

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

6.2008

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 8-499-248-70-86

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. редакции 8-499-766-05-60
факс 8-499-248-70-86

Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несет
рекламодатель

Редактор *О. Н. Красникова*
Переводчик *Т. А. Четчикова*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *Т. А. Малеева*
Технический редактор *Н. А. Шпак*

Уч.-изд. л. 7,84.
Усл. кр.-отг. 12,74.
Уч.-изд. л. 9,12.
Заказ 1254.

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. № 6. 1—56.

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 54

ноябрь—декабрь

6 • 2008

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ДЕДОВ И. И. (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.
ДОГАДИН С. А.
ДРЕВАЛЬ А. В.
КАНДРОР В. И. (ответственный секретарь)
КАСАТКИНА Э. П.
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
МКРТУМЯН А. М.
ПАНКОВ Ю. А.
ПЕТЕРКОВА В. А. (зам. главного редактора)
ПЕТУНИНА Н. А.
ПОТЕМКИН В. В.
РЕБРОВА О. Ю.
СУПЛОТОВА Л. А.
ТРОШИНА Е. А.
ФАДЕЕВ В. В.
ШЕСТАКОВА М. В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Издательство "МЕДИЦИНА"

90

ЛЕТ

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА

г. Москва, 117036,
ул. Д.М. Ульянова, д. 11

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Древал А. В., Мисникова И. В., Барсуков И. А.* Восемь моделей скрининга на нарушения углеводного обмена 3
- Аметов А. С., Доскина Е. В., Мащенко Е. А.* Оценка эффективности бивалоса в лечении постменопаузального остеопороза при сахарном диабете 2-го типа 8
- Гринева Е. Н., Малахова Т. В., Цой У. А.* Диагностика и лечение кистозно-измененных узлов щитовидной железы 12
- Гончаров Н. П., Колесникова Г. С.* Параметры надпочечникового стероидогенеза у женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением 16
- Лапшина А. М., Марова Е. И., Абросимов А. Ю., Аблицов Ю. А., Арапова С. Д., Рожинская Л. Я., Кузнецов Н. С.* Клинико-морфологическая характеристика опухолей у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом 21

Заметки из практики

- Стронгин Л. Г., Загайнов В. Е., Корнева К. Г., Ежова Е. А., Березова Л. Е., Хазов М. В., Никитина М. Е., Орлинская Н. Ю., Шибашева Ю. В., Кушникова Н. Н.* Тяжелый гиперпаратиреоз. Трудности диагностики (описание случая) 26

Экспериментальная эндокринология

- Клебановас Ю., Лашас Л., Лашене Д., Бараускас В.* Влияние гормона роста человека на состояние коллагена в области повреждения кожи крыс 28

Обзоры

- Шварц В.* Применение римонабанта при сахарном диабете 2-го типа 32
- Табеева К. И., Беловалова И. М., Свириденко Н. Ю.* Оптическая нейропатия: диагностика и лечение 38
- Трошина Е. А., Бельцевич Д. Г., Молашенко Н. В.* Первичный гиперальдостеронизм 43

Пресс-релиз

- ADVANCE.** Крупнейшее исследование в области сахарного диабета, доказавшее роль интенсивного контроля гликемии в профилактике основных осложнений диабета 52

- Указатель статей, опубликованных в журнале "Проблемы эндокринологии" в 2008 г. 53

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Dreval A. V., Misnikova I. V., Barsukov I. A.* Eight models of screening for carbohydrate metabolic disturbances 3
- Ametov A. S., Doskina Ye. V., Mashchenko Ye. A.* Evaluation of the efficacy of bivalos in the treatment of postmenopausal osteoporosis in type 2 diabetes 8
- Grineva Ye. N., Malakhova T. V., Tsoi U. A.* The diagnosis and treatment of cystically altered changes in thyroid nodules 12
- Goncharov N. P., Kolesnikova G. S.* Parameters of adrenal steroidogenesis in reproductive age females with obesity 16
- Lapshina A. M., Marova Ye. I., Abrosimov A. Yu., Ablitsov Yu. A., Arapova S. D., Rozhinskaya L. Ya., Kuznetsov N. S.* Clinical and morphological characteristics of tumors in patients with ACTH ectopic syndrome 21

Clinical Notes

- Strongin L. G., Zagainov V. Ye., Korneva K. G., Yezhova Ye. A., Berezova L. Ye., Khazov M. V., Nikitina M. Ye., Orlinkskaya N. Yu., Shebasheva Yu. V., Kushnikova N. N.* Severe hyperparathyroidism. Diagnostic difficulties (a description of a case) 26

Experimental Endocrinology

- Klebanovas J., Lasas L., Lasiene D., Barauskas V.* Effect of human growth hormone on the status of collagen in the area of rat skin damage 28

Reviews

- Shvarts V.* Use of rimonabant in type 2 diabetes mellitus 32
- Tabeyeva K. I., Belovalova I. M., Sviridenko N. Yu.* Optical neuropathy: diagnosis and treatment 38
- Troshina Ye. A., Beltsevich D. G., Molashenko N. V.* Primary hyperaldosteronism 43

News Release

- ADVANCE.** A large-scale diabetes mellitus study proving the role of intensive glycemic control in the prevention of major complications of diabetes 52

- Index of papers published in this journal in 2008 53

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616-008.934.54-07

А. В. Древаль, И. В. Мисникова, И. А. Барсуков

ВОСЕМЬ МОДЕЛЕЙ СКРИНИНГА НА НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Отделение терапевтической эндокринологии (руководитель — проф. А. В. Древаль) Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского (дир. — член-корр. РАМН Г. А. Оноприенко)

Результаты скрининга по выявлению нарушений углеводного обмена зависят от используемых диагностических критериев и метода исследования: определение только гликемии натощак или использование орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ).

По результатам популяционного исследования среди взрослого населения двух районов Московской области (2638 лиц), включавшего проведение ОГТТ у 2508 лиц, проанализированы чувствительность и специфичность различных моделей скрининга (ВОЗ, АДА, МДФ и несколько гипотетических моделей), оценена распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушенной гликемии натощак (НГН). Рассмотрено 8 моделей скрининга. Показано, что выбор модели скрининга существенно влияет на распространенность СД2, НТГ и НГН, что объясняется различной чувствительностью моделей по выявлению нарушений углеводного обмена. Скрининг с использованием рекомендаций ВОЗ 1999 г. обладает наибольшей чувствительностью для выявления СД2 и НТГ, а наименьшей чувствительностью ($Se = 0,80$) по выявлению СД2 обладает модель скрининга, при которой измерение глюкозы плазмы проводится только после нагрузки 75 г глюкозы. Скрининг согласно консенсусу АДА и МДФ позволяет значительно сократить число ОГТТ на 43,5% без существенного влияния на чувствительность по определению СД2 ($Se = 0,96$).

Ключевые слова: скрининг, нарушения углеводного обмена, НТГ, НГН, сахарный диабет 2-го типа, чувствительность.

