                                        |
| НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН                                             | Е. Л. Чойнзонов                                                                                                                                                               |
| ФГУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург | А. С. Барчук, Л. М. Берштейн, Р. И. Вагнер, Е. В. Левченко, А. Е. Михнин                                                                                                      |
| Ростовский НИИ онкологии Минздравсоцразвития РФ                       | П. В. Светицкий                                                                                                                                                               |
| ОКД № 1 Москвы                                                        | Л. Г. Кожанов, М. А. Сдвижков, М. Р. Финкельштерн                                                                                                                             |
| Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН                       | И. В. Вихлянов                                                                                                                                                                |



|                                                       |                                                |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| ФХК ММА им. И. М. Сеченова                            | Л. И. Ипполитов, С. С. Харнас, К. Е. Чилингари |
| ФГУ НМЦХ им. Н. И. Пирогова Росмед-технологий, Москва | П. С. Ветшев, В. А. Животов, А. А. Знаменский  |
| СПб КОД                                               | С. В. Рачинский                                |
| РМАПО, Москва                                         | В. О. Бондаренко, Т. И. Дэпюи                  |
| СПбГПМА                                               | А. Ф. Романчишен                               |
| СПбГМУ им. И. П. Павлова                              | Е. Н. Гринева                                  |
| СПб Северо-западный медицинский центр МАПО            | А. Н. Бубнов, И. В. Слепцов                    |
| Ленинградский ООД                                     | А. В. Карпенко                                 |
| ГОУ ВПО Челябинская ГМА Росздрава                     | В. А. Привалов, С. В. Яйцев                    |
| Самарский ООД                                         | В. И. Письменный                               |
| Свердловский ООД                                      | Г. А. Гинзбург                                 |
| Ярославский онкологический центр                      | А. Л. Ключихин                                 |
| Новокузнецкий ГОД                                     | И. Ю. Пеганов                                  |
| ГОУ ВПО Смоленская ГМА Росздрава                      | А. Н. Барсуков                                 |

## 1. Введение

### 1.1. Цель и статус рекомендаций

Данные рекомендации представляют собой документ, объединяющий мнения членов согласительной комиссии по ключевым и наиболее спорным проблемам диагностики и лечения дифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ), которые сложились в отечественной клинической практике. Эти рекомендации не являются официальным документом, утвержденным теми или иными структурами системы здравоохранения и носят рекомендательный характер. Согласительная комиссия представляет собой инициативную группу специалистов, работающих в разных лечебных и научно-исследовательских учреждениях, а сами рекомендации — документом, созданным в ходе многочисленных дискуссий, проходивших на заседаниях, и в процессе подготовки итогового текста по электронной почте. Основными предпосылками к созданию данных клинических рекомендаций явились:

- отсутствие единых подходов к диагностике и лечению больных дифференцированным РЩЖ;
- необходимость адаптации ряда международных клинических рекомендаций, вышедших в последние годы, положения которых существенно отличаются от реальной клинической практики, сложившейся в РФ;
- необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов с дифференцированным РЩЖ, что отражено составом согласительной комиссии (онкологи, хирурги, радиологи, эндокринологи, патоморфологи).

Мнения отдельных членов комиссии могут несколько отличаться от приведенных положений, поскольку в случае значительных расхождений текст рекомендаций будет отражать точку зрения доминирующего большинства. В случае разделения мнений будет указана доля экспертов, поддерживающих то или иное положение рекомендаций.

### 1.2. Ограничения рекомендаций

Представленные рекомендации не претендуют на систематическое изложение всех аспектов диагностики и лечения дифференцированного РЩЖ, не призваны заменить руководства и учебные пособия по этому вопросу и носят рекомендательный характер. Они отражают согласительное мнение лишь по наиболее спорным вопросам. В реальной клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, в связи с чем окончательное решение в отношении конкретного пациента и ответственность за его лечение возлагаются на лечащего врача.

## Диагностика

### 2.1. Первичная диагностика

Диагностика РЩЖ подразумевает комплекс методов физикального и инструментального обследования. Подавляющее большинство наблюдений РЩЖ выявляется при обследовании пациентов по поводу узлового эутиреоидного зоба. Несмотря на высокую разрешающую способность, УЗИ не следует использовать в качестве скрининга для выяв-



ления РЩЖ, за исключением отдельных групп больных (см. ниже), в связи с низкой эффективностью как с клинических, так и с финансовых позиций, связанных с верификацией большого числа наблюдений узлового коллоидного зоба, который, как правило, не имеет патологического значения и не требует хирургического лечения.

## 2.2. УЗИ щитовидной железы

Показания к применению:

- пациенты с пальпируемыми узлами и/или увеличением ЩЖ;
- пациенты с семейным анамнезом РЩЖ;
- пациенты с синдромами множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН 2);
- пациенты с облучением головы и шеи в анамнезе;
- пациенты с увеличенными лимфоузлами шеи;
- пациенты с неопределенными симптомами (дисфония, дисфагия, цервикальная боль, постоянный кашель) при отсутствии доказанных заболеваний верхних отделов дыхательного и пищеварительного тракта.

## 2.3. Тонкоигольная аспирационная биопсия

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ЩЖ с последующим цитологическим изучением материала является основным методом морфологической диагностики при узловом зобе. Показаниями для ТАБ являются:

- пальпируемые узловые образования ЩЖ размером 1 см и более;
- узловые образования ЩЖ размером 1 см и более, случайно выявленные при УЗИ;
- образования ЩЖ менее 1 см, пальпируемые или выявленные случайно при УЗИ, при наличии характерных для РЩЖ ультразвуковых признаков;
- все образования ЩЖ при наличии анамнестических, клинических или лабораторных данных о высокой вероятности наличия РЩЖ.

## 2.4. Сцинтиграфия ЩЖ с изотопами йода

Сцинтиграфия ЩЖ и всего тела с изотопами йода ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ) является методом топической и радиологической диагностики метастазов дифференцированного РЩЖ и остаточной ткани ЩЖ после проведенной тиреоидэктомии.

## 2.5. Другие методы

В рамках обследования пациента с узловым зобом и РЩЖ обязательна оценка функции ЩЖ (определение уровня тиреотропного гормона — ТТГ). Другие методы (рентгенография, КТ — компьютерная томография, магнитно-резонансная томография — МРТ, позитронная эмиссионная томография — ПЭТ) могут использоваться для уточнения степени местного распространения опухоли и топической диагностики метастазов по индивидуальным показаниям.

## 3. Лечение

Лечение и наблюдение пациентов с дифференцированным РЩЖ должны проводиться в специализированных медицинских учреждениях, обладающих полноценным арсеналом средств диагностики и высококвалифицированного лечения дифференцированного РЩЖ (онкологические стационары и отделения, отделения хирургии эндокринных органов).

### 3.1. Хирургическое лечение

#### 3.1.1. Объем хирургического вмешательства

Стандартной операцией при дифференцированном РЩЖ является экстрафасциальная тиреоидэктомия. Экстрафасциальная тиреоидэктомия снижает риск летальности и персистенции заболевания и сопряжена с минимальным риском осложнений в руках опытного хирурга.

Ситуация, когда может быть выполнена экстрафасциальная гемитиреоидэктомия — солитарная опухоль до 2 см (T1), при отсутствии достоверных до- и интраоперационных данных о поражении регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов.

Помимо операционных рисков и возможных осложнений, пациент, которому предлагается экстрафасциальная гемитиреоидэктомия, должен быть предупрежден о том, что оставшаяся доля ЩЖ будет служить препятствием для возможного проведения послеоперационной терапии радиоактивным йодом и последующего наблюдения с использованием самого высокочувствительного маркера персистенции заболевания — тиреоглобулина (ТГ).

#### 3.1.2. Хирургическое вмешательство на лимфоузлах шеи

Удаление лимфатических узлов центральной зоны (VI уровень) должно быть выполнено во всех наблюдениях, где есть дооперационное подозрение на наличие метастазов этой зоны или метастазы подтверждены интраоперационно. Преимущества профилактического удаления этих лимфоузлов спорны; пока нет убедительных доказательств, что эта процедура достоверно снижает летальность и вероятность персистенции РЩЖ. Тем не менее удаление лимфоузлов центральной зоны позволяет четко определить стадию распространения процесса, исключает необходимость хирургических манипуляций при повторных операциях в связи с метастатическим поражением этих лимфоузлов, что влечет за собой более высокую частоту операционных осложнений.

Учитывая высокую частоту (25—30%) метастатического поражения не измененных, по данным дооперационного обследования, лимфоузлов центральной зоны, подавляющее большинство экспертов согласительной комиссии рекомендуют их превентивное удаление, дополняющее вмешательство на ЩЖ. Вмешательство на лимфатическом коллекторе II—V уровня шеи показано при доказанном их метастатическом поражении.



### 3.2. Послеоперационное определение стадии процесса

Послеоперационное определение стадии процесса необходимо для оценки индивидуального прогноза и выбора протокола дальнейшего ведения пациента.

1. Группа низкого риска — солитарная опухоль T1 (менее 2 см) N0M0 без признаков экстра tireоидного распространения.

2. Группа среднего риска — T2N0M0 или первично-множественный T1N0M0.

3. Группа высокого риска — любой T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> или любой T, N1 или M1, пациенты с персистенцией РЩЖ, больные после паллиативных операций.

### 3.3. Терапия радиоактивным йодом

Удаление остаточной тиреоидной ткани при помощи <sup>131</sup>I в дальнейшем облегчает раннее выявление прогрессирования заболевания при помощи сывороточного ТГ и сцинтиграфии всего тела. Терапия <sup>131</sup>I позволяет уничтожить микроскопические остатки опухоли, оказывая положительное влияние на прогноз. Применение высоких активностей <sup>131</sup>I позволяет на 2—5-е сутки после процедуры выполнять сцинтиграфию всего тела и выявлять ранее не диагностированные метастазы.

Показания для проведения терапии <sup>131</sup>I складываются из послеоперационного определения стадии процесса:

— группа низкого риска — послеоперационная терапия <sup>131</sup>I не показана. Не установлено преимуществ в отношении частоты рецидива и летальности;

— группа среднего риска — показания определяются индивидуально. Нет однозначного мнения, должна ли терапия <sup>131</sup>I применяться у всех пациентов или только у тех, где есть сомнения в полном хирургическом удалении ЩЖ. Нет однозначного мнения об оптимальных лечебных активностях <sup>131</sup>I и преимущественном методе стимуляции захвата (эндогенном или с помощью рекомбинантного ТТГ);

— группа высокого риска — послеоперационная терапия <sup>131</sup>I показана всем больным, так как достоверно уменьшает вероятность прогрессирования опухоли и увеличивает выживаемость.

### 3.4. Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов направлена на коррекцию послеоперационного гипотиреоза и подавление ТТГ-зависимого роста резидуальных опухолевых клеток. Препаратом выбора является левотироксин (L-T<sub>4</sub>); применение лиотиронина (L-T<sub>3</sub>) ограничено отдельными случаями и короткими курсами подготовки больного к сцинтиграфии с <sup>131</sup>I. Для большинства пациентов показано достижение супрессии уровня ТТГ (целевое значение ТТГ ≤ 0,1 мЕд/л).

Назначение L-T<sub>4</sub> в виде заместительной терапии (целевое назначение ТТГ 0,5—1 мЕд/л) может ограничиваться следующими ситуациями:

— группа низкого и среднего риска при подтвержденной стойкой ремиссии (клиническом излечении);

— пожилые пациенты, больные с сопутствующей кардиальной патологией, даже при наличии признаков персистенции заболевания;

— больные группы высокого риска при подтвержденной стойкой ремиссии после 3—5 лет супрессивной терапии.

## 4. Послеоперационное ведение пациентов

Наблюдение должно проводиться в течение всей жизни пациента в специализированном медицинском учреждении. Обязательной является постановка больного на онкологический учет.

### 4.1. Определение тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину

Основным методом динамического наблюдения является определение ТГ — специфического высокочувствительного маркера клеток ЩЖ, клеток папиллярного и фолликулярного РЩЖ. Его необходимо осуществлять с помощью чувствительного иммунорадиометрического анализа (функциональная чувствительность не менее 1 нг/мл).

ТГ может обнаруживаться в крови пациентов после первичного лечения в течение нескольких месяцев, поэтому его определение целесообразно выполнять не ранее чем через 3 мес после операции. Любой определяемый уровень ТГ является показанием к дальнейшим диагностическим мероприятиям.

Присутствие в крови антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) может вызывать ложноотрицательные результаты в измерении ТГ. АТ-ТГ могут снижаться и исчезать у больных с полной ремиссией заболевания в течение 2—3 лет после тиреоидэктомии. Появление циркулирующих АТ-ТГ может рассматриваться как показатель опухолевой персистенции.

Стойкой ремиссией (клиническим излечением) считается состояние больного из группы низкого и среднего риска с неопределяемым уровнем ТГ и АТ-ТГ на фоне стимуляции уровня ТТГ. Больные из группы высокого риска с неопределяемым стимулированным уровнем ТГ и АТ-ТГ в течение 3—5 лет должны быть переквалифицированы в группу низкого риска.

### 4.2. Диагностическое <sup>131</sup>I-, <sup>123</sup>I-сканирование всего тела

Показано больным с определяемыми уровнями сывороточного ТГ после стимуляции уровня ТТГ. Также сцинтиграфия всего тела проводится на 3—5-й день после введения лечебной активности <sup>131</sup>I.

### 4.3. Дистанционная лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия в комплексном лечении дифференцированного РЩЖ должна проводиться по строгим показаниям. Дистанционная лучевая терапия применяется при отсутствии нако-



пления опухолевой тканью или метастазами <sup>131</sup>I. Показания:

— у пациентов с остаточной опухолевой тканью ЩЖ (паллиативная операция с удалением основного массива опухоли);

— при местнораспространенных опухолях, когда имела место опухолевая инвазия в соседние органы и ткани;

— у пациентов с нерезектабельными отдаленными метастазами (кости, головной мозг).

Однозначного мнения о целесообразности применения дистанционной лучевой терапии

при дифференцированном РЩЖ на сегодняшний день нет. Большинство экспертов согласительной комиссии склоняется к ограничению ее применения.

#### 4.4. Другие методы

КТ, МРТ, ПЭТ и сцинтиграфия костей проводятся только по медицинским показаниям, но не являются обязательным компонентом диагностического поиска дифференцированного РЩЖ.

Поступила 27.12.07

## ◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 615.272.4.03:616.379-008.64].015.4.076.9

И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко

### АНТИОКСИДАНТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Росздрава

*Изучено влияние оригинальных отечественных антиоксидантов — производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) на расстройства метаболизма, условнорефлекторного обучения и мотивированного поведения крыс при аллоксановом диабете. Установлено, что 7-дневное применение изученных лекарственных средств нормализует поведение больных животных в "открытом поле" и существенно повышает качество формирования условного рефлекса активного избегания. Производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты не уступают α-липоевой кислоте по эффективности экспериментальной терапии расстройств поведения и условнорефлекторного обучения при аллоксановом диабете. Психотропные эффекты изученных антиоксидантов не зависят от их влияния на уровень липопероксидов в крови больных крыс. Только эмоксипин и мексидол оказывают одновременное корригирующее влияние на изученные проявления церебральной дисфункции, гипергликемию и дислипидемию. Мексидол характеризуется наилучшим сочетанием позитивных метаболических и психотропных эффектов при экспериментальном сахарном диабете.*

**Ключевые слова:** аллоксановый диабет, нарушение поведения, условнорефлекторное обучение, метаболические расстройства, антиоксиданты.

*The effect of original antioxidants - the derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acid (emoxypin, reamberin, and mexidol) made in Russia on metabolic disturbances, conditioned training, and motivated behavior was studied in rats with alloxan diabetes. Seven-day use of the test drugs was ascertained to normalize ill animals' behavior in the open field and to substantially upgrade the quality of the formed conditioned reflex of active avoidance. The derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acid are as effective as α-lipoic acid for experimental therapy of behavioral disorders and for conditioned training in alloxan diabetes. The psychotropic effects of the test antioxidants do not depend on their action on the blood levels of lipid peroxides in ill rats. Only emoxypin and mexidol have a concomitant modulating effect on the study manifestations of cerebral dysfunction, hyperglycemia, and dyslipidemia. Mexidol shows the best combination of positive metabolic and psychotropic effects in experimental diabetes mellitus.*

**Key words:** alloxan diabetes, behavioral disorders, conditioned training, metabolic disturbances, antioxidants.

Гипергликемия при сахарном диабете (СД) является важным фактором индукции оксидантного стресса (ОС), играющего существенную роль в развитии многочисленных осложнений СД [1, 25]. Данная закономерность особенно заметна в отношении диабетических нейропатий (ДН), нередко прогрессирующих по ОС-зависимому механизму при вполне удовлетворительной компенсации СД [25]. Считается, что достижение устойчивой компенсации углеводного обмена является необходимым [12], но недостаточным условием [1, 25] эффективной профилактики и терапии нейропатических осложнений СД. Это связано с особой чувствительностью нервной ткани к ОС [3] и СД-ассоциированным угнетением антиоксидантной защиты (АОЗ) [1, 6], которые способствуют окси-

дантному повреждению нейронов даже в ответ на кратковременные эпизоды постпрандиальной гипергликемии [25]. Данное обстоятельство свидетельствует о необходимости совершенствования алгоритмов комплексного лечения ДН [7, 11, 24] за счет целенаправленной коррекции ОС-индуцированного перекисного окисления липидов (ПОЛ), продукты которого являются важным фактором поражения нервной ткани при СД [1, 16]. Медико-социальная значимость данного направления иллюстрируется интенсивным изучением антинейропатического действия α-липоевой кислоты (α-ЛК), препараты которой обладают доказанной клинической эффективностью [21, 23] и включены в российский федеральный стандарт терапии ДН [12].



Редукция симптоматики ДН под действием  $\alpha$ -ЛК сопровождается нормализацией АОЗ и снижением интенсивности ПОЛ [22]. Аналогичное действие оказывают оригинальные отечественные антиоксиданты — производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол). Использование этих лекарственных средств в терапии нейропатических осложнений СД ограничивает ПОЛ, снижает выраженность симптомов периферической ДН, уменьшает когнитивный дефицит, нормализует аффективный статус и улучшает качество жизни пациентов [7–9, 11].

Позитивное влияние отечественных производных 3-оксипиридина на когнитивные функции и эмоциональную сферу больных СД [11] позволяет рассматривать эти антиоксиданты как потенциально эффективные средства лечения диабетической энцефалопатии (ДЭ). Такая перспектива заслуживает особого внимания, поскольку прогрессирование этого синдрома связано с нарастающим ухудшением жизни и высоким риском развития деменции [15]. Представленная статья посвящена сравнительному анализу влияния эмоксипина, реамберина, мексидола и  $\alpha$ -ЛК на относительно мало изученные в эксперименте проявления ДЭ, представленные расстройствами формирования условных рефлексов и мотивированного поведения животных при аллоксановом диабете. Динамику этих проявлений центральной ДН под действием изученных антиоксидантов оценивали в сопоставлении со сдвигами показателей гликемии, липидемии и состояния системы ПОЛ—АОЗ.

## Материалы и методы

Исследование было проведено на 185 половозрелых беспородных крысах обоего пола, массой 140–160 г. Организация работы соответствовала международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [14]. СД моделировали путем внутрибрюшинного введения аллоксана тригидрата ("La Chema", Чехия) или аллоксана моногидрата ("ДИА<sup>ЭМ</sup>", Россия) в эквивалентных дозах (200 и 163 мг/кг соответственно). Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество 0,9% раствора NaCl.

Через 72 ч после индукции СД крыс, получавших инъекцию аллоксана, равномерно распределяли на подгруппы антиоксидантной терапии и контроля. Изученные антиоксиданты вводили внутрибрюшинно, 1 раз в сутки, на протяжении 7 дней. Каждый антиоксидант применяли в 3 дозах, экстраполированных из разовых дозировок терапевтического диапазона для человека с учетом различий в величинах относительной площади поверхности тела [4]. Во всех случаях минимальной дозой изучаемого диапазона являлась 1/2 расчетного эквивалента средней терапевтической дозы (ЭСТД). В качестве максимальной дозировки использовали удвоенный ЭСТД. Берлитион ( $\alpha$ -ЛК, "Berlin-Chemie", Германия) вводили в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Эмоксипин (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид, Московский эндокринный завод) использовали в дозах 6,25, 12,5 и 25 мг/кг. Мексидол

(2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат, ООО МЦ "Эллара", Москва) применяли в дозах 12,5, 25 и 30 мг/кг. Исследованные дозы 1,5% раствора реамберина (N-(1-дезоксид-Д-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат, "Полисан", Санкт-Петербург) составили 12,5, 25 и 50 мл/кг. Животные контрольных подгрупп получали соответствующие объемы 0,9% раствора NaCl. Всем крысам с экспериментальным СД проводили базисную инсулинотерапию начиная с 4-го дня после инъекции аллоксана. С этой целью животным 1 раз в сутки подкожно вводили 3 МЕ/кг инсулина аспарта двухфазного (Новомикс 30 Пенфилл, "Novo nordisk", Дания).

Через 7 дней с начала антиоксидантной терапии исследовали поведение животных в "открытом поле" [4] по показателям локомоции, исследовательско-ориентировочной активности, груминга и дефекации, считающейся вегетативным эквивалентом тревоги у крыс [2]. Примененный подход позволяет получить интегральную характеристику аффективного статуса грызунов, активность которых в "открытом поле" формируется как равнодействующая двух противоположных тенденций — страха незнакомого пространства и мотивации к его исследованию [2].

По завершении тестирования крыс в "открытом поле" оценивали их способность к выработке условного рефлекса активного избегания (УРАИ). В работе использовали вариант УРАИ, связанный с формированием навыка "избегания плаванием" за одну попытку [2]. О качестве формирования УРАИ судили по кратности снижения латентного периода избегания через 24 ч после обучающей попытки.

Сразу после окончания этиологического исследования животных наркотизировали диэтиловым эфиром, декапитировали, получали кровь и извлекали головной мозг для последующего патогистологического изучения. Уровень продуктов ПОЛ в сыворотке крови определяли спектрофотометрически, с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта [3, 4]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (ед. и. о.) —  $E_{232}/E_{220}$  (относительное содержание диеновых конъюгантов; ДК) и  $E_{278}/E_{220}$  (уровень кетодиенов и сопряженных триенов; КД и СТ). О состоянии антиокислительной защиты судили по содержанию  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТК) и церулоплазмина (ЦП) в сыворотке крови. Концентрацию  $\alpha$ -ТК определяли с использованием реактива Эммери—Энгель и поправкой на оптическое поглощение каротинов [19]. Уровень ЦП регистрировали модифицированным методом Ревина [13]. Выраженность расстройств углеводного обмена оценивали по показателям гликемии натощак. Одновременно в сыворотке крови регистрировали концентрацию фруктозамина (ФА), отражающего интенсивность неферментного гликозилирования белков плазмы крови [17]. О состоянии липидного обмена судили по общему содержанию холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, а также по показателям липопротеидного распределения ХС.



Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-13.0. Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). О достоверности межгрупповых различий судили по критериям Манна—Уитни, Вальда—Вольфовица и Колмогорова—Смирнова. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену ( $r_s$ ). Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что через 10 дней после введения аллоксана у крыс развивались выраженные расстройства поведения в "открытом поле". Это проявлялось заметным снижением показателей двигательной, ориентировочной и исследовательской активности у животных, получавших после индукции СД только инсулинотерапию (табл. 1). Одновременно наблюдалось нарастание параметров груминга и дефекации, отражающих развитие тревоги [2] при экспериментальном СД. Интенсивность анксио-

генной дефекации отрицательно коррелировала с ориентировочной ( $r_s = -0,501$ ;  $p = 0,007$ ) и исследовательской активностью ( $r_s = -0,425$ ;  $p = 0,022$ ) в объединенной выборке животных, получавших только инсулин после введения аллоксана. Это свидетельствует о том, что при аллоксановом диабете страх незнакомого пространства превалирует над мотивацией к его изучению. Нарушения поведения крыс в "открытом поле" сопровождалось существенным уменьшением показателя качества формирования УРАИ (см. табл. 1), что отражает наличие СД-ассоциированного когнитивного дефицита.

Полученные данные позволяют считать, что моделирование аллоксанового диабета у крыс приводит к развитию церебральной дисфункции, гомологичной ДЭ человека. Результаты патоморфологического исследования головного мозга животных иллюстрируют правомерность этого положения. Световая микроскопия церебральных срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, позволила выявить тяжелые дистрофические изменения нейронов, явления глиоза, сателлитоза и нейронофагии на фоне периваскулярного отека в мозге крыс с экспериментальным СД. Установленные патогистологические изменения на фоне выраженной ги-