The results of a screening for carbohydrate metabolic disturbances depend on used diagnostic criteria and a study method: determination of fasting blood glucose levels alone or use of an oral glucose tolerance test (OGTT).

The results of a population-based screening among the adult populations of two districts of the Moscow Region ($n = 2638$), which involved OGTT in 2508 persons, were used to analyze the sensitivity (Se) and specificity of different screening models (developed by WHO, ADA, and IDF and several hypothetic models) and to estimate the prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM-2), glucose intolerance (GI), and impaired fasting glycemia (IFG). Eight screening models were considered. Choice of a screening model substantially was shown to affect the prevalence of DM-2, GI, and IFG, which is attributable to a varying sensitivity of the models in detecting carbohydrate metabolic disturbances. Screening using the 1999 WHO recommendations shows the highest sensitivity in detecting DM-2 and GI but the screening model in which plasma glucose is measured only after 75-g glucose load has the least one ($Se = 0,80$) in identifying DM-2. According to the ADA and IDF consensus, screening may considerable reduce the number of OGTTs by 43.5% without substantially affecting the sensitivity ($Se = 0,96$) in detecting DM-2.

Key words: screening, glucose metabolic disturbances, glucose intolerance, impaired fasting, glycemia, type 2 diabetes, sensitivity.

В настоящее время ведущие международные организации, такие как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Американская диабетическая ассоциация (АДА), Международная диабетическая ассоциация (МДФ), предлагают различные модели проведения скрининга для выявления нарушений углеводного обмена (НУО). При этом результаты скрининга во многом зависят от используемых диагностических критериев и метода исследования (определение только гликемии натощак или использование орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ)).

В большинстве стран скрининг проводится на основании рекомендаций ВОЗ 1999 г. [15]. Согласно классификации ВОЗ, нарушенная гликемия натощак (НГН) диагностируется при уровне глюкозы плазмы выше 6,0 ммоль/л. ВОЗ рекомендует ОГТТ как оптимальный метод выявления нарушений углеводного обмена, позволяющий диагностировать не только НГН и сахарный диабет (СД), но и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ). Тем не менее при ограничении материальных и организационных ресурсов эксперты ВОЗ допускают при скрининге измерение глюкозы только натощак или через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы.

АДА предлагает другой подход к проведению скрининга для выявления НУО. Согласно рекомендациям АДА диагностика НУО при скрининге осуществляется на основании определения только гликемии натощак. Существенным отличием классификации АДА от классификации ВОЗ является снижение верхней границы нормы глюкозы плазмы натощак (ГПН) до 5,5 ммоль/л, что значительно увеличивает распространенность НГН в популяции [13].

Некое компромиссное решение по проведению скрининга отражено в рекомендациях МДФ (2005 г.). Согласно этим рекомендациям, известным также как консенсус АДА и МДФ [8], всем обследованным определяется ГПН, а ОГТТ проводится только при выявлении НГН по критериям АДА, т. е. при ГПН более 5,5 ммоль/л. Следует отметить, что в мае 2007 г. опубликованы новые рекомендации МДФ, в которых ОГТТ рекомендуется проводить лицам с ГПН от 6,1 до 6,9 ммоль/л, т. е. при выявлении НГН по критериям ВОЗ [2].

Цель данной статьи — сравнение различных моделей скрининга на НУО путем определения их чувствительности и специфичности по выявлению СД 2-го типа (СД2), НТГ и НГН на примере ре-

зультатов скрининга, проведенного в двух районах Московской области. В статье рассмотрены известные модели скрининга, предложенные АДА, ВОЗ и МДФ, а также несколько гипотетически возможных моделей скрининга, предполагающие использование различных критериев НГН и проведение ОГТТ в особых группах.

Материалы и методы

Скрининг на НУО проведен среди населения двух муниципальных образований Московской области (Луховицкий район и г. Жуковский) с 23 марта по 10 мая 2006 г.

Стратифицированная выборка формировалась следующим образом: из базы данных полисов обязательного медицинского страхования, насчитывающей 100 666 человек (41% — мужчины и 59% — женщины), методом случайной выборки согласно половозрастному составу населения были отобраны 8000 человек в возрасте от 18 лет и старше, которым разослали письма с приглашением пройти скрининг на НУО. Выборка осуществлялась с помощью таблицы случайных чисел, генерируемых компьютерной программой Microsoft Office Excel 2006. Полученные числа соответствовали порядковым номерам полисов в базе данных ОМС. Из 8000 приглашенных согласились принять участие в скрининге 2638 человек (797 (30,21%) мужчин и 1841 (69,79%) женщина). Средний возраст обследованных составил $52,61 \pm 15,79$ года, что соответствует среднему возрасту взрослого жителя данных районов Московской области.

У 130 человек диагноз СД2 был установлен ранее, поэтому их исключили из исследования. В результате стандартный ОГТТ был проведен всем лицам, у которых ранее НУО не выявлялись: всего 2508 обследованных (30,5% мужчин и 69,5% женщин). Все участники до начала обследования подписывали форму информированного согласия, утвержденную Независимым комитетом по этике МОНИКИ. Глюкозу капиллярной плазмы крови определяли с помощью автоматического анализатора NemoCue Glucose 201+ (Швеция).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью статистического модуля компьютерной программы Microsoft Office Excel 2006.

В зависимости от выбора диагностических критериев (АДА или ВОЗ) и метода исследования (только определение ГПН или ОГТТ) рассмотрено 8 моделей проведения скрининга.

Модель 1 (проведение скрининга по критериям ВОЗ). ОГТТ проводится всем лицам, участвующим в скрининге. НГН определяется, когда уровень ГПН от 6,1 до 6,9 ммоль/л и глюкоза плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы в ходе ОГТТ менее 8,9 ммоль/л; НТГ определяется как ГПН менее 6,1 ммоль/л и глюкоза плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы в ходе ОГТТ от 8,9 до 12,1 ммоль/л. Чувствительность и специфичность по выявлению СД2, НГН и НТГ данного метода проведения скрининга приняты за стандарт, т. е. равны 1.

Модель 2 (проведение скрининга по критериям ВОЗ, но без ОГТТ). Всем участникам определяется

только ГПН. Критерием НГН является уровень ГПН до 6,9 ммоль/л.

Модель 3 (проведение скрининга по критериям ВОЗ, но без определения ГПН). Всем участникам выполняется определение только глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы.

Модель 4 (проведение скрининга по критериям АДА). Скрининг проводится только на основании определения ГПН. Критерием НГН является уровень ГПН от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Модель 5 (проведение скрининга согласно консенсусу АДА и МДФ, 2005 г.). Всем участникам определяется гликемия натощак, а ОГТТ осуществляется только у лиц с уровнем ГПН от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Модель 6 (проведение скрининга согласно консенсусу МДФ, 2007). Всем участникам определяется ГПН, а ОГТТ проводится у лиц с уровнем ГПН от 6,1 до 6,9 ммоль/л.

Модель 7 (проведение ОГТТ только у лиц с нормогликемией по критериям ВОЗ). Всем участникам определяется ГПН, а ОГТТ проводится только у лиц с уровнем ГПН ниже 6,1 ммоль/л.