Таблица 1

Влияние 7-дневного курса введения антиоксидантов на поведение в "открытом поле" и формирование УРАИ у крыс с экспериментальным СД ( $M \pm m$ )

| Группа                                    | Горизонтальная активность (смена квадратов) | Ориентировочная активность (вертикальные стойки) | Исследовательская активность (выглядывания через отверстия) | Груминг           | Дефекация         | УРАИ              |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Эмоксипин</b>                          |                                             |                                                  |                                                             |                   |                   |                   |
| Интakтный контроль ( $n = 10$ )           | 47,80 $\pm$ 1,64                            | 24,20 $\pm$ 1,69                                 | 23,00 $\pm$ 1,27                                            | 0,50 $\pm$ 0,17   | 0,30 $\pm$ 0,15   | 3,28 $\pm$ 0,56   |
| Аллоксановый диабет (контроль; $n = 11$ ) | 20,55 $\pm$ 1,07*                           | 14,00 $\pm$ 1,18*                                | 13,36 $\pm$ 1,12*                                           | 1,73 $\pm$ 0,27*  | 1,64 $\pm$ 0,31*  | 1,57 $\pm$ 0,10*  |
| 1/2 ЭСТД (6,25 мг/кг; $n = 12$ )          | 26,08 $\pm$ 2,59**                          | 17,00 $\pm$ 1,41                                 | 16,42 $\pm$ 1,68                                            | 0,50 $\pm$ 0,15** | 0,42 $\pm$ 0,19** | 3,11 $\pm$ 0,30** |
| 1 ЭСТД (12,5 мг/кг; $n = 10$ )            | 26,00 $\pm$ 1,45**                          | 17,10 $\pm$ 0,66                                 | 15,40 $\pm$ 0,97                                            | 0,60 $\pm$ 0,16** | 0,20 $\pm$ 0,13** | 2,81 $\pm$ 0,38** |
| 2 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 12$ )              | 28,33 $\pm$ 1,44**                          | 18,33 $\pm$ 0,92**                               | 17,92 $\pm$ 0,54**                                          | 0,42 $\pm$ 0,15** | 0,25 $\pm$ 0,13** | 3,45 $\pm$ 0,42** |
| <b>Ремберин</b>                           |                                             |                                                  |                                                             |                   |                   |                   |
| Интakтный контроль ( $n = 10$ )           | 47,80 $\pm$ 3,01                            | 24,40 $\pm$ 1,19                                 | 22,30 $\pm$ 1,63                                            | 0,90 $\pm$ 0,28   | 0,80 $\pm$ 0,20   | 2,80 $\pm$ 0,34   |
| Аллоксановый диабет (контроль; $n = 12$ ) | 13,42 $\pm$ 1,53*                           | 6,75 $\pm$ 0,78*                                 | 5,17 $\pm$ 1,20*                                            | 1,42 $\pm$ 0,36*  | 2,33 $\pm$ 0,36*  | 1,49 $\pm$ 0,14*  |
| 1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; $n = 13$ )          | 21,69 $\pm$ 1,82**                          | 14,85 $\pm$ 1,57**                               | 13,77 $\pm$ 1,29**                                          | 1,00 $\pm$ 0,23** | 0,77 $\pm$ 0,20** | 1,78 $\pm$ 0,20   |
| 1 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 13$ )              | 21,54 $\pm$ 1,67**                          | 14,38 $\pm$ 1,19**                               | 14,15 $\pm$ 1,56**                                          | 0,85 $\pm$ 0,22** | 0,69 $\pm$ 0,21** | 2,27 $\pm$ 0,28** |
| 2 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 13$ )              | 24,92 $\pm$ 1,87**                          | 15,08 $\pm$ 1,11**                               | 12,53 $\pm$ 1,20**                                          | 0,85 $\pm$ 0,22** | 0,62 $\pm$ 0,18** | 1,93 $\pm$ 0,21   |
| <b>Мексидол</b>                           |                                             |                                                  |                                                             |                   |                   |                   |
| Интakтный контроль ( $n = 10$ )           | 47,80 $\pm$ 1,64                            | 24,20 $\pm$ 1,69                                 | 23,00 $\pm$ 1,27                                            | 0,50 $\pm$ 0,17   | 0,30 $\pm$ 0,15   | 3,28 $\pm$ 0,56   |
| Аллоксановый диабет (контроль; $n = 11$ ) | 20,55 $\pm$ 1,07*                           | 14,00 $\pm$ 1,18*                                | 13,36 $\pm$ 1,12*                                           | 1,73 $\pm$ 0,27*  | 1,64 $\pm$ 0,31*  | 1,57 $\pm$ 0,10*  |
| 1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; $n = 11$ )          | 28,64 $\pm$ 1,65**                          | 19,45 $\pm$ 0,47**                               | 18,45 $\pm$ 1,30**                                          | 0,36 $\pm$ 0,15** | 0,36 $\pm$ 0,15** | 3,14 $\pm$ 0,36** |
| 1 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 11$ )              | 27,55 $\pm$ 2,62**                          | 17,36 $\pm$ 1,60                                 | 17,91 $\pm$ 1,50**                                          | 0,36 $\pm$ 0,15** | 0,36 $\pm$ 0,15** | 3,00 $\pm$ 0,47** |
| 2 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 10$ )              | 27,40 $\pm$ 1,89**                          | 18,70 $\pm$ 1,28**                               | 18,50 $\pm$ 0,91**                                          | 0,40 $\pm$ 0,16** | 0,30 $\pm$ 0,15** | 3,09 $\pm$ 0,42** |
| <b><math>\alpha</math>-ЛК</b>             |                                             |                                                  |                                                             |                   |                   |                   |
| Интakтный контроль ( $n = 10$ )           | 47,80 $\pm$ 3,01                            | 24,40 $\pm$ 1,19                                 | 22,30 $\pm$ 1,63                                            | 0,90 $\pm$ 0,28   | 0,80 $\pm$ 0,20   | 2,80 $\pm$ 0,34   |
| Аллоксановый диабет (контроль; $n = 12$ ) | 13,42 $\pm$ 1,53*                           | 6,75 $\pm$ 0,78*                                 | 5,17 $\pm$ 1,20*                                            | 1,42 $\pm$ 0,36*  | 2,33 $\pm$ 0,36*  | 1,49 $\pm$ 0,14*  |
| 1/2 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 13$ )            | 25,69 $\pm$ 1,91**                          | 17,23 $\pm$ 1,25**                               | 16,08 $\pm$ 1,26**                                          | 0,46 $\pm$ 0,18** | 0,85 $\pm$ 0,25** | 2,33 $\pm$ 0,51   |
| 1 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 12$ )              | 26,83 $\pm$ 1,97**                          | 17,17 $\pm$ 1,25**                               | 16,25 $\pm$ 0,99**                                          | 0,42 $\pm$ 0,19** | 0,58 $\pm$ 0,15** | 2,79 $\pm$ 0,41** |
| 2 ЭСТД (100 мг/кг; $n = 12$ )             | 30,25 $\pm$ 1,66**                          | 20,92 $\pm$ 0,96**                               | 17,33 $\pm$ 1,41**                                          | 0,58 $\pm$ 0,23** | 0,67 $\pm$ 0,22** | 4,72 $\pm$ 1,94** |

Примечание. В таблице даны результаты регистрации актов поведенческой активности, полученные в течение 10-минутного наблюдения за животными в "открытом поле"; показатель анксиогенной дефекации представлен числом фекальных болюсов, показатель УРАИ — кратностью снижения латентного периода избегания через 24 ч после обучающей попытки; здесь и в табл. 2 и 3 \* —  $p < 0,05$  по сравнению с интактным контролем; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой крыс с аллоксановым диабетом; значимость межгрупповых различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна—Уитни, Вальда—Вольфовица, Колмогорова—Смирнова.



пергликемии и дислипидемии (табл. 2) вполне укладываются в рамки представлений о морфологических признаках центральной ДН [20].

Отдельного обсуждения заслуживает вклад ПОЛ в развитие диабетогенных нарушений поведения животных. Несмотря на относительную стабильность показателей ПОЛ в отдельных сериях (табл. 3), в интегральной совокупности крыс, получавших только инсулинотерапию после индукции СД, отмечалось слабо выраженное, но достоверное нарастание уровня циркулирующих изопренола-растворимых КД и СТ. Через 10 дней после введения аллоксана соответствующие величины индекса окисления возросли с  $0,37 \pm 0,02$  в интактном контроле ( $n = 20$ ) до  $0,40 \pm 0,01$  у животных с экспериментальным СД ( $n = 22$ ;  $p = 0,004$ ; критерий Вальда—Вольфовица). Важно добавить, что уровень гептан-растворимых ДК в сыворотке крови крыс с аллоксановым диабетом отрицательно коррелировал с показателями ориентировочной ( $r_s = -0,368$ ;  $p = 0,046$ ) и исследовательской ( $r_s = -0,396$ ;  $p = 0,034$ ) активности в "открытом поле". Выявленные корреляционные зависимости соответствуют представлениям о патогенетической роли продуктов ПОЛ в развитии нейропатического процесса при СД [16, 25].

Курсовое применение изученных антиоксидантов оказало выраженное корригирующее влияние

на поведение крыс с аллоксановым диабетом в "открытом поле" (см. табл. 1). Прежде всего это касается реамберина и  $\alpha$ -ЛК, 7-дневное введение которых привело к значимому увеличению двигательной, ориентировочной и исследовательской активности. Одновременно наблюдалось уменьшение анксиогенной дефекации и снижение показателя груминга. Отмеченные сдвиги были зарегистрированы при использовании всех изученных доз реамберина и  $\alpha$ -ЛК приводило также к коррекции когнитивного дефицита при экспериментальном СД. Наиболее ярко этот эффект проявился при использовании относительно высоких доз  $\alpha$ -ЛК (ЭСТД и 2 ЭСТД), которые вызывали достоверное повышение качества формирования УРАИ. Реамберин оказывал такое действие лишь в одной дозе (ЭСТД).

Аналогичные эффекты развивались после недельного введения производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола). Вместе с тем производные 3-оксипиридина несколько уступали реамберину и  $\alpha$ -ЛК по способности корригировать поведение больных животных в "открытом поле". Лишь максимальная доза эмоксипина (2 ЭСТД) вызывала значимую коррекцию исследовательской и ориентировочной активности, а ЭСТД мексидола не

Таблица 2

Влияние 7-дневного курса введения антиоксидантов на показатели углеводного и липидного обмена у крыс с экспериментальным СД ( $M \pm m$ )

| Группа                                    | Углеводный обмен     |                       | Липидный обмен       |                      |                      |                      |                      |
|-------------------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                           | глюкоза, ммоль/л     | ФА, мкмоль/г          | ОХС, ммоль/л         | ХС ЛПВП, ммоль/л     | ТГ, ммоль/л          | ХС ЛПНП, ммоль/л     | ХС ЛПОНП, ммоль/л    |
| <i>Эмоксипин</i>                          |                      |                       |                      |                      |                      |                      |                      |
| Интактный контроль ( $n = 10$ )           | $4,67 \pm 0,23$      | $35,84 \pm 4,24$      | $1,70 \pm 0,14$      | $1,02 \pm 0,12$      | $0,48 \pm 0,06$      | $0,41 \pm 0,05$      | $0,22 \pm 0,04$      |
| Аллоксановый диабет (контроль; $n = 11$ ) | $12,21 \pm 1,27^*$   | $38,08 \pm 5,82^*$    | $2,03 \pm 0,15$      | $1,40 \pm 0,14^*$    | $0,81 \pm 0,16^*$    | $0,50 \pm 0,08^*$    | $0,44 \pm 0,08^*$    |
| 1/2 ЭСТД (6,25 мг/кг; $n = 12$ )          | $6,43 \pm 0,58^{**}$ | $36,39 \pm 4,62$      | $1,72 \pm 0,05^{**}$ | $1,04 \pm 0,05^{**}$ | $0,48 \pm 0,06^{**}$ | $0,49 \pm 0,03$      | $0,20 \pm 0,02^{**}$ |
| 1 ЭСТД (12,5 мг/кг; $n = 10$ )            | $6,49 \pm 0,64^{**}$ | $30,04 \pm 6,04$      | $1,75 \pm 0,12$      | $1,16 \pm 0,14^{**}$ | $0,68 \pm 0,17$      | $0,28 \pm 0,05$      | $0,31 \pm 0,08$      |
| 2 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 12$ )              | $7,97 \pm 2,00^{**}$ | $47,68 \pm 2,57^{**}$ | $1,76 \pm 0,12$      | $0,93 \pm 0,10^{**}$ | $0,79 \pm 0,13$      | $0,51 \pm 0,05$      | $0,31 \pm 0,05$      |
| <i>Реамберин</i>                          |                      |                       |                      |                      |                      |                      |                      |
| Интактный контроль ( $n = 10$ )           | $4,68 \pm 0,40$      | $30,02 \pm 5,91$      | $1,61 \pm 0,14$      | $1,02 \pm 0,09$      | $0,71 \pm 0,08$      | $0,36 \pm 0,04$      | $0,25 \pm 0,04$      |
| Аллоксановый диабет (контроль; $n = 11$ ) | $14,74 \pm 2,87^*$   | $21,20 \pm 5,33$      | $1,69 \pm 0,15$      | $0,84 \pm 0,08$      | $0,67 \pm 0,11$      | $0,45 \pm 0,05$      | $0,53 \pm 0,13$      |
| 1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; $n = 11$ )          | $7,70 \pm 1,42$      | $28,23 \pm 4,84$      | $1,55 \pm 0,09$      | $0,88 \pm 0,06^{**}$ | $0,89 \pm 0,12$      | $0,35 \pm 0,03^{**}$ | $0,25 \pm 0,06$      |
| 1 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 13$ )              | $11,54 \pm 1,91$     | $31,91 \pm 5,12$      | $1,72 \pm 0,08$      | $1,05 \pm 0,06^{**}$ | $1,22 \pm 0,17^{**}$ | $0,41 \pm 0,05$      | $0,31 \pm 0,04$      |
| 2 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 11$ )              | $9,67 \pm 2,36$      | $23,85 \pm 4,06$      | $1,56 \pm 0,07$      | $0,99 \pm 0,08$      | $0,66 \pm 0,07$      | $0,40 \pm 0,03$      | $0,21 \pm 0,04^{**}$ |
| <i>Мексидол</i>                           |                      |                       |                      |                      |                      |                      |                      |
| Интактный контроль ( $n = 10$ )           | $4,67 \pm 0,23$      | $35,84 \pm 4,24$      | $1,70 \pm 0,14$      | $1,02 \pm 0,12$      | $0,48 \pm 0,06$      | $0,41 \pm 0,05$      | $0,22 \pm 0,04$      |
| Аллоксановый диабет (контроль; $n = 11$ ) | $12,21 \pm 1,27^*$   | $38,08 \pm 5,82^*$    | $2,03 \pm 0,15$      | $1,40 \pm 0,14^*$    | $0,81 \pm 0,16^*$    | $0,50 \pm 0,08^*$    | $0,44 \pm 0,08^*$    |
| 1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; $n = 11$ )          | $6,98 \pm 0,55^{**}$ | $22,82 \pm 5,40^{**}$ | $1,65 \pm 0,06^{**}$ | $1,03 \pm 0,07^{**}$ | $0,55 \pm 0,15^{**}$ | $0,38 \pm 0,06$      | $0,28 \pm 0,07^{**}$ |
| 1 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 10$ )              | $6,08 \pm 0,39^{**}$ | $36,46 \pm 4,95$      | $1,78 \pm 0,09$      | $1,04 \pm 0,10^{**}$ | $0,62 \pm 0,10$      | $0,50 \pm 0,08$      | $0,28 \pm 0,04$      |
| 2 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 10$ )              | $7,26 \pm 0,74^{**}$ | $36,28 \pm 6,01$      | $1,68 \pm 0,07^{**}$ | $1,16 \pm 0,07^{**}$ | $0,62 \pm 0,13$      | $0,35 \pm 0,06$      | $0,28 \pm 0,06^{**}$ |
| <i><math>\alpha</math>-ЛК</i>             |                      |                       |                      |                      |                      |                      |                      |
| Интактный контроль ( $n = 10$ )           | $4,68 \pm 0,40$      | $30,02 \pm 5,91$      | $1,61 \pm 0,14$      | $1,02 \pm 0,09$      | $0,71 \pm 0,08$      | $0,36 \pm 0,04$      | $0,25 \pm 0,04$      |
| Аллоксановый диабет (контроль; $n = 11$ ) | $14,74 \pm 2,87^*$   | $21,20 \pm 5,33$      | $1,69 \pm 0,15$      | $0,84 \pm 0,08$      | $0,67 \pm 0,11$      | $0,45 \pm 0,05$      | $0,53 \pm 0,13$      |
| 1/2 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 13$ )            | $8,75 \pm 1,41$      | $24,90 \pm 3,87$      | $1,52 \pm 0,07$      | $0,86 \pm 0,06^{**}$ | $0,70 \pm 0,08$      | $0,38 \pm 0,03$      | $0,26 \pm 0,04$      |
| 1 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 11$ )              | $8,84 \pm 1,58$      | $27,35 \pm 3,54$      | $1,43 \pm 0,09$      | $0,76 \pm 0,07^{**}$ | $0,67 \pm 0,10$      | $0,33 \pm 0,04$      | $0,32 \pm 0,06$      |
| 2 ЭСТД (100 мг/кг; $n = 12$ )             | $12,97 \pm 2,13$     | $25,18 \pm 3,19$      | $1,57 \pm 0,08$      | $0,89 \pm 0,07$      | $0,50 \pm 0,06$      | $0,38 \pm 0,04$      | $0,22 \pm 0,05^{**}$ |

Примечание. Содержание ФА представлено в расчете на 1 г альбумина сыворотки крови.



Таблица 3

Влияние 7-дневного курса введения антиоксидантов на показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты в сыворотке крови крыс с экспериментальным СД ( $M \pm m$ )

| Группа                                 | ДК <sub>[г]</sub> , ед. и. о. | КД и СТ <sub>[г]</sub> , ед. и. о. | ДК <sub>[м]</sub> , ед. и. о. | КД и СТ <sub>[м]</sub> , ед. и. о. | $\alpha$ -ТК, мкмоль/л | ЦП, мг/дл        |
|----------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------|
| <i>Эмоксилин</i>                       |                               |                                    |                               |                                    |                        |                  |
| Интактный контроль (n = 10)            | 0,79 $\pm$ 0,04               | 0,14 $\pm$ 0,02                    | 0,69 $\pm$ 0,02               | 0,40 $\pm$ 0,03                    | 12,41 $\pm$ 0,60       | 20,76 $\pm$ 1,28 |
| Аллоксановый диабет (контроль; n = 11) | 0,71 $\pm$ 0,02               | 0,11 $\pm$ 0,03                    | 0,64 $\pm$ 0,01               | 0,39 $\pm$ 0,02                    | 12,49 $\pm$ 0,87       | 21,51 $\pm$ 1,48 |
| 1/2 ЭСТД (6,25 мг/кг; n = 12)          | 0,81 $\pm$ 0,03**             | 0,17 $\pm$ 0,02                    | 0,57 $\pm$ 0,03**             | 0,42 $\pm$ 0,02                    | 14,48 $\pm$ 0,71       | 17,44 $\pm$ 1,14 |
| 1 ЭСТД (12,5 мг/кг; n = 10)            | 0,81 $\pm$ 0,03**             | 0,15 $\pm$ 0,02                    | 0,70 $\pm$ 0,02**             | 0,38 $\pm$ 0,03                    | 14,61 $\pm$ 0,65       | 27,62 $\pm$ 3,10 |
| 2 ЭСТД (25 мг/кг; n = 12)              | 0,71 $\pm$ 0,02               | 0,08 $\pm$ 0,01**                  | 0,65 $\pm$ 0,02               | 0,40 $\pm$ 0,01                    | 14,28 $\pm$ 0,96       | 21,85 $\pm$ 1,61 |
| <i>Реамберин</i>                       |                               |                                    |                               |                                    |                        |                  |
| Интактный контроль (n = 10)            | 0,80 $\pm$ 0,03               | 0,12 $\pm$ 0,02                    | 0,59 $\pm$ 0,03               | 0,33 $\pm$ 0,03                    | 14,00 $\pm$ 0,55       | 35,39 $\pm$ 2,86 |
| Аллоксановый диабет (контроль; n = 11) | 0,82 $\pm$ 0,04               | 0,10 $\pm$ 0,02*                   | 0,65 $\pm$ 0,01               | 0,40 $\pm$ 0,02                    | 14,23 $\pm$ 0,96       | 30,06 $\pm$ 3,07 |
| 1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; n = 11)          | 0,81 $\pm$ 0,04               | 0,07 $\pm$ 0,01**                  | 0,59 $\pm$ 0,02**             | 0,42 $\pm$ 0,02                    | 11,32 $\pm$ 0,95       | 34,06 $\pm$ 2,36 |
| 1 ЭСТД (25 мг/кг; n = 13)              | 0,80 $\pm$ 0,02               | 0,10 $\pm$ 0,02                    | 0,63 $\pm$ 0,02**             | 0,39 $\pm$ 0,01**                  | 13,20 $\pm$ 0,73       | 33,42 $\pm$ 1,88 |
| 2 ЭСТД (50 мг/кг; n = 11)              | 0,82 $\pm$ 0,05               | 0,09 $\pm$ 0,02                    | 0,61 $\pm$ 0,03**             | 0,38 $\pm$ 0,03                    | 13,54 $\pm$ 0,94       | 36,05 $\pm$ 4,48 |
| <i>Мексидол</i>                        |                               |                                    |                               |                                    |                        |                  |
| Интактный контроль (n = 10)            | 0,79 $\pm$ 0,04               | 0,14 $\pm$ 0,02                    | 0,69 $\pm$ 0,02               | 0,40 $\pm$ 0,03                    | 12,41 $\pm$ 0,60       | 20,76 $\pm$ 1,28 |
| Аллоксановый диабет (контроль; n = 11) | 0,71 $\pm$ 0,02               | 0,11 $\pm$ 0,03                    | 0,64 $\pm$ 0,01               | 0,39 $\pm$ 0,02                    | 12,49 $\pm$ 0,87       | 21,51 $\pm$ 1,48 |
| 1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; n = 11)          | 0,79 $\pm$ 0,04               | 0,11 $\pm$ 0,02                    | 0,63 $\pm$ 0,02               | 0,39 $\pm$ 0,01                    | 13,37 $\pm$ 0,98       | 22,04 $\pm$ 1,98 |
| 1 ЭСТД (25 мг/кг; n = 10)              | 0,70 $\pm$ 0,03               | 0,11 $\pm$ 0,03                    | 0,65 $\pm$ 0,04**             | 0,43 $\pm$ 0,04                    | 13,71 $\pm$ 0,84       | 25,50 $\pm$ 4,30 |
| 2 ЭСТД (50 мг/кг; n = 10)              | 0,77 $\pm$ 0,03               | 0,12 $\pm$ 0,02                    | 0,55 $\pm$ 0,04**             | 0,39 $\pm$ 0,02                    | 13,46 $\pm$ 0,91       | 28,11 $\pm$ 2,91 |
| <i><math>\alpha</math>-ЛК</i>          |                               |                                    |                               |                                    |                        |                  |
| Интактный контроль (n = 10)            | 0,80 $\pm$ 0,02               | 0,12 $\pm$ 0,02                    | 0,59 $\pm$ 0,03               | 0,33 $\pm$ 0,03                    | 14,00 $\pm$ 0,55       | 35,39 $\pm$ 2,86 |
| Аллоксановый диабет (контроль; n = 11) | 0,82 $\pm$ 0,04               | 0,10 $\pm$ 0,02*                   | 0,65 $\pm$ 0,01               | 0,40 $\pm$ 0,02                    | 14,23 $\pm$ 0,96       | 30,06 $\pm$ 3,07 |
| 1/2 ЭСТД (25 мг/кг; n = 13)            | 0,84 $\pm$ 0,03               | 0,08 $\pm$ 0,01                    | 0,62 $\pm$ 0,02               | 0,36 $\pm$ 0,02**                  | 13,97 $\pm$ 0,88       | 30,29 $\pm$ 2,51 |
| 1 ЭСТД (50 мг/кг; n = 11)              | 0,84 $\pm$ 0,03               | 0,10 $\pm$ 0,02                    | 0,62 $\pm$ 0,03**             | 0,40 $\pm$ 0,03**                  | 13,25 $\pm$ 1,01       | 34,19 $\pm$ 4,07 |
| 2 ЭСТД (100 мг/кг; n = 12)             | 0,76 $\pm$ 0,03               | 0,10 $\pm$ 0,01                    | 0,59 $\pm$ 0,02**             | 0,34 $\pm$ 0,02**                  | 13,23 $\pm$ 0,76       | 28,73 $\pm$ 1,78 |

Примечание. Содержание продуктов ПОЛ представлено в виде индексов окисления ДК —  $E_{232}/E_{220}$ ; КД и СТ —  $E_{278}/E_{220}$ ;  $\alpha$ -ТК — содержание токоферола в сыворотке крови; ЦП — сывороточная концентрация церулоплазмينا; буквенные индексы "г" и "и" обозначают соответственно гептановую и изопропанольную фазы липидного экстракта.

оказал достоверного влияния на ориентировочную активность крыс с экспериментальным СД. Независимо от этого, производные 3-оксипиридина дали выраженный ноотропный эффект, проявившийся практически двукратным увеличением показателя качества формирования УРАИ (см. табл. 1). Такое действие было отмечено для всех доз 3-оксипиридиновых антиоксидантов. Важно подчеркнуть, что у животных, получавших эмоксилин и мексидол, средние показатели УРАИ вплотную приблизились к соответствующим значениям группы интактного контроля. Полученные данные хорошо согласуются с результатами клинических исследований, продемонстрировавших анксиолитическое, тимоаналептическое и ноотропное действие производных 3-оксипиридина у больных СД [7, 8, 11].

Не меньшего внимания заслуживает влияние эмоксипина и мексидола на показатели углеводного обмена. Оба производных 3-оксипиридина во

всех изученных дозах достоверно корригировали гипергликемию при аллоксановом диабете (см. табл. 2). Реамберин и  $\alpha$ -ЛК продемонстрировали заметные тенденции аналогичной направленности, но не вызвали достоверной коррекции углеводного обмена ни в одном из режимов дозирования. Наиболее выраженное нормализующее влияние на углеводный обмен оказал мексидол, который явился единственным препаратом, достоверно снизившим концентрацию ФА в сыворотке крови крыс с экспериментальным СД. Данный эффект проявлялся только при использовании минимальной дозы (1/2 ЭСТД) мексидола. Данные о корригирующем влиянии производных 3-оксипиридина на углеводный обмен при аллоксановом диабете противостоят результатам клинического исследования, продемонстрировавшего тенденцию к гипергликемизирующему действию эмоксипина у больных СД [9]. В основе этого противоречия может лежать за-



кономерность, характеризующая фазность показателей компенсации СД при использовании трициклических антидепрессантов [15]. Применение данных тимоаналептиков в комплексном лечении больных СД приводит к первоначальному ухудшению компенсации заболевания с последующей нормализацией углеводного обмена, которая по срокам совпадает с развитием антидепрессивного эффекта. Не исключено, что тимоаналептический эффект курсового лечения эмоксипином [11] компенсирует его неблагоприятное влияние на углеводный обмен и способствует коррекции гипергликемии при аллоксановом диабете. Правомерность предположения о транзитном гипергликемизирующем эффекте эмоксипина иллюстрируется достоверным увеличением уровня ФА на фоне значимого снижения гликемии в результате 7-дневного применения этого производного 3-оксипиридина в максимальной дозе (см. табл. 2). При этом следует подчеркнуть, что в клинической практике содержание циркулирующего ФА считается интегральной характеристикой компенсации углеводного обмена на протяжении 3 нед [17].

Помимо благоприятного влияния на углеводный обмен, производные 3-оксипиридина уменьшали выраженность дислипидемических расстройств при аллоксановом диабете. В первую очередь это проявилось снижением содержания холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), на долю которого приходится большая часть ХС сыворотки крови крыс (см. табл. 2). Все изученные дозы эмоксипина и мексидола достоверно уменьшали уровень ХС ЛПВП (см. табл. 2). Однако наиболее выраженное гиполлипидемическое действие было характерно для минимальных доз (1/2 ЭСТД) обоих производных 3-оксипиридина. Курсовое применение 1/2 ЭСТД эмоксипина и мексидола привело не только к уменьшению концентрации ХС ЛПВП, но и к достоверному снижению ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ОХС и ТГ в сыворотке крови животных с экспериментальным СД. В отличие от эмоксипина мексидол достоверно уменьшал уровень ОХС и ХС ЛПОНП как в минимальной, так и в максимальной дозе (2 ЭСТД).