Модель 8 (проведение ОГТТ только у лиц с нормогликемией по критериям ВОЗ). Всем участникам определяется ГПН, а ОГТТ проводится только у лиц с уровнем ГПН менее 5,6 ммоль/л.

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) различных моделей скрининга рассчитывали по формулам:

$$Se = TP/(TP + FN) \text{ и } Sp = TN/(TN + FP),$$

где: TP — число правильных положительных результатов; TN — число правильных отрицательных результатов; FP — число ложноположительных результатов; FN — число ложноотрицательных результатов.

Результаты и их обсуждение

Модель 1 (проведение скрининга по критериям ВОЗ). Распространенность СД2 по критериям ВОЗ (согласно модели 1) составила 3,9%, НГН — 2,31%, НТГ — 4,78% и сочетания НГН + НТГ — 1,75% (рис. 1). Нормальные показатели углеводного обмена выявлены у 87,26% обследованных.

Таким образом, данная модель скрининга позволяет выявить 100% лиц с СД2 и НТГ, а также НГН (в случае ГПН от 6,1 ммоль/л и выше).

Модель 2 (проведение скрининга по критериям ВОЗ, но без ОГТТ). При проведении скрининга по модели

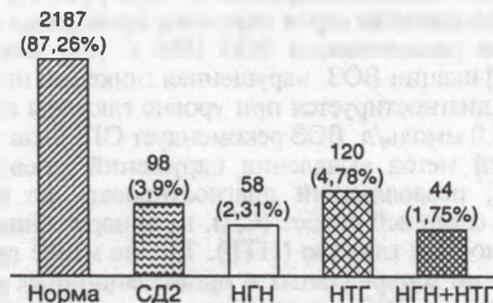


Рис. 1. Распространенность СД2, НГН, НТГ и сочетания НГН + НТГ на основании скрининга по модели 1.

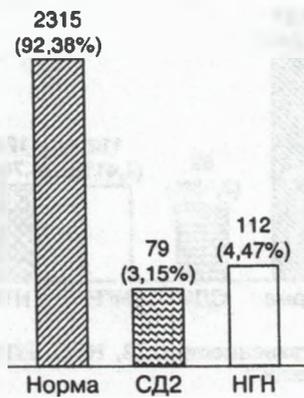


Рис. 2. Распространенность СД2, НГН на основании скрининга по модели 2.

2 СД2 диагностируется у 3,15%, НГН — у 4,47%, а 92,38% лиц признаются здоровыми (рис. 2).

При использовании данной модели скрининга чувствительность по выявлению СД2 составляет 0,84, а специфичность — 1. Лица с НТГ при использовании модели 2 не выявляются, т. е. чувствительность и специфичность по диагностике НТГ равны 0. Чувствительность и специфичность по выявлению НГН при использовании данной модели равны 1.

Определение только уровня ГПН в эпидемиологических исследованиях не отражает в полной мере распространенность ранних НУО и СД2 среди населения. Более того, заведомо ее занижает, так как не позволяет обнаружить лиц, у которых НУО (СД2 или НТГ) можно выявить только в условиях углеводной нагрузки. Причем доля НТГ в общей структуре ранних НУО составляет 54,05% (при скрининге по критериям ВОЗ). Следовательно, исключение 2-часовой точки из обследования, проводимого по критериям ВОЗ, приведет к потере более половины лиц с ранними НУО.

Модель 3 (проведение скрининга по критериям ВОЗ, но без определения ГПН). Используя данную модель скрининга, получаем распространенность СД2 2,9%. Чувствительность по выявлению СД2 составит 0,80, а специфичность — 1 (рис. 3).

НТГ установлено в 7,18% случаев, при этом чувствительность 1, а специфичность 0,99. Специфичность по выявлению НТГ снижается, так как у час-

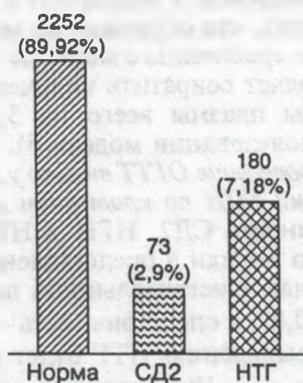


Рис. 3. Распространенность СД2 и НТГ на основании скрининга по модели 3.

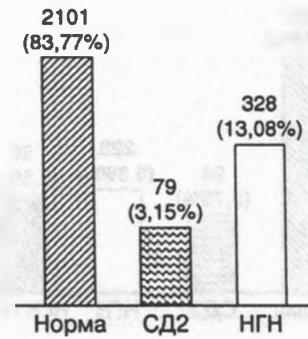


Рис. 4. Распространенность СД2 и НГН на основании скрининга по модели 4.

ти лиц с НТГ на самом деле имеется СД, который мог быть выявлен при определении гликемии натощак.

Лица с НГН при использовании данной модели не выявляются (чувствительность и специфичность равны 0), вследствие чего у 26,13% лиц с ранними НУО диагноз остается неустановленным.

Очевидные недостатки данной модели скрининга — низкая чувствительность по выявлению СД2 и невозможность диагностировать НГН.

Модель 4 (проведение скрининга по критериям АДА). По схеме скрининга НУО, предлагаемой АДА, когда рекомендуется исследовать только ГПН, частота выявления СД2 составляет 3,15%. НГН наблюдается у 13,08% обследованных. В итоге лиц с нормальными показателями ГПН оказывается 83,77% (рис. 4).

Чувствительность по выявлению СД2 с помощью данной модели снижается до 0,84 по сравнению с моделью 1, так как СД2 не определяется у лиц, у которых СД диагностируется только по 2-й точке при проведении ОГТТ. Специфичность по выявлению СД2 с помощью модели 4 остается равной 1.

Диагностировать НТГ с помощью модели 4 невозможно, так как ОГТТ не проводится, т. е. чувствительность и специфичность этого метода по определению НТГ равна 0.

Чувствительность по выявлению НГН с помощью 4-й модели равна 1, а специфичность по сравнению с 1-й моделью снижается до 0,91. Следует отметить, что 2/3 лиц с НГН по критериям АДА (9,01% от всех обследуемых) — это лица с ГПН от 5,6 до 6,0 ммоль/л и лишь 4,07% обследованных имеют ГПН 6,1 — 6,9 ммоль/л. Очевидно, что если за "золотой стандарт" проведения скрининга принять рекомендации АДА, то специфичность метода по выявлению НГН будет равна 1.

При проведении скрининга по модели 4 потери в диагностике ранних НУО будут гораздо меньше по сравнению с моделью 2. Так, диагноз ранних НУО не будет установлен у 19,12% обследованных (при использовании модели 2 — у 49,55%), так как у этих лиц имеется НТГ при нормальном уровне ГПН. Следовательно, предлагаемое АДА снижение порогового значения нормы ГПН с 6,1 до 5,6 ммоль/л позволяет косвенно выявить часть лиц с НТГ, не проводя специально ОГТТ, так как у них уже имеется НГН.