Реамберин и  $\alpha$ -ЛК значительно уступали производным 3-оксипиридина по гиполлипидемическому действию в условиях аллоксанового диабета. Лишь максимальные дозы (2 ЭСТД)  $\alpha$ -ЛК и реамберина достоверно снизили уровень ХС ЛПОНП, но никак не повлияли на концентрации ОХС и ТГ в сыворотке крови больных животных (см. табл. 2). Более того, курсовое применение ЭСТД реамберина привело к значимому нарастанию триглицеридемии и содержания ХС ЛПВП. Этот эффект согласуется с результатами клинического исследования [9], продемонстрировавшего усугубление дислипидемических расстройств в результате включения реамберина в схему комплексной терапии СД. Справедливости ради необходимо отметить, что реамберин оказался единственным антиоксидантом, достоверно снизившим уровень ХС ЛПНП (см. табл. 2). Данное производное янтарной кислоты оказало такое действие лишь в минимальной дозе (1/2 ЭСТД), которая одновременно вызвала

слабовыраженное, но достоверное нарастание сывороточной концентрации ХС ЛПВП. Разнонаправленные сдвиги содержания ХС во фракциях ЛПНП и ЛПВП под действием минимальной дозы реамберина никак не отразились на уровне ОХС. Курсовое применение относительно низких доз  $\alpha$ -ЛК (1/2 ЭСТД и ЭСТД) вызвало слабовыраженные разнонаправленные сдвиги показателя ХС ЛПВП, но не повлияло на уровень ОХС.

Несмотря на заметную гиполлипидемическую активность, производные 3-оксипиридина оказывали слабовыраженное влияние на уровень продуктов липидной пероксидации. Лишь единичные дозы эмоксипина и мексидола снижали содержание изопропанолрастворимых ДК в крови животных с экспериментальным СД (см. табл. 3). Это касается курсового применения минимальной дозы (1/2 ЭСТД) эмоксипина и максимальной дозы мексидола (2 ЭСТД). Необходимо добавить, что недельный курс 3-оксипиридиновых антиоксидантов вызвал отчетливое нарастание некоторых категорий липопероксидов в сыворотке крови крыс с аллоксановым диабетом. Прежде всего ЭСТД эмоксипина вызвал увеличение уровня как гептан-, так и изопропанолрастворимых ДК. Применение 1/2 ЭСТД эмоксипина привело к нарастанию показателя только гептанрастворимых ДК. 7-дневное введение ЭСТД мексидола привело к слабо выраженному, но статистически значимому повышению уровня изопропанолрастворимых ДК. Не исключено, что увеличение содержания продуктов ПОЛ под действием относительно низких доз производных 3-оксипиридина развивается вследствие оптимального повышения бодрствования, обеспечивающего улучшение когнитивных функций больных животных. Подобная связь между интенсивностью ПОЛ и интеллектуальными возможностями была продемонстрирована у человека [5]. В связи с этим необходимо отметить повышение качества формирования УРАИ при введении всех доз 3-оксипиридинов (см. табл. 1), в том числе доз, оказавших прооксидантное действие *in vivo* (см. табл. 3). Стоит добавить, что "прооксидантные" дозировки эмоксипина и мексидола вызывали неполную коррекцию СД-индуцированных расстройств ориентировочной и исследовательской активности в "открытом поле" (см. табл. 1). Скорее всего, это является результатом неполного устранения астенических расстройств у больных животных. Аналогичная ситуация описана в клиническом исследовании [10], результаты которого продемонстрировали нарастание индекса невербального интеллекта (IQ) по мере увеличения депрессивной "утомляемости" у больных СД. При этом и IQ, и "утомляемость" положительно коррелировали с содержанием продуктов ПОЛ в крови.

Реамберин и  $\alpha$ -ЛК в отличие от эмоксипина и мексидола оказывали однонаправленное влияние на уровень циркулирующих продуктов ПОЛ. Как видно (см. табл. 3), семидневное применение реамберина и  $\alpha$ -ЛК во всех изученных дозах привело к достоверному снижению содержания изопропанолрастворимых липопероксидов. Кроме того, курсовое введение минимальной дозы (1/2 ЭСТД) реамберина вызвало значимое уменьшение уровня



гептанрастворимых КД и СТ. Ни одно из изученных лекарственных средств не вызвало значимых изменений содержания ЦП и  $\alpha$ -ТК в крови крыс с экспериментальным СД (см. табл. 3).

Выраженное антиоксидантное действие  $\alpha$ -ЛК и реамберина не обеспечивало их преимущества над эмоксипином и мексидолом по влиянию на гликемию, липидемию, поведение в "открытом поле" и формирование УРАИ у животных с экспериментальным СД (см. табл. 1, 2). По-видимому, антиоксидантная активность изученных лекарственных средств является значимым, но не единственным механизмом их позитивного влияния на метаболизм и функциональное состояние головного мозга при аллоксановом диабете. Не исключено, что антиагрегантное, ангиопротекторное и антигипоксическое действия антиоксидантов [18] вносят наиболее существенный вклад в реализацию их терапевтического эффекта при СД. Правомерность этого положения иллюстрируется наибольшей результативностью экспериментальной терапии производными 3-оксипиридина, которые позиционируются в регистре лекарственных средств России как антигипоксанты и антиоксиданты, анксиолитики, ноотропы, антиагреганты, ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции. Полученные данные позволяют прийти к выводу о параллельном корректирующем влиянии производных 3-оксипиридина на проявления церебральной дисфункции и нарушения углеводного и липидного обмена при аллоксановом диабете.

Следует подчеркнуть, что отечественные производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты не уступают  $\alpha$ -ЛК по эффективности экспериментальной терапии расстройств поведения и условнорефлекторного обучения при аллоксановом диабете. Оптимальное сочетание позитивных метаболических и психотропных эффектов отмечается для мексидола, являющегося одновременно производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты, а также оказывающего официально признанное анксиолитическое и ноотропное действие [18].

В целом результаты проведенного исследования и ранее полученные клинические данные [7–9, 11] свидетельствуют о целесообразности включения отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в схему комплексного лечения поздних нейропатических осложнений СД. Подобное расширение существующих стандартов терапии позволит рассчитывать на нормализацию аффективного статуса, сопутствующее улучшение когнитивных функций и дополнительную коррекцию нарушений углеводного и липидного обмена.

## Выводы

1. Развитие гипергликемии, дислипидемии и усиление липидной пероксидации при аллоксановом диабете у крыс сопровождается уменьшением исследовательско-ориентировочной активности животных в "открытом поле" и снижением их способности к условнорефлекторному обучению.

2. Семидневное введение  $\alpha$ -ЛК и оригинальных отечественных антиоксидантов (эмоксипина, ре-

амберина и мексидола) крысам с аллоксановым диабетом нормализует поведение больных животных в "открытом поле" и повышает качество их условнорефлекторного обучения.

3. Эмоксипин, реамберин и мексидол не уступают  $\alpha$ -ЛК по эффективности экспериментальной терапии расстройств поведения и условнорефлекторного обучения при аллоксановом диабете.

4. Эмоксипин и мексидол оказывают одновременное корректирующее действие на изученные проявления церебральной дисфункции, гипергликемию и дислипидемию при аллоксановом диабете.

5. Мексидол характеризуется наилучшим сочетанием позитивных метаболических и психотропных эффектов при экспериментальном СД.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Креминская В. М. // Журн. неврол. и психиатр. — 2000. — № 10. — С. 57–64.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М., 1991.
3. Волчегорский И. А., Налимов А. Г., Яровинский Б. Г., Лившиц Р. И. // Вопр. мед. химии. — 1989. — Т. 35, № 1. — С. 127–131.
4. Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. — Челябинск, 2000.
5. Волчегорский И. А., Хребтова А. Ю. // Физиология человека. — 2002. — № 5. — С. 137–139.
6. Волчегорский И. А., Харченко Н. В. // Клин. лаб. диагн. — 2003. — № 4. — С. 13–15.
7. Волчегорский И. А., Московичева М. Г., Чащина Е. Н. // Клин. мед. — 2004. — № 11. — С. 31–35.
8. Волчегорский И. А., Московичева М. Г., Чащина Е. Н. // Журн. неврол. и психиатр. — 2005. — № 2. — С. 41–45.
9. Волчегорский И. А., Московичева М. Г., Чащина Е. Н. // Тер. арх. — 2005. — № 10. — С. 10–15.
10. Волчегорский И. А., Местер Н. В., Зотова О. Г. // Журн. неврол. и психиатр. — 2006. — № 9. — С. 12–16.
11. Волчегорский И. А., Местер Н. В. // Клин. мед. — 2007. — № 2. — С. 40–45.
12. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет": Метод. рекомендации. — М., 2002.
13. Колб В. Г., Камышников В. С. Клиническая биохимия. — Минск, 1976.
14. Копаладзе Р. А. // Успехи физиол. наук. — 1998. — Т. 29, № 4. — С. 74–92.
15. Коркина М. В., Елфимова Е. В. // Журн. неврол. и психиатр. — 2004. — № 3. — С. 80–84.
16. Котов С. В., Калинин А. П., Рудакова И. Г. Диабетическая нейропатия. — М., 2000.
17. Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. Лабораторные методы исследования в клинике. — М., 1987.
18. Регистр лекарственных средств в России. РЛС: Энциклопедия лекарств. — М., 2006; 2007. — Вып. 15.
19. Спиричев В. Б., Матусис И. И., Бронштейн Л. М. Экспериментальная витаминология: справочное руководство. — Минск, 1979.
20. Шестакова С. А., Степанов Р. П., Григоренко Г. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2006. — Т. 52, № 5. — С. 37–43.
21. Ametov A. S., Barinov A., Dyck P. J. et al. // Diabet. Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 770–776.
22. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S. P. et al. // Free Radic. Biol. Med. — 1999. — Vol. 26. — P. 1495–1500.
23. Foster T. S. // Diabetes Educator. — 2007. — Vol. 33, N 1. — P. 111–117.
24. Manuel y Keenoy B., Vertommen J., De Leeuw I. // Diabetes Nutr. Metab. — 1999. — Vol. 12. — P. 256–263.
25. Vincent A. M., Russell J. W., Low P. et al. // Endocrine Rev. — 2004. — Vol. 25, N 4. — P. 612–628.

Поступила 09.01.08



## ◆ ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.379-008.64-085

М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская

**ВОЗМОЖНА ЛИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА\***

Кафедра эндокринологии ФППОв ММА им. И. М. Сеченова

Сахарный диабет (СД) продолжает оставаться тяжелым бременем для национальных служб здравоохранения всех стран мира. Он является одной из основных причин ранней инвалидизации и высокой летальности. Более того, несмотря на принятие в большинстве стран мира национальных программ по борьбе с СД, его распространенность и заболеваемость им продолжают увеличиваться не только среди населения старше 40 лет, но и среди подростков и детей [4]. Так, по данным ВОЗ, в настоящее время во всех странах мира рассчитывается более 200 млн больных диабетом. Экспертная оценка, проведенная авторитетными диабетологами мира, позволяет считать, что к 2010 г. в мире их число превысит 230 млн, а в 2030 г. будет около 366 млн больных СД, из которых около 90% составят больные СД 2-го типа. На самом деле эти данные по распространенности и заболеваемости СД могут оказаться заниженными, так как примерно у 50% больных СД остается недиагностированным, а следовательно, эти люди не получают никакой сахароснижающей терапии и сохраняют стабильную гипергликемию, что создает благоприятные условия для развития сосудистых осложнений СД [37].

В механизмах инициации и прогрессирования сосудистых осложнений СД первоочередная роль принадлежит хронической гипергликемии или отсутствию компенсации углеводного обмена у больных СД. Это убедительно подтверждено исследованием Американской диабетической ассоциации (АДА), результаты которого были доложены в 1993 г. на 53-м съезде этой ассоциации в Лас-Вегасе. Исследование известно в литературе как DCCT, или "Контроль диабета и оценка его осложнений". Оно длилось 10 лет и было посвящено изучению развития и скорости прогрессирования сосудистых осложнений у больных СД 1-го типа в зависимости от степени компенсации диабета. DCCT показало, что строгая компенсация диабета позволяет осуществлять первичную профилактику ретинопатии на 76%, вторичную профилактику ретинопатии на 54%, клинической нейропатии на 60%, исчезновение микроальбуминурии на 39% и альбуминурии на 54% [7]. Другими исследованиями [32, 34] было подтверждено, что нарушение углеводного обмена и наличие длительной гипергликемии являются такими же факторами инициации и прогрессирова-

ния развития сосудистых осложнений и у больных, страдающих СД 2-го типа.

С учетом новых данных о взаимоотношениях между состоянием компенсации углеводного обмена и частотой сосудистых осложнений СД были пересмотрены критерии компенсации углеводного обмена у больных СД, которые представлены в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что практически все национальные диабетические ассоциации, ВОЗ и ВФД рекомендуют поддерживать строгую компенсацию углеводного обмена, при которой уровень гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) в крови составлял бы меньше 7 или даже 6,5% (при норме 6%). В консенсусе, разработанном в 2006 г. АДА и ВФД, подчеркивается, что показатель  $HbA_{1c} > 7\%$  следует рассматривать как недостаточную компенсацию углеводного обмена у больного СД 2-го типа и как необходимость принятия конкретных действий по улучшению лечения для достижения снижения этого показателя до  $< 7\%$  [17].