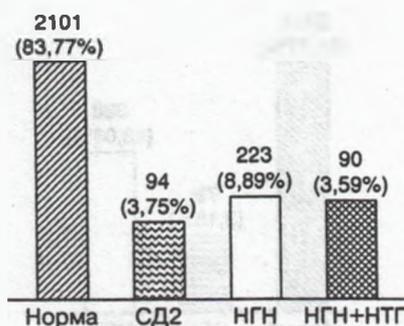


Рис. 5. Распространенность СД2, НГН и сочетания НГН + НТГ на основании скрининга по модели 5.

Модель 5 (проведение ОГТТ только у лиц с НГН, определяемой по критериям АДА). При использовании модели 5 распространенность СД2 составит 3,75%, НГН — 8,89%, а НГН + НТГ — 3,59%. У 83,77% обследованных лиц НУО не обнаруживаются (рис. 5).

Чувствительность модели 5 по выявлению СД2 увеличивается по сравнению с моделью 4 до 0,96, так как проведение ОГТТ лицам с НГН позволяет у некоторых из них диагностировать СД2 по 2-й точке в тесте. Специфичность по выявлению СД2 остается равной 1. Эта модель позволяет выявить часть больных с НТГ ($Se = 0,69$).

Чувствительность модели 5 по выявлению НГН составляет 1, а специфичность — 0,92.

Отказ от проведения ОГТТ у лиц с нормальной ГПН приводит к существенной экономии средств, так как количество измерений глюкозы плазмы сокращается на 43,5%. Однако в этом случае невозможно выявить изолированную НТГ, а только сочетание НТГ + НГН.

Модель 6 (проведение ОГТТ только у лиц с НГН, определяемой по критериям ВОЗ, 1999 г.). При использовании модели 6 распространенность СД2 составит 3,55%, НГН — 2,31%, а НГН + НТГ — 1,75%, у 92,38% обследованных лиц НУО не выявляются (рис. 6).

Чувствительность данной модели по выявлению СД2 равна 0,92, а специфичность — 1.

Чувствительность и специфичность модели 6 по выявлению НГН составляют 1. Чувствительность по выявлению НТГ остается крайне низкой — 0,58. Использование данной модели существенно снижает возможности скрининга по выявлению НТГ по сравнению с моделью 5.

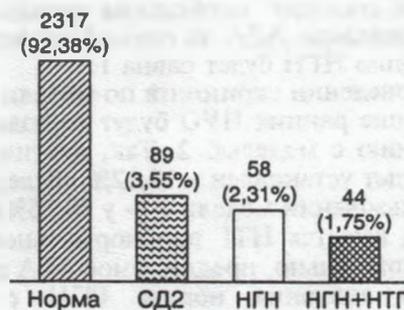


Рис. 6. Распространенность СД2, НГН и сочетания НГН + НТГ на основании скрининга по модели 6.

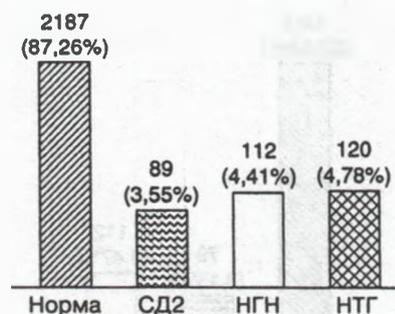


Рис. 7. Распространенность СД2, НГН, НТГ на основании скрининга по модели 7.

Пусть цель эпидемиологического обследования — выявление всех лиц с теми или иными НУО. Тогда тем, у кого выявлено НГН, можно не проводить ОГТТ, так как НУО уже диагностировано. Следовательно, ОГТТ необходимо проводить только у лиц с нормальными значениями ГПН. Это позволит выявить лиц с НТГ или явным СД среди тех, у кого ГПН нормальна и в результате будут охвачены все обследуемые с НУО. Эти рассуждения позволили нам предложить модели 7 и 8 проведения скрининга.

Модель 7 (определение гликемии натощак + проведение ОГТТ только у лиц с нормальными значениями ГПН по критериям ВОЗ, 1999 г.). Распространенность СД2, НГН и НТГ согласно модели 7 представлена на рис. 7. Чувствительность по выявлению СД2 составляет в этом случае 0,92, а специфичность равна 1.

Чувствительность и специфичность модели 7 по выявлению НГН составляет 1. Чувствительность по выявлению НТГ — 0,79.

Следует отметить, что при использовании модели 7 СД2 не выявляется у лиц, у которых ГПН повышена до уровня НГН, а по 2-й точке в ОГТТ мог бы быть установлен СД2, что занижает распространенность диабета в популяции. Причем чувствительность данной модели по выявлению диабета ниже, чем у модели 5 — 0,92 и 0,96 соответственно. Несомненным преимуществом модели 7 является выявление НТГ среди лиц с нормальными показателями гликемии натощак, которые были бы признаны здоровыми при скрининге по модели 5. Чувствительность по выявлению НТГ модели 7 по сравнению с моделью 5 возрастает с 0,69 до 0,79. Следует признать, что скрининг по модели 5 более экономичен по сравнению с моделью 7, так как последний позволяет сократить количество исследований глюкозы плазмы всего на 3,81% (против 43,5% при использовании модели 5).

Модель 8 (проведение ОГТТ только у лиц с нормальными значениями ГПН по критериям АДА, 2003 г.). Распространенность СД2, НГН и НТГ при скрининге согласно модели 8 представлена на рис. 8.

В этом случае чувствительность по выявлению СД2 составит 0,87, а специфичность — 1. Чувствительность по выявлению НТГ будет равна 0,65, а специфичность — 1. Чувствительность по выявлению НГН составит 1, а специфичность — 0,91. Снижение специфичности по выявлению НГН

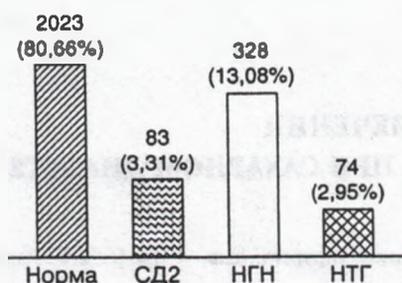


Рис. 8. Распространенность СД2, НГН, НТГ на основании скрининга по модели 8.

обусловлено тем, что у части лиц НГН будет диагностировано по уровню ГПН, попавшему в интервал от 5,6—6,0 ммоль/л.

Ограничения представленного анализа

При проведении данного анализа за "золотой стандарт" принята модель 1 (осуществление скрининга по критериям ВОЗ 1999 г.). Однако на сегодняшний день остается спорным вопрос о верхней границе нормы ГПН. Снижение верхней границы нормы ГПН, предложенное АДА, связано с тем, что риск развития СД2 увеличивается при ГПН не только выше 6,0 ммоль/л, но и выше 5,5 ммоль/л [4, 11]. Однако в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, имеющих ГПН от 5,5 до 6,0 ммоль/л, получены противоречивые результаты [3, 9—12, 14]. У лиц, имеющих НТГ по результатам ОГТТ, отмечен повышенный риск развития не только СД, но и сердечно-сосудистых заболеваний [1, 6, 7, 11]. Отсутствие убедительных данных о необходимости снижения верхней границы нормы ГПН до 5,5 ммоль/л (сохранение прежних критериев ВОЗ и МДФ) послужило основанием использования в данном анализе в качестве "золотого стандарта" рекомендаций ВОЗ 1999 г.

Выводы

1. Выбор модели скрининга (диагностические критерии и методика проведения) существенно влияет на распространенность СД2, НТГ и НГН, что объясняется различной чувствительностью моделей по выявлению нарушений углеводного обмена.

2. Использование рекомендаций ВОЗ 1999 г. для проведения скрининга (модель 1) обладает наибольшей чувствительностью для выявления СД2 и

НТГ, а наименьшей чувствительностью ($Se = 0,80$) по выявлению СД2 обладает модель скрининга, при которой измерение глюкозы плазмы проводится только после нагрузки 75 г глюкозы (модель 3).

3. Полный отказ от проведения ОГТТ, предусмотренный в моделях 2 (проведение скрининга по критериям ВОЗ, но без ОГТТ) и 4 (рекомендации АДА, 2003 г.) не позволяет выявить лиц с НТГ и приводит к снижению чувствительности скрининга по выявлению СД2 ($Se = 0,84$ в обоих случаях).

4. Консенсус АДА и МДФ (модель 5) позволяет значительно сократить число ОГТТ (на 43,5%) без существенного влияния на чувствительность по выявлению СД2 ($Se = 0,96$).

5. При использовании любых моделей, предусматривающих сокращение числа ОГТТ, наблюдается значительное снижение чувствительности метода для выявления НТГ (от 0,58 при использовании модели 6 до 0,79 при использовании модели 7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Чазова Т. Е., Сунцов Ю. И. Эпидемиология сахарного диабета. — М., 2003. — С. 47—51.
2. Alberti K. G. M., Zimmet P., Shaw J. // *Diabet. Med.* — 2007. — Vol. 24. — P. 451—463.
3. Balkau B., Bertrais S., Ducimetiere P., Eschwege E. // *Diabet. Care.* — 1999. — Vol. 22. — P. 696—699.
4. Balkau B., Hillier T., Vierron E. et al. // *Diabetologia.* — 2005. — Vol. 48. — P. 801—802.
5. Dekker J. M., Balkau B. // *Diabet. Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 1173—1175.
6. de Vegt F., Dekker J. M., Ruhe H. G. et al. // *Diabetologia.* — 1999. — Vol. 42. — P. 926—931.
7. de Vegt F., Dekker J. M., Jager A. et al. // *J. A. M. A.* — 2001. — Vol. 285. — P. 2109—2113.
8. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guidelines for Type 2 Diabetes. — Brussels, 2005. — P. 8—11.
9. Kanaya A. M., Herrington D., Vittinghoff E. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 142. — P. 813—820.
10. Tai E. S., Goh S. Y., Lee J. J. M. et al. // *Diabet. Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 1728—1734.
11. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group // *Arch. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 61. — P. 397—405.
12. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group // *Diabet. Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 688—696.
13. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabet. Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 3160—3167.
14. Wen C. P., Cheng T. Y. D., Tsai S. P. et al. // *Diabet. Care.* — 2005. — Vol. 28. — P. 2756—2761.
15. World Health Organization: Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. — Geneva, 1999.

Поступила 18.01.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 615.272.2.03:616.71-007.234-06:616.379-008.64]-055.2

А. С. Аметов, Е. В. Доскина, Е. А. Мащенко

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ БИВАЛОСА В ЛЕЧЕНИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии (зав. — проф. А. С. Аметов) ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

Цель работы — изучить эффективность и переносимость препарата бивалос при лечении постменопаузального остеопороза (ОП) у женщин с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Обследовано 29 женщин с ОП, подтвержденным методом DEXA, в возрасте старше 50 лет, находившихся в постменопаузальном периоде климактерии и с верифицированным диагнозом СД2. После обследования, включавшего определение Са и Р крови, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), гликемии крови натощак и через 2 ч после еды, тестирование с помощью опросника оценки качества жизни Европейской группы качества жизни EuroQoL EQ-5D, оценки динамики болевого синдрома с помощью 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкалы, пациенткам назначена терапия ОП в виде препаратов бивалос (2 г/сут) и кальций Д₃ Никомед (2 таблетки в сутки). Через 12 мес проводили повторное обследование. Было выявлено достоверное повышение минеральной плотности кости (МПК) как в поясничном (на 6%), так и в дистальном (на 5,6%) отделах бедренной кости. При этом снижение болевого синдрома отмечается у 85,7% пациенток с болевым синдромом, качество жизни улучшается у 51,7% женщин. Бивалос хорошо переносится больными с СД2, побочные явления возникают редко, достаточно быстро регрессируют и не требуют отмены препарата. По результатам исследования сделан вывод, что применение бивалоса безопасно и эффективно у пациенток с сочетанной патологией — постменопаузальным ОП и СД2.

Ключевые слова: остеопороз, постменопауза, бивалос, диабет.

The purpose of the investigation was to study the efficacy and tolerability of Bivalos in the treatment of postmenopausal osteoporosis (OP) in women with type 2 diabetes mellitus (DM-2). Twenty-nine women with OP verified by the DEXA test at the age of above 50 years who had a postmenopause and a verified diagnosis of DM-2 were examined. After examination comprising the determination of blood calcium and phosphorus, glycated hemoglobin, glycemia on an empty stomach and two hours after a meal, testing with the European quality of life questionnaire EQ-5D, evaluation of the natural history of pain syndrome by a 100-ml visual analog scale, the patients were given osteoporosis therapy with Bivalos, 2 g/day, Calcium D₃ Nikomed, 2 tablets daily. Reexamination was made following 12 months. A significantly higher bone mineral density was revealed in both the lumbar (by 6%) and distal (by 5.6%) segments of the femur. At the same time, there was a reduction in 85.7% of the patients with pain syndrome, the quality of life improved in 51.7% of the females. Bivalos was well tolerated by patients with DM-2; adverse reactions occurred rarely, regressed sufficiently rapidly, and required no drug discontinuance. The findings have led to the conclusion that the use of Bivalos is safe and effective in patients with comorbidity (postmenopausal OP and DM-2).

Key words: osteoporosis, postmenopause, Bivalos, diabetes.

По прогнозам эпидемиологов, к 2025 г. число больных сахарным диабетом (СД) увеличится до 300 млн. Известно, что при СД наблюдается снижение минеральной плотности кости (МПК), однако единого мнения о патогенезе этих изменений в настоящее время нет. Большинство исследователей [3, 9, 10] полагают, что причиной снижения МПК является абсолютный или относительный дефицит инсулина и связанные с этим метаболические изменения. Инсулин оказывает анаболическое действие на метаболизм костной ткани, как прямое стимулирующее — на остеобласты (активируя выработку коллагена и гиалуроната), так и опосредованное, стимулируя дифференцировку и рост остеобластов посредством воздействия факторов роста (ИФР-1, ИФР-2) [1]. Помимо этого, в связи с ингибированием цАМФ снижается активность паратиреоидного гормона. Таким образом, гипоинсулинемия негативно влияет на костный метаболизм, угнетая формирование костной ткани и снижая ее минеральную плотность. Определенную роль играют глюкозотоксичность [2], а также недостаток активных метаболитов витамина D, вызванный диабетическим поражением почек, микрососудистыми осложнениями диабета и т. д. Есть данные о повышении костной резорбции на фоне СД [1, 3]. Однако все они получены при обследовании преимущественно пациентов с СД 1-го типа.