Такие "жесткие" рекомендации по контролю углеводного обмена являются следствием проведенного проспективного исследования UKPDS, результаты которого четко свидетельствуют о том, что при уменьшении уровня  $HbA_{1c}$  на 1% общая летальность при СД 2-го типа снижается на 21%, риск развития микрососудистых осложнений — на 37%, а инфаркта миокарда — на 14% [30].

При СД 2-го типа, помимо контроля состояния углеводного обмена, у больных необходимо осуще-

Таблица 1

**Рекомендации по компенсации диабета**

| Организации или научные диабетические ассоциации                                           | Уровень глюкозы натощак, ммоль/л | Уровень постпрандиальной гликемии, ммоль/л | $HbA_{1c}$ , % |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|----------------|
| ВОЗ [38]                                                                                   | 6,1                              | $< 7,5$                                    | 6,5            |
| АДА [3]                                                                                    | 5—7,2                            | $< 10,0$                                   | $< 7,0$        |
| Всемирная федерация диабета (ВФД), Европейское отделение [10]                              | $\leq 6,0$                       | $\leq 7,5$                                 | $\leq 6,5$     |
| Американский колледж эндокринологов/Американская ассоциация клинических эндокринологов [2] | $< 6,1$                          | $< 7,8$                                    | $\leq 6,5$     |
| Канадская диабетическая ассоциация (CDA) [5]                                               | 4,0—7,0                          | 5,0—10,0                                   | $\leq 7,0$     |
| Национальное агентство по оценке здоровья (ANAES; Франция, 1999 г.)                        | 5,0—7,2                          | $< 10,0$                                   | $\leq 6,5$     |

\*Доложено на Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, ноябрь 2006 г.).



Таблица 2

## Критерии компенсации СД у взрослых

| Показатель                                            | Уровень          |
|-------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Углеводный обмен:</b>                              |                  |
| HbA <sub>1c</sub> , %                                 | 7,0              |
| гликемия натощак (плазма), ммоль/л (мг/дл)            | 5,0—7,2 (90—130) |
| пик постпрандиальной гликемии (плазма), ммоль (мг/дл) | 10,0 (< 180)     |
| <b>Липидный обмен:</b>                                |                  |
| холестерин ЛПНП, ммоль/л (мг/дл)                      | 2,6 (< 100)      |
| триглицериды, ммоль/л (мг/дл)                         | 1,7 (< 150)      |
| холестерин ЛПВП, ммоль/л (мг/дл)                      | 1,0 (> 40)       |

ствлять и мониторинг липидного обмена. Так, АДА [3] рекомендует для взрослых лиц, страдающих СД, следующие биохимические показатели, свидетельствующие о компенсации диабета, которые представлены в табл. 2.

Следует иметь в виду, что цели по поддержанию содержания глюкозы и липидов в крови должны быть индивидуализированы, особенно для беременных женщин, детей и престарелых больных диабетом. Менее интенсивный контроль гликемии показан у больных с наличием частых и выраженных гипогликемических состояний. Желание осуществлять более интенсивный контроль диабета для снижения частоты и выраженности микрососудистых осложнений может сопровождаться повышенной частотой выраженных случаев гипогликемии.

Адекватность терапии СД остается самым актуальным вопросом, так как установлено, что гипергликемия является пусковым моментом многих патогенетических механизмов, способствующих развитию сосудистых осложнений. Поддержание "строгой" компенсации диабета, т. е. сохранение нормальной (или близко к нормальной) концентрации глюкозы в крови в течение длительного времени позволяет задержать или отсрочить появление поздних осложнений СД и осуществлять первичную профилактику сосудистых осложнений диабета.

Помимо этого, обязательным условием и целью проводимой терапии является мониторинг артериального давления (АД) и поддержание показателей АД в пределах < 130/80 мм рт. ст.

Лечение СД является комплексным и включает следующие компоненты:

- диету;
- дозированную физическую нагрузку;
- обучение больного, самоконтроль состояния углеводного обмена и психологическую адаптацию к заболеванию;
- применение сахароснижающих лекарственных средств;
- профилактику и лечение поздних осложнений СД.

Прежде чем перейти к вопросам лечения СД 2-го типа и его возможной патогенетической терапии, необходимо обратиться к патогенезу СД 2-го типа, который включает 2 основных компонента: инсулинорезистентность и дефект секреции инсу-

лина или нарушение функции  $\beta$ -клеток. Каждый из компонентов, участвующих в патогенезе СД 2-го типа, представлен в свою очередь внутренними факторами (генетическая предрасположенность к диабету, гомеостаз поддержания нормального обмена углеводов), участвующими в наследовании СД, и внешними факторами (питание и его компоненты, необходимые для роста и выживания организма), опосредующими или реализующими факторы наследования, приводя к развитию заболевания. Естественная эволюция нарушения углеводного обмена и патогенез СД 2-го типа представлены на рис. 1.

Максимальная степень выраженности резистентности к инсулину имеется уже на стадиях генетической предрасположенности к СД и предиабета, когда нормальный углеводный обмен поддерживается за счет компенсаторной гиперинсулинемии, направленной на преодоление имеющейся инсулинорезистентности. Компенсаторная гипергликемия достигается за счет повышения функции  $\beta$ -клеток островка поджелудочной железы, которые имеют определенные ограничения, обусловленные как их числом, так и состоянием регулирующих систем, обеспечивающих гомеостаз между потребностью организма в инсулине и возможностью  $\beta$ -клеток секретировать адекватное количество инсулина. Наряду с этими двумя основными причинами (инсулинорезистентность и недостаточность секреции инсулина), участвующими в развитии СД 2-го типа, с большой долей уверенности можно предположить, что в патогенезе этого заболевания участвует еще один, т. е. 3-й, компонент, которым является "разрегуляция" или "дисрегуляция" секреции инсулина. Под этим термином мы понимаем снижение и неадекватную секрецию инсулина, обусловленные нарушением секреции гормонов желудочно-кишечного тракта, в частности глюкозозависимого инсулиногенного пептида (ГИП, или GIP, секретируемого К-клетками двенадцатиперстной кишки), идентифицированного в 1970 г., и глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1, или GLP-1, секретируемого L-клетками кишечника), идентифицированного в 1985 г., а возможно, и других пока не идентифицированных гормонов желудочно-кишечного тракта или островка поджелудочной железы, опосредующих эффект ГПП-1 и ГИП на секрецию инсулина и глюкагона. Наличие дополнительных гормонов, влияющих на эффект инкретинов, подтверждается идентификацией гормонов островка поджелудочной железы (соматостатин, панкреастатин и др.), участвующих в регуляции инсулина и глюкагона. В пользу такого предположения свидетельствуют также и результаты исследований последних лет, показавшие, что у больных СД 2-го типа секреция ГПП-1 снижена, а при компенсации углеводного обмена отмечается улучшение его секреции.

Изучение молекулярных механизмов инсулинорезистентности интенсивно проводится в течение последних 20 лет в различных лабораториях мира. Так, в лаборатории, руководимой G. Shulman, для этих целей используется ядерная магнитно-резонансная спектроскопия, позволяющая исследовать скорость синтеза гликогена в мышцах при стиму-





Рис. 1. Естественная эволюция нарушения углеводного обмена и патогенез СД 2-го типа.

ляции инсулином и использованием  $^{13}\text{C}$ - и  $^{31}\text{P}$ -изотопов глюкозы. Было установлено, что скорость транспорта глюкозы в мышцах является методом определения степени выраженности инсулинорезистентности [6]. Проведенные исследования показали, что у лиц, родители которых страдают СД 2-го типа, обнаруженный нарушенный синтез гликогена под влиянием инсулина является следствием наличия дефекта инсулинстимулированного транспорта/фосфорилирования глюкозы в скелетных мышцах. Снижение транспорта/фосфорилирования глюкозы — наиболее раннее изменение, имеющее значение в патогенезе СД 2-го типа [22, 27]. Далее было установлено, что снижение транспорта/фосфорилирования глюкозы у худых молодых людей, родители которых страдают СД 2-го типа, обусловлено содержанием свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови натощак, что и является ранним маркером наличия инсулинорезистентности [21]. Последующими исследованиями с применением  $^1\text{H}$ -ядерной магнитно-резонансной спектроскопии было установлено, что внутриклеточное содержание триглицеридов в мышечных клетках — более надежный предиктор инсулинорезистентности скелетных мышц как у детей, так и у взрослых [23, 36].

Эти исследования позволили уточнить механизм развития СЖК-вызванной инсулинорезистентности в скелетных мышцах. Известно, что в норме сигнальные пути биологического действия инсулина активизируются лишь после взаимодействия инсулина с соответствующим (инсулиновым) рецептором. При этом молекула инсулина комплексируется с его  $\alpha$ -субъединицей, что вызывает активирование тирозинкиназы, локализованной на  $\beta$ -субъединице рецептора. Активированная тирозинкиназа фосфорилирует белковые субстраты инсулинового рецептора, включая субстрат инсули-

нового рецептора — 1 и 2 (СИР-1 и СИР-2, или IRS-1 и IRS-2), приобретающие после фосфорилирования способность к взаимодействию с такими регуляторными белками, как p85 и фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3-kinase, или PI3K). Взаимодействие субстратов инсулинового рецептора с указанными белками в свою очередь катализирует трансформацию фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата в фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат. Как показали исследования С. Taniguchi и соавт. [31], критическим событием в индукции передачи гормонального сигнала является участие фосфотидилинозитолзависимой киназы (PDK) и протеинкиназы В (PKB, АКТ), которые взаимодействуют с указанными молекулами, позволяя последним перемещаться к плазматической мембране и индуцировать транслокацию глюкозных транспортеров, в частности GLUT-4 из цитозоля клетки к ее мембране с последующим повышением поглощения глюкозы клеткой. Повышение содержания СЖК в крови сопровождается резким снижением способности инсулина к активированию СИР-1, взаимодействию его с фосфатидилинозитол-3-киназой и блокированием влияния инсулина на фосфорилирование инсулинового рецептора [39]. Установлено, что на молекуле СИР-1 локализуется более 70 остатков аминокислот серина/треонина, фосфорилирование которых осуществляется под влиянием инсулина. Исследования последних лет показали, что фосфорилирование серина сопровождается диссоциацией между рецептором инсулина/СИР-1 (снижается взаимодействие между инсулиновым рецептором и фосфорилированием тирозина на СИР-1) и/или СИР-1/PI3K, ингибируя при этом активирование PI-3 или ускоряя деградацию СИР-1 [8, 14]. Длительное активирование фосфатидилинозитол-3-киназы сопровождается резистентностью к инсулину. Эти данные позволяют считать



что фосфорилирование серина на молекуле СИР-1 является важным моментом в патогенезе инсулинорезистентности, наблюдаемой в скелетных мышцах. Повышение уровня диацилглицерина в скелетных мышцах, наблюдаемое в ответ на прием или инфузию липидов, сопровождается активированием изоформ протеинкиназы С (PKC- $\theta$ , PKC- $\beta$  и PKC- $\delta$ ) и I $\kappa$ B $\alpha$  с последующим повышением степени выраженности инсулинорезистентности [11].

Что касается влияния СЖК на повышение инсулинорезистентности в печени, то механизм очень подобен тому, что наблюдается в скелетных мышцах, но имеет свои специфические особенности. Так, избыточное СЖК в печень сопровождается избыточным синтезом липидов *de novo* при участии митохондриальной глицерол-3-фосфатацилтрансферазы (mtGPAT), внутриклеточным повышением липидов и их метаболитов, снижением скорости их  $\beta$ -окисления, приводя к повышению уровня диацилглицерола и активности каскада протеинкиназы С, включая ее изоформу — PKC- $\epsilon$ , что сопровождается снижением инсулинрецепторной киназы. Это приводит к уменьшению фосфорилирования остатка тирозина на СИР-2 и его способности к комплексованию с PI3K, последующему снижению активности AKT2 и гликогенсинтазы и сопровождается снижением инсулинстимулированного поглощения глюкозы печенью [29]. Следует отметить, что снижение активности AKT2 сопровождается уменьшением фосфорилирования белка O (forkhead box protein O или FOXO), который в свою очередь активирует транскрипцию ферментов, контролирующих глюконеогенез (фосфоэнолпируваткарбоксикиназа, глюкозо-6-фосфатфосфатаза), повышение скорости которого сопровождается инсулинорезистентностью и гипергликемией [1, 29]. Исследования с использованием нокаутированных мышей, лишенных гена mtGPAT, показали, что внутриклеточное накопление диацилглицерола сопровождается повышением активирования PKC- $\epsilon$  и инсулинорезистентностью [18]. Более того, у родственников больных СД 2-го типа инсулинорезистентность сопровождалась не только внутриклеточным накоплением липидов, но и снижением образования АТФ в митохондриях на 30% по сравнению с лицами того же пола и возраста, но при отсутствии у них инсулинорезистентности [24], а также снижением почти на 50% митохондриальной цитохром-с-оксидазы 1-го типа и менее значимым уменьшением активности сукцинатдегидрогеназы и пируватдегидрогеназы, что подтверждает наличие генетической предрасположенности к СД 2-го типа в виде нарушений функции митохондрий [15].

Жирные кислоты являются важным фактором как для нормальной функции  $\beta$ -клеток, так и для сохранения их количества и функциональной компенсаторной активности в условиях инсулинорезистентности [19]. При этом снижение поступления жирных кислот в островок поджелудочной железы сопровождается выраженным уменьшением глюкозостимулированной секреции инсулина, которое обратимо при введении определенного количества экзогенных СЖК. Однако хроническое повышение содержания СЖК в крови, что обычно сочетается с

высокой гипергликемией, вызывает снижение биосинтеза инсулина, его секреции и индуцирует апоптоз  $\beta$ -клеток. Указанное влияние на  $\beta$ -клетки СЖК осуществляют посредством взаимодействия с рецептором к СЖК (рецептор к СЖК-1, или FFAR-1, или GPR40), и такой "липидный сигнал" передается как непосредственно соответствующими эффекторными клеточными путями, изменяя экзоцитоз внутриклеточных пузырьков, содержащих инсулин [12], так и посредством влияния СЖК на синтез липидных сигнальных молекул, к которым относится длинноцепочечный ацил-CoA (LC-CoA), диацилглицерол и малонил-CoA/длинноцепочечный ацил-CoA [26, 28]. Стимуляция  $\beta$ -клетки глюкозой сопровождается повышением уровня малонил-CoA, блокируя при этом транспорт длинноцепочечной ацил-CoA в митохондрию, путем угнетения активности карнитинпальмитоилтрансферазы. Указанные сигнальные молекулы образуются внутри  $\beta$ -клетки из экзогенных СЖК или из эндогенных внутриклеточных триглицеридов и фосфолипидов при участии липопротеиновой липазы (гормончувствительная липаза), которая содержится в  $\beta$ -клетках и островках поджелудочной железы, содержащих более высокие концентрации СЖК по сравнению с их уровнем, определяемым в плазме крови [20]. мРНК гормончувствительной липазы экспрессируется в  $\beta$ -клетках, и ее молекулярная форма (изоформа) несколько больше (89 кД) по сравнению с той, которая экспрессируется в адипоцитах (84 кД). Наряду с этим в  $\beta$ -клетках экспрессируется и другая ее изоформа (адипоцит-триглицеридная липаза), осуществляющая липолиз и участвующая в секреции инсулина. Фармакологическое ингибирование активности липазы в  $\beta$ -клетках сопровождается снижением секреции инсулина [16].

Установлено, что при стимуляции глюкозой секреции инсулина  $\beta$ -клетками определенная роль принадлежит липидам островка поджелудочной железы и в том числе арахидоновой кислоте, повышенное высвобождение которой  $\beta$ -клетках наблюдается в этот период [25]. Высвобождаемые при этом СЖК стимулируют клеточно-поверхностные рецепторы аутокринным/паракринным механизмами [13]. Как показывают исследования, сигнальные пути СЖК на секрецию инсулина включают: комплексование СЖК с соответствующим рецептором, последующее повышение внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  и его влияния на высвобождение инсулина. Патологические механизмы развития недостаточности функции  $\beta$ -клеток при СД 2-го типа включают влияние СЖК и других липидов, локализованных в  $\beta$ -клетках и островке поджелудочной железы, на регуляторные процессы секреции и высвобождения инсулина.

Помимо глюкозы и СЖК, в регуляции секреции инсулина определенная роль принадлежит и аминокислотам, стимулирующие механизмы которых неодинаковы. Так, катионно-заряженные аминокислоты, в том числе L-аргинин, оказывают непосредственное влияние на деполяризацию мембраны  $\beta$ -клеток, но только в присутствии глюкозы, тогда как другие аминокислоты, транспорт которых



осуществляется совместно с ионами  $\text{Na}^+$ , также вызывают деполяризацию мембраны клетки и способствуют усилению секреции инсулина путем активирования вольтажзависимых кальциевых каналов. Такие аминокислоты, как L-аланин, инициируют секрецию инсулина посредством повышения внутриклеточного содержания АТФ, приводя к закрытию АТФ-чувствительных калиевых каналов ( $\text{K}_{\text{АТФ}}$ ) с последующей деполяризацией плазматической мембраны, активированием вольтажзависимых кальциевых каналов, вхождением кальция в клетку, повышением его внутрицитозольного уровня и инициацией экзоцитоза инсулина из  $\beta$ -клеток. Механизм секреции инсулина под влиянием аминокислот комплексный и включает их митохондриальный метаболизм.

В патогенезе СД 2-го типа участвуют также и гормоны жировой ткани, влияющие как на степень выраженности инсулинорезистентности, так и на процессы секреции инсулина  $\beta$ -клетками островков поджелудочной железы, что представлено на рис. 2 (см. на вклейке).

Исследованиями последних лет установлена роль апоптоза в механизмах патогенеза как СД 1-го типа, так и СД 2-го типа, что представлено на рис. 3, 4 и 5 (см. на вклейке).

Таким образом, молекулярные механизмы патогенеза СД 2-го типа включают участие СЖК, которые оказывают прямое и опосредованное влияние как на состояние инсулиновой резистентности, так и на секрецию инсулина. Гормоны жировой ткани (фактор некроза опухолей  $\alpha$  ( $\text{ФНО}\alpha$ )) так же, как и СЖК, влияют на повышение степени выраженности инсулинорезистентности и уменьшение секреторной активности  $\beta$ -клеток. Однако другой гормон жировой ткани — адипонектин — снижает степень выраженности инсулинорезистентности и улучшает функциональную активность  $\beta$ -клеток. Значительная роль в дефекте секреторной активности  $\beta$ -клеток принадлежит процессам апоптоза, повышение которого при СД сопровождается снижением количества  $\beta$ -клеток в островках поджелудочной железы, способствуя уменьшению количества секретируемого инсулина и необходимости назначения инсулинотерапии для достижения компенсации углеводного обмена при СД 2-го типа.

В настоящее время для проведения медикаментозной терапии больных СД 2-го типа применяют препараты следующих групп:

- лекарственные средства, влияющие на снижение абсорбции углеводов в желудочно-кишечном тракте (гуарем, акарбоза, меглитол и др.);
- метформин (глюкофаж, сиофор, формин и др.);
- препараты сульфонилмочевины: глибенкламид, глипизид, гликлазид, гликвидон и глимепирид;
- меглитиниды, или глиниды, или секретогены инсулина — производные аминокислот, обладающие коротким периодом действия: новонорм или репаглинид, старликс или натеглинид;
- тиазолидиндионы, или сенситайзеры, или глитазоны: актос или пиоглитазон, авандиа или розиглитазон);

- аналоги ГПП и препараты, ингибирующие дипептидилпептидазу IV типа.

Таким образом, сахароснижающие пероральные препараты, применяемые в настоящее время в клинической практике, представлены несколькими группами и отличаются друг от друга не только механизмом действия, но и наличием побочных эффектов, что необходимо учитывать при выборе того или иного препарата для проведения терапии. В табл. 3 представлены применяемые пероральные сахароснижающие препараты.

Алгоритм лечения СД 2-го типа:

- Диета и изменение образа жизни (регулярная физическая нагрузка, прекращение курения, обучение, умеренный прием алкоголя или прекращение приема алкоголя).
- Препараты, снижающие абсорбцию углеводов или жира в кишечнике (акарбоза, глюкобай, миглитол, орлистат).
- При избыточной массе тела (ИМТ  $30 \text{ кг/м}^2$  и более — бигуаниды (формин, глюкофаж, сиофор, метформин, глиформин).
- При выраженном ожирении — аноректики;
- Препараты сульфонилмочевины (при ИМТ  $< 30 \text{ кг/м}^2$ ).
- Секретогены короткого действия (репаглинид, натеглинид).
- Сенситайзеры инсулина — глитазоны (пиоглитазон, росиглитазон).
- Аналоги ГПП-1 и ингибиторы DPP-IV.
- Комбинированные препараты бигуанидов и сульфонилмочевины (глибомет, глюкованс).
- Комбинированные препараты росиглитазона и метформина (авандамет).
- Комбинированная терапия (бигуаниды или глитазоны + инсулин НПХ, левемир или лантус).
- Инсулинотерапия (микстард 30/70, профиль № 3, инсулин комб. 25/75 или 15/85), новомикс 30.
- При отсутствии компенсации — инсулин короткого действия.
- Аналоги инсулина (новорапид, хумалог, аpidра, левемир, лантус).

На первых этапах лечение СД 2-го типа включает диетотерапию, физические нагрузки и изменение образа жизни. В случае невозможности достижения компенсации углеводного обмена с помощью перечисленных мероприятий рекомендуется медикаментозная терапия. В течение длительного времени в качестве пероральной медикаментозной терапии рекомендовались секретогены, которые применялись в клинической практике. Результаты проспективного исследования UKPDS, проводившегося в течение 10 лет [7, 33], свидетельствуют о том, что у вновь выявленных больных СД 2-го типа независимо от применяемой интенсивной сахароснижающей терапии (препараты сульфонилмочевины, метформин или инсулин), при условии достижения целевых показателей компенсации углеводного обмена снижается риск развития микрососудистых осложнений на 25%, ретинопатии — на 21% и микроальбуминурии — на 34% по сравнению с группой больных, которым проводилась традиционная сахароснижающая терапия. Следует подчеркнуть, что наряду со снижением риска развития



Таблица 3

## Применяемые пероральные сахароснижающие препараты

| Препарат                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Механизм действия                                   | Побочные эффекты                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Сульфонилмочевины:</b><br>глибенкламид обычного (манинил 5) и короткого (микро-низированные формы манинила 1,75 и 3,5 мг) действия<br>глипизид обычного (глибенез) и пролонгированного (глибенез ретард) действия<br>гликлазид обычного (диабетон, глидиаб, реклид и др.) и пролонгированного (диабетон МВ) действия<br>гликвидон (глюренорм)<br>амарил — единственный эссенциальный препарат пролонгированного действия | Секретогены инсулина                                | Гипогликемия в зависимости от препарата и длительности его действия<br>Увеличение массы тела                           |
| <b>Несульфонилмочевинные стимуляторы секреции инсулина — меглитиниды или глиниды:</b><br>репаглинид — производное бензойной кислоты, препарат короткого действия<br>натеглинид или старликс — производное фенилаланина, препарат короткого действия                                                                                                                                                                         | Секретогены инсулина                                | Гипогликемия отмечается реже, но остается увеличение массы тела                                                        |
| <b>Бигуаниды:</b><br>метформин — глиформин, сиофор, глюкофаж, формин, метфогамма и др.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ингибирует скорость продукции глюкозы печенью и др. | Желудочно-кишечные нарушения, лактат ацидоз очень редко, как правило, при игнорировании наличия показаний к применению |
| <b>Глитазоны или тиазолидиндионы:</b><br>пиоглитазон (актос)<br>росиглитазон (авандия)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Сенситайзеры инсулина                               | Увеличение массы тела, возможность изменения функции печени                                                            |
| <b>Ингибиторы <math>\alpha</math>-глюкозидаз:</b><br>акарбоза, миглитол                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидаз                     | Желудочно-кишечные нарушения: умеренный метеоризм и диспепсия в первые дни применения                                  |
| <b>Инкретины и ингибиторы DPP-IV:</b><br>лираглутид, экзенатид<br>вилдаглиптин, ситаглиптин фосфат                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Аналоги ГПП<br>Ингибиторы DPP-IV                    | Тошнота, диспептические явления<br>Тошнота, диспептические явления                                                     |

микроангиопатий, у больных, получавших интенсивную сахароснижающую терапию, уменьшается и риск развития макрососудистых осложнений, в том числе инфаркта миокарда, на 16%.

Таким образом, интенсивная сахароснижающая терапия вне зависимости от применяемых препаратов позволяет достичь целевых показателей углеводного обмена, что является залогом снижения риска развития сосудистых осложнений диабета. С учетом наличия ожирения более чем у 90% больных СД 2-го типа, что сопровождается выраженной инсулинорезистентностью, предпочтение следует отдавать назначению метформина, а в случае его неэффективности — комбинированной терапии (метформин + глибенкламид). Более высокая эффективность комбинированной терапии объясняется тем, что сахароснижающее действие секретогенов инсулина и метформина различно. Если препараты сульфонилмочевины и глиниды (производные аминокислот) способствуют повышению содержания инсулина (гиперинсулинемии) в сыворотке крови и преодолению таким образом инсулинорезистентности, то сахароснижающее действие метформина обусловлено несколькими механизмами, в том числе уменьшением скорости образования глюкозы печенью за счет снижения глюконеогенеза путем ингибирования окисления липидов, а также за счет повышения утилизации глюкозы на периферии за счет активирования пострецепторных сигнальных путей действия инсулина и

увеличения активности глюкозных транспортеров — GLUT-1, GLUT-3 и GLUT-4, способствуя повышению транспорта глюкозы в эндотелии, гладких мышцах сосудов и в мышце сердца. Кроме того, под влиянием метформина повышается утилизация глюкозы слизистой кишечника, что приводит к снижению концентрации глюкозы в системе портальной вены. В случае комбинированной сахароснижающей терапии повышение эффективности лечения является следствием сложения механизмов действия секретогенов и метформина.

В последние годы благодаря внедрению новых групп лекарственных веществ (меглитиниды, тиазолидиндионы и др.) и получены новые возможности в достижении компенсации СД 2-го типа и снижении частоты сосудистых осложнений диабета. Меглитиниды, или глиниды (новонорм и старликс), относятся к секретогенам короткого действия, а глитазоны, или тиазолидиндионы (авандия и актос), — к сенситайзерам инсулина и основное их действие направлено на снижение инсулинорезистентности, т. е. на снижение влияния одного из основных компонентов патогенеза СД 2-го типа. Однако мы еще далеки от возможности применения для каждого больного патогенетической терапии, позволяющей полностью нормализовать нарушенный углеводный обмен при этом заболевании. Патогенез СД 2-го типа определяется наличием только инсулинорезистентности и дефектом секреции  $\beta$ -клеток островка поджелудочной желе-



зы, хотя именно эти два компонента являются основными причинами развития СД 2-го типа.