Чрезвычайно мало работ, посвященных данной проблеме при СД 2-го типа (СД2) и вопрос о взаимоотношениях СД2 с остеопорозом (ОП) остается практически неизученным [2]. По данным разных авторов [2, 4], костные изменения развиваются у 7–70% больных с этой патологией.

Значимость ОП определяется его высокой распространенностью, а также тяжестью социально-экономических последствий — переломов [6, 12]. По данным ряда авторов [5, 10, 13], летальность при переломах проксимального отдела бедренной кости в различных городах России в первые 6 мес после травмы составляет от 9 до 32,3%, через 12 мес она увеличивается до 15,1–63,4%. Среди всех видов ОП наиболее распространен постменопаузальный: при денситометрическом обследовании женщин старше 50 лет в России ОП выявлен у 30,5–33,1% обследуемых [7, 9]. Ключевое место в его развитии занимает дефицит половых гормонов — эстрогенов [3, 9].

На современном фармацевтическом рынке представлен широкий спектр лекарственных препаратов для лечения ОП. Однако большинство из них имеют однонаправленное действие — либо на костеобразование, либо на резорбцию кости. На этом фоне выделяется недавно появившийся на российском рынке совершенно новый препарат бивалос (strontium ranelate — стронция ранелат,



Рис. 1. Дизайн исследования.

"Les Laboratoires Servier Industrie", Франция). Бивалос одновременно стимулирует образование кости и подавляет костную резорбцию, в результате чего происходит изменение костного метаболизма в пользу образования новой, более прочной кости, что связано с улучшением микроархитектуры, как на трабекулярном, так и на кортикальном уровне. Исследования доказывают эффективность применения препарата ранелата стронция — бивалоса, как для профилактики, так и для лечения постменопаузального ОП, при котором снижение содержания эстрогенов приводит к повышению костной резорбции, что сопровождается уменьшением МПК [5, 8, 11—13]. Однако остаются недостаточно исследованными вопросы, связанные с лечением ОП у пациенток с СД2.

Цель работы — изучить эффективность и переносимость бивалоса при лечении постменопаузального ОП у женщин с СД2.

Материалы и методы

За период с 2005 по 2007 г. методом случайной выборки было обследовано 55 женщин в возрасте старше 50 лет, находившихся в постменопаузальном периоде климактерии, с верифицированным диагнозом СД2, получавших пероральную сахароснижающую терапию и давших согласие на участие в исследовании. У всех пациенток отмечено снижение МПК, Т-критерий поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, по данным DEXA, ниже $-2,0$ или $-1,0$ SD и наличие патологических переломов в анамнезе. Критерии исключения: наличие патологий, приводящих к развитию вторичного ОП (кроме СД2), прием препаратов, влияющих на костный обмен.

После обследования рандомизировано 29 пациенток, продолживших участие в программе. Все женщины относились к одной социально-экономической группе (по характеру питания, экономическим показателям, жилищно-бытовым условиям и т. д.), а также не имели профессиональных вредностей.

Клиническая характеристика обследуемых:

- возраст от 54 до 75 лет ($64,48 \pm 2,52$ года);
- возраст наступления менопаузы 40—56 лет ($44,6 \pm 1,9$ года); у 86,2% пациенток — естественная менопауза, у 13,8% — искусственная, хирургическая;
- длительность СД от 1 года до 12 лет ($5,9 \pm 1,3$ года);

- сопутствующая патология:
 - сердечно-сосудистой системы — у 42% женщин (сочетание ишемической болезни сердца — стенокардии и артериальной гипертензии);
 - пищеварительной системы — у 11% (из них у 75% — язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки);
 - центральной нервной системы — у 3%;
 - щитовидной железы — у 11% (из них более чем у 80% узловые образования);
 - костно-мышечной системы — у 21% (наиболее часто выявлялись артрозо-артрит различной локализации и остеохондроз);
 - почек — у 4%;
 - осложнения СД — у 24%;
 - другие — у 3%;
- Индекс массы тела (по формуле G. Bray, 1988):
 - 18,5—25 — 6,9%;
 - 25—30 — 65,5%;
 - более 30 — 27,6%.

На рис. 1 представлен дизайн исследования.

При анализе анамнестических данных (табл. 1) выявлено, что у 100% пациенток имеют место факторы риска развития ОП, а у 75% больных в анамнезе уже имели место переломы различной локализации (рис. 2). Причем у части из них было 2 и более переломов.

Лабораторные исследования ионизированного Са и Р крови выполняли в лаборатории ООО "Научный центр экологии физкультуры и спорта" (дир. Л. В. Костина). Активность ионизированного Са определяли с помощью ионоселективного электрода, Р крови — колориметрическим методом с помощью молибдата аммония. Уровень HbA_{1c} опре-

Таблица 1

Анамнестические данные пациентов

| Параметр | Количество, % |
|--|---------------|
| Отягощенная наследственность по ОП | 38 |
| Переломы в анамнезе | 75 |
| 1 | 64 |
| несколько | 36 |
| Факторы риска: | |
| 1—5 | 11 |
| более 5 | 89 |
| Наличие болевого синдрома | 72,4 |
| Длительность ОП ($2,43 \pm 0,89$ года): | |
| до 12 мес | 38,1 |
| 1 год—5 лет | 53,39 |
| более 5 лет | 9,5 |
| Предшествующая терапия ОП: | |
| отсутствует | 47,6 |

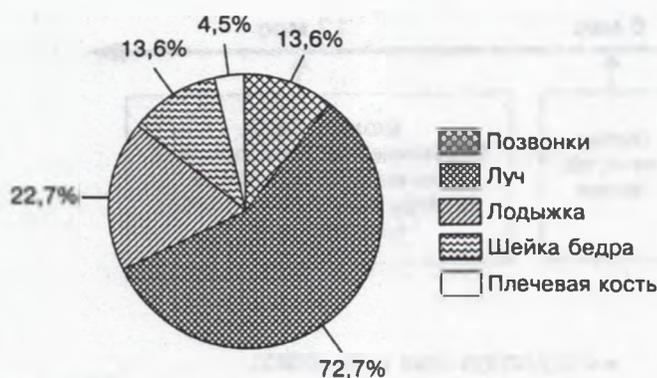


Рис. 2. Локализация переломов у обследуемых пациенток.

деляли в лаборатории кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава методом жидкостной хроматографии под давлением на аппарате DREW DS 5 (диагност BIO-RAD). Уровни гликемии натощак и постпрандиально определяли глюкометрами Accu-Chek Active.

МПК поясничных позвонков и проксимального отдела бедренной кости исследовали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на костном денситометре Prodigy ("GE Lunar Corporation", США).

Для оценки интенсивности боли в начале исследования и далее через каждые 3 мес до его окончания использовали 100-миллиметровую визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), где за 0 принимали отсутствие боли, за 100 мм — наибольшую интенсивность. Достоверность различий при сравнении с исходными данными равна 0,05.

Для оценки качества жизни каждые 3 мес применяли тестирование с помощью опросника оценки качества жизни Европейской группы: качества жизни EuroQol EQ-5D. Данный опросник состоит из 5 3-балльных шкал (уход за собой, подвижность, привычная повседневная деятельность, боль и дискомфорт, тревога) и одной 100-балльной визуальной шкалы самооценки здоровья. Достоверность различий при сравнении с исходными данными брали равной 0,05.

После проведения комплекса лабораторно-диагностических мероприятий пациенткам назнача-

ли терапию бивалосом (стронция ранелат производства "Les Laboratoires SERVIER INDUSTRIE", Франция, регистрационный № ЛС-000092 от 30.03.05) в дозе 2 г в сутки в сочетании с препаратом кальций Д₃ Никомед в дозе 2 таблетки в сутки (карбонат кальция, холекальциферол производства "Nycomed Pharma", Норвегия). Статистический анализ осуществляли с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.0 ("Stat-Soft", 2001). Различия в группах до и после лечения анализировали с использованием коэффициента Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

При динамическом исследовании DEXA оценку производили с учетом назначенной терапии. Через 12 мес лечения бивалосом отмечается достоверное улучшение показателей МПК ($p = 0,05$, табл. 2), при этом имеет место положительная динамика как в поясничном отделе ($L_{II}-L_{IV}$ — прирост 6%), так и в проксимальном отделе бедренной кости (Neck — на 5,5%, Troch — на 5,9%, Total — на 5,6%) (см. табл. 2). У обследуемых женщин более выраженные изменения наблюдались в поясничном отделе. При этом важно отметить, что показатели улучшились в обоих исследуемых отделах, что выгодно отличает препарат от других, применяемых для лечения ОП, так как одним из наиболее трудных аспектов лечения ОП является недостаточное воздействие или его отсутствие на проксимальный отдел бедренной кости. При лабораторном исследовании минерального обмена (Са ионизированный, Р) достоверных изменений за 12 мес наблюдения не отмечено, все показатели в пределах нормы.

У 21 пациентки имел место болевой синдром, за время терапии у 6,9% из них отмечено снижение болей к 3-му месяцу лечения, у 14,3% — к 6-му, у 28,5% — к 9-му месяцу, у 33,3% — через 1 год, у 3 (14,3%) пациенток динамики не обнаружено (рис. 3).

При анализе данных с помощью опросника EuroQol EQ-5D было отмечено достоверное ($p = 0,05$) улучшение качества жизни по сравнению с ситуацией до начала лечения. У 15 (51,7%) пациенток

Таблица 2

Динамика показателей денситометрии

| Показатель | $L_{II}-L_{IV}$ | Neck | Troch | Total |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| МПК, г/см ² : | | | | |
| скрининг | $0,94 \pm 0,03$ | $0,78 \pm 0,02$ | $0,68 \pm 0,03$ | $0,83 \pm 0,02$ |
| через 12 мес терапии | $1,00 \pm 0,03$ | $0,82 \pm 0,02$ | $0,72 \pm 0,03$ | $0,88 \pm 0,03$ |
| T-Score: | | | | |
| скрининг | $-2,5 \pm 0,4$ | $-1,8 \pm 0,29$ | $-1,3 \pm 0,44$ | $-1,58 \pm 0,3$ |
| через 12 мес терапии | $-1,6 \pm 0,53$ | $-1,38 \pm 0,4$ | $-0,9 \pm 0,57$ | $-1,2 \pm 0,5$ |
| Прирост МПК, г/см ² : | | | | |
| абс. | $0,06 \pm 0,01$ | $0,04 \pm 0,02$ | $0,04 \pm 0,01$ | $0,05 \pm 0,02$ |
| % | 6 | 5,5 | 5,9 | 5,6 |

Примечание. $p = 0,05$.

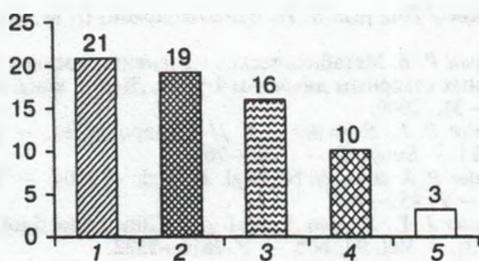


Рис. 3. Динамика болевого синдрома.

По оси ординат — количество пациентов с болью, по оси абсцисс: 1 — до лечения, 2 — через 3 мес лечения, 3 — через 6 мес, 4 — через 9 мес, 5 — через 12 мес.

улучшились показатели привычной повседневной деятельности, снизились тревожность проявления и депрессии, уменьшились боль и дискомфорт. По подвижности и уходу за собой статистически достоверных изменений не зафиксировано. Отмечено улучшение качества жизни по суммарной оценке всех показателей ($p = 0,05$). У 14 человек изменений ни отрицательных, ни положительных, не выявлено, при этом 7 (24%) из них не предъявляли никаких жалоб до начала терапии.

На разных сроках лечения у 51,7% обследуемых отмечались падения, причем у 3 из них — многократно, при этом не зафиксировано ни одного перелома, в то время как у 75% больных были переломы в анамнезе.

На фоне лечения отмечена хорошая переносимость бивалоса, у 10,3% пациенток имели место незначительные диспептические явления, которые самостоятельно регрессировали в течение 1—3 дней и не требовали отмены препарата.

За время лечения вид сахароснижающей терапии не меняли. На визите скрининга все пациентки прошли обучение в школе для больных СД, где основное внимание было уделено правильному питанию. Через 1 год терапии (табл. 3) отмечено достоверное улучшение показателей — гликемии натощак на 19%, постприандиальной гликемии на 22%, HbA_{1c} на 12% ($p = 0,05$). У 27% пациенток, имеющих повышенный ИМТ, отмечено снижение массы тела на $2,4 \pm 1,9$ кг. Данные изменения, несомненно, связаны с обучением больных, а также с более тщательным контролем и мотивацией пациентов. Также определенную роль играют особенности приема бивалоса. Препарат принимали перед сном, при этом за 2 ч до этого и в течение 1 ч после пациентка не должна была употреблять никаких пищевых продуктов. В результате исключалась возможность наесться на ночь, что и способствовало снижению массы тела у ряда пациенток, а также улучшению показателей гликемии натощак и, как следствие, гликемии в течение дня. При проведе-

нии самоконтроля ни одна женщина не отмечала выраженной гипергликемии или учащения эпизодов гипогликемии. За период наблюдения никто из пациенток не находился на стационарном лечении по поводу ухудшения течения СД.