Новым этапом в патогенетической терапии СД 2-го типа следует считать применение аналогов ГПП-1 и ингибиторов дипептидилпептидазы IV типа. ГПП-1 и его аналоги усиливают стимулирующее влияние глюкозы на секрецию инсулина и стимулируют его синтез; снижают скорость поступления пищи из желудка в кишечник; способствуют развитию чувства "сытости"; угнетают секрецию глюкагона; увеличивают периферическую утилизацию глюкозы, улучшая гомеостаз глюкозы, как натощак, так и после приема пищи; способствуют неогенезу и пролиферации островков из стволовых клеток поджелудочной железы; снижают скорость апоптоза  $\beta$ -клеток; оказывают прямое протективное влияние на сердце при ишемии (инфаркт миокарда). Широкое применение аналогов ГПП-1 и ингибиторов дипептидилдипептидазы I и IV типов (ферменты, в норме инактивирующие и деградирующие молекулу ГПП-1 и других "малых" пептидов) поможет оценить их вклад в патогенетическую терапию СД и его поздних осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Accilli D., Arden K. C. // *Cell*. — 2004. — Vol. 117. — P. 421–426.
2. American Association of Clinical Endocrinologist. Medical guidelines for the management of diabetes mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management-2002 update // *Endocr. Pract.* — 2002. — Vol. 8. — Suppl. 1. — P. 40–82.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — Suppl. 1. — P. S1–S103.
4. Bloomgarden Z. T. // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 998–1010.
5. Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2003 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada // *Can. J. Diabets.* — 2003. — Vol. 27. — Suppl. 2. — P. S1–S152.
6. Cline G. W., Petersen K. F., Krssak M. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 240–246.
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus // *Arch. Ophthalmol.* — 1995. — Vol. 113. — P. 36–51.
8. Egawa K., Nakashima N., Sharma P. M. et al. // *Endocrinology*. — 2000. — Vol. 141. — P. 1930–1935.
9. El-Asaad W., Buteau J., Peyot M. L. et al. // *Endocrinology*. — 2003. — Vol. 144. — P. 4154–4163.
10. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes // *Diabet. Med.* — 1999. — Vol. 16. — P. 716–730.
11. Itani S. I., Ruderman N. B., Schmieder F., Boden G. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 2005–2011.
12. Itoh Y., Kawamata Y., Harada M. et al. // *Nature*. — 2003. — Vol. 422. — P. 173–176.
13. Martins E. F., Miyasaka C. K., Newsholme P. et al. // *Diabet. Metab.* — 2004. — Vol. 30. — P. 21–27.
14. Moeschel K., Beck A., Weigert C. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 25157–25163.
15. Morino K., Pedersen K. F., Dufour S. et al. // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 3587–3593.
16. Mulder H., Yang S., Sorhede Winzell M. et al. // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 122–128.
17. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B. et al. // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49. — P. 1711–1721.
18. Neschen S., Morino K., Hammond L. E. et al. // *Cell. Metab.* — 2005. — Vol. 2. — P. 55–65.
19. Nolan C. J., Leahy J. L., Delghingaro-Augusto V. et al. // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49. — P. 2120–2130.
20. Pappan K. L., Pan Z., Kwon G. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280. — P. 9023–9029.
21. Perseghin G., Ghosh S., Gerow K., Shulman G. I. // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46. — P. 1001–1009.
22. Perseghin G., Price T. B., Petersen K. F. et al. *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1357–1362.
23. Perseghin G., Scifo P., De Cobelli F. et al. // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48. — P. 1600–1606.
24. Petersen K. F., Dufour S., Befroy D. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 664–671.
25. Ramanadham S., Song H., Bao S. et al. // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — Suppl. 1. — P. S179–S185.
26. Roduit R., Nolan C., Alarcon C. et al. // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 1007–1019.
27. Rothman D. L., Magnusson I., Cline G. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1995. — Vol. 92. — P. 983–987.
28. Ruderman N., Prentki M. // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2004. — Vol. 3. — P. 340–351.
29. Samuel V. T., Liu Z. X., Qu X. Q. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 32345–32353.
30. Stratton I. M., Adler A. L., Neil H. A. et al. // *Br. Med. J.* — 2000. — Vol. 321. — P. 405–412.
31. Taniguchi C. M., Emanuelli B., Kahn C. R. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2006. — Vol. 7. — P. 85–96.
32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effects of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 854–865.
33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effects of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 854–865.
34. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment of risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 837–853.
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment of risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 837–853.
36. Weiss R., Dufour S., Taksali S. E. et al. // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 951–957.
37. Wild S., Roglic G., Green A. et al. // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 1047–1053.
38. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication- Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. — Geneva: WHO, 1999.
39. Yu C. L., Chen Y., Cline G. W. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 50230–50236.

Поступила 06.03.07



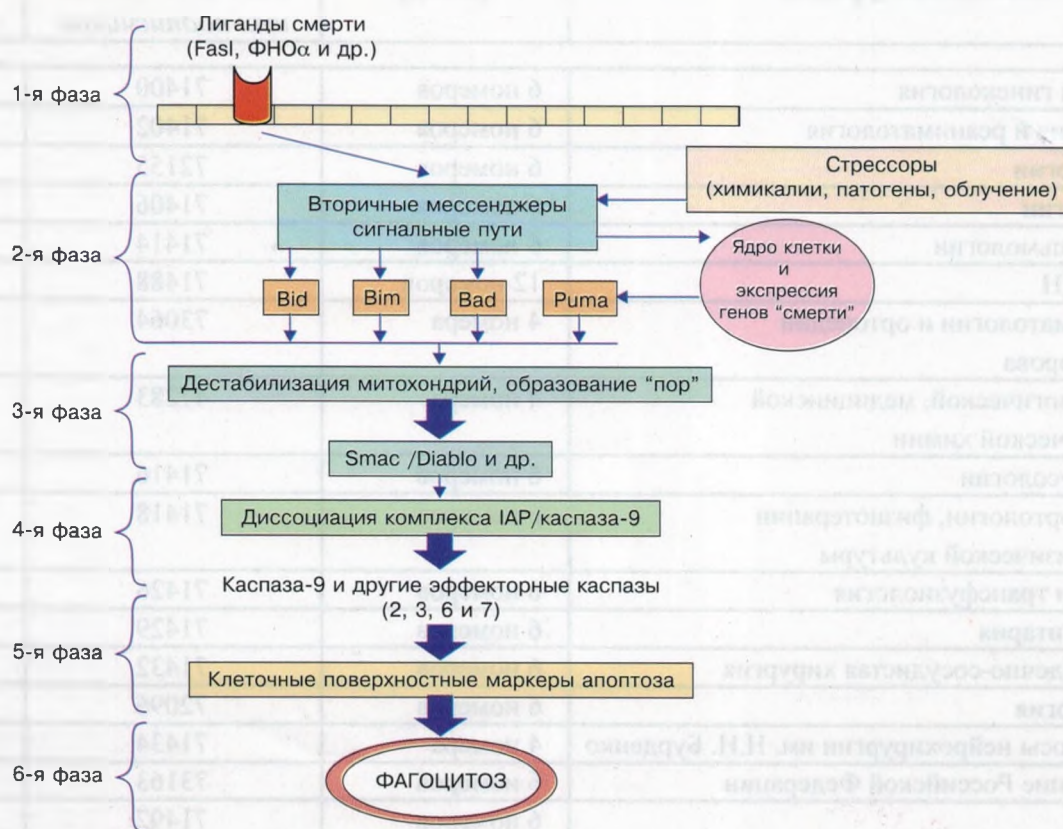


Рис. 4. Последовательность фаз апоптоза.

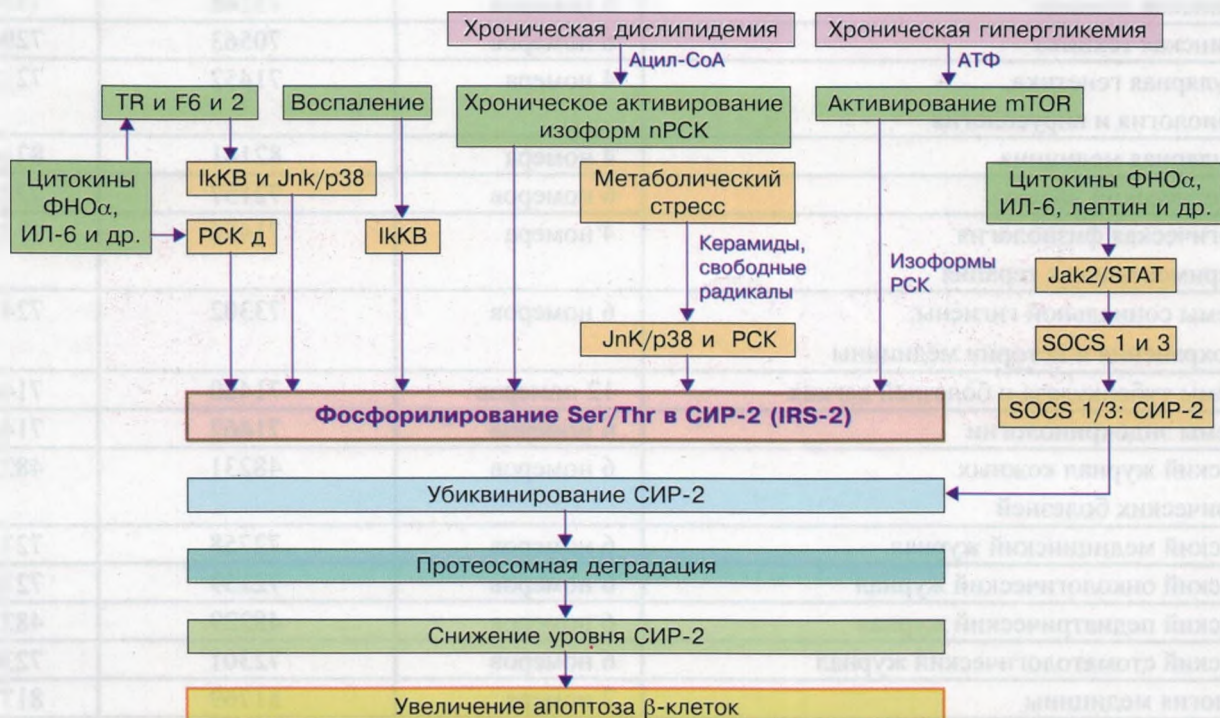


Рис. 5. Механизмы деградации CIP-2 и апоптоза β-клеток при СД 2-го типа.





Рис. 2. Влияние гормонов жировой ткани на чувствительность к инсулину.

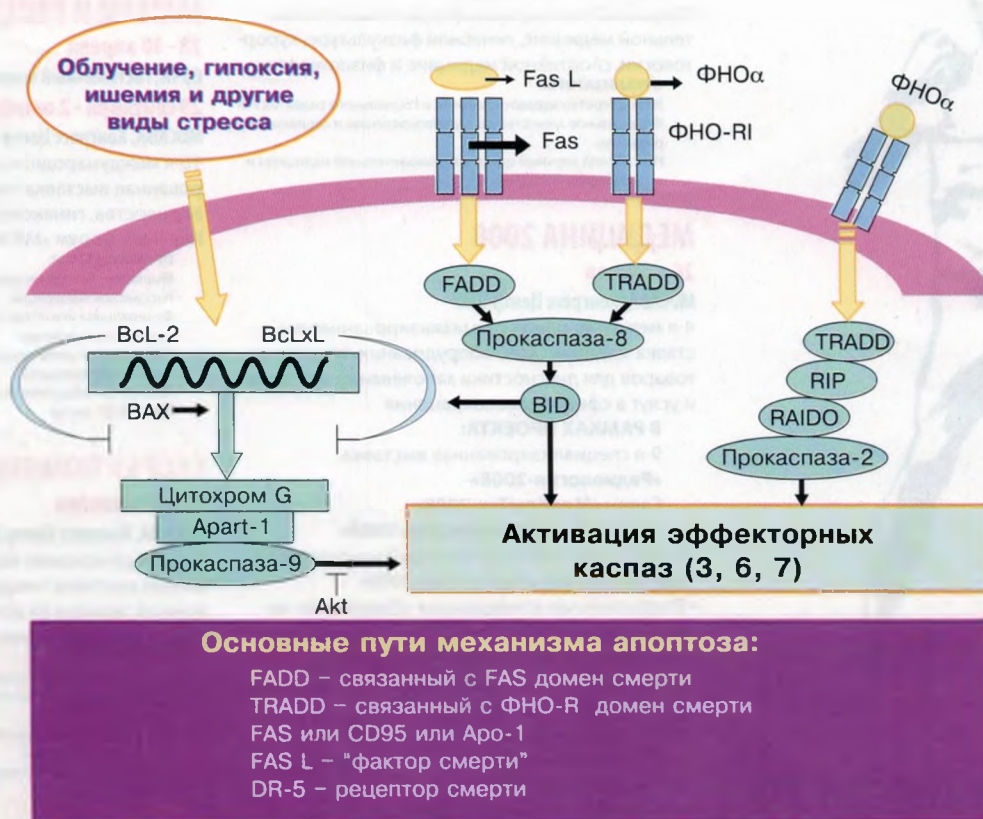


Рис. 3. Основные пути механизма апоптоза.