У 69% обследованных имела место 100% комплаентность в приеме основной терапии бивалосом, у 31% отмечались перерывы в приеме, однако общее количество пропусков не превышало 12 ± 7 в год из 365 планируемых приемов, что не влияло на качество лечения. Эти данные соотносятся с результатами других исследований [11, 12] и подтверждают высокую безопасность, низкий профиль побочных эффектов бивалоса, улучшение качества жизни при его приеме и, как следствие, комплаентность к данному препарату. Это особенно важно для пациентов с такой сопутствующей патологией, как диабет. После годового лечения бивалосом 10,4% пациенток, перешедших в стадию остеопении (Т-критерий выше $-1,5SD$), переведены на терапию препаратами кальция и витамина D с дальнейшим ежегодным контролем МПКТ по ДЕХА. 6,9% пациенток отказались от дальнейшего лечения в силу совокупности причин, а 82,8% больных выразили готовность продолжить терапию бивалосом, ссылаясь на его эффективность, улучшение качества жизни, снижение болевого синдрома на фоне приема данного препарата, хорошую переносимость, удобство применения.

Выводы

1. При постменопаузальном ОП у женщин с СД2 терапия бивалосом при применении в дозе 2 г 1 раз в сутки в сочетании с препаратом кальций D_3 Никомед в дозе 2 таблетки в день достоверно повышает МПК как в поясничном (на 6%), так и в дистальном (на 5,6%) отделах бедренной кости.

2. На фоне лечения бивалосом возможно снижение болевого синдрома уже к 3-му месяцу терапии, к 12-му месяцу лечения снижение болевого синдрома в данном исследовании отмечено у 85,7% пациенток с болевым синдромом. При этом качество жизни улучшается у 51,7% пациенток.

3. Бивалос хорошо переносят больные с СД2, побочные явления возникают редко, достаточно быстро регрессируют и не требуют отмены препарата. Кроме того, в связи с особенностями приема бивалоса у части пациенток отмечаются улучшение показателей гликемии и снижение массы тела, что важно учитывать при назначении терапии ОП у данной категории больных. Отмечается высокая комплаентность препарата, у 69% пациенток она составила 100%, при этом значительная часть больных выразила желание и дальше продолжать получаемую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белых О. А., Кочеткова Е. А., Гельцер Б. И. // Остеопороз и остеопатии. — 2005. — № 1. — С. 12—15.
2. Вартанян К. Ф. Оптимизация диагностики и терапии диабетической остеопатии: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003.
3. Вербовая Н. И., Косарева О. В. // Клини. геронтол. — 2003. — Т. 9, № 4.

Таблица 3

Динамика показателей углеводного обмена

| Показатель | Уровень гликемии, ммоль/л | | HbA_{1c} , % |
|-------------------|---------------------------|------------------|----------------|
| | натощак | постприандиально | |
| Среднее значение: | | | |
| до лечения | $7,63 \pm 0,96$ | $10,3 \pm 1,6$ | $7,4 \pm 0,63$ |
| через 12 мес | $6,4 \pm 0,7$ | $8,6 \pm 1,6$ | $7,1 \pm 0,57$ |

4. Дедов И. И., Балаболкин М. И. // Сахарный диабет. — 2000. — С. 2—9.
5. Доскина Е. В. // Остеопороз и остеопатии. — 2006. — № 3. — С. 31—35.
6. Ершова О. Б., Семенова О. В. Медицина. Качество жизни. — 2003. — № 3. — С. 46—48.
7. Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И., Баркова Т. В. // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 2. — С. 2—6.
8. Рожинская Л. Я. // Пробл. эндокринологии. — 2007. — № 3. — С. 48—51.
9. Российская ассоциация по остеопорозу. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Л. И. Беневоленской, О. М. Лесняк. — 2005.
10. Чечурин Р. Е. Метаболические изменения костной ткани у больных сахарным диабетом 1 типа: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000.
11. Meunier P. J., Reginster J. Y. // Osteoporos Int. — 2003. — Vol. 14. — Suppl. 3. — P. 66—76.
12. Meunier P. J. et al. // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350, N 5. — P. 459—469.
13. Reginster J. Y., Seeman E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 5. — P. 2816—2822.

Поступила 15.02.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.441-006-079.4-076.5

Е. Н. Гринева, Т. В. Малахова, У. А. Цой

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КИСТОЗНО-ИЗМЕНЕННЫХ УЗЛОВ ШИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии (зав. — член-корр. РАМН Е. В. Шляхто), межклиническое отделение ультразвуковой диагностики (зав. Т. В. Малахова) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова

Цель представленной работы — оценить роль повторной тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) в диагностике кистозно-измененных узлов и попытаться найти клинические и ультразвуковые признаки, свидетельствующие об их злокачественности.

В исследование включили 112 больных (94 женщины и 18 мужчин, средний возраст $43 \pm 1,59$ года) с кистозно-измененными узлами щитовидной железы (ЩЖ), при пункции которых получили недостаточно материала для постановки цитологического диагноза.

После 1-й ТАБ у 3 больных узел не визуализировался при УЗИ и не рецидивировал. Повторную ТАБ выполнили 74 больным, у 58 (78,38%) из которых она оказалась информативной (у 49 было получено достаточное для цитологического исследования количество материала, у 9 узел перестал визуализироваться при УЗИ). Операцию сделали 35 больным. При гистологическом исследовании рак ЩЖ обнаружили в 6 (17,14%) случаях. Пол, возраст, размер узла, цвет и объем аспирированной жидкости не различались у больных с доброкачественными узлами и раком ЩЖ. Единственным признаком злокачественности кистозно-измененного узла ЩЖ оказалась высокая скорость накопления им жидкости. Быстрое накопление (в течение 1 мес) обнаружили у 5 (83,33%) из 6 больных раком ЩЖ и лишь у 5 (29,41%) из 17 пациентов с доброкачественными кистозно-измененными узлами.

Ключевые слова: тонкоигольная аспирационная биопсия, кистозно-измененный узел.

The study was undertaken to assess a role of repeated fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the diagnosis of cystically altered thyroid nodules and to attempt to find the clinical and ultrasound indicators of their malignancy.

The study covered 112 patients (94 women and 18 men; their mean age was 43 ± 1.59 years) with cystically altered thyroid nodules whose punctures provided scanty data to establish a cytological diagnosis.

After the first FNAB, the nodule was unseen at ultrasonography and did not recur. Seventy-four patients underwent repeated FNAB that was informative in 58 (78.38%) of them (it yielded materials enough for cytological study; the nodule was unseen at ultrasonography). Surgery was performed in 35 patients. Histological studies revealed thyroid cancer in 6 (17.14%) cases. Gender, age, the size of a nodule, and the color and volume of aspirated fluid did not differ in patients with benign nodules of the thyroid and in those with its cancer. The only sign of malignancy of a cystically altered thyroid nodule was its high fluid accumulation rate. Rapid fluid accumulation was detected in (83.33%) of the 6 patients with thyroid cancer and only in 5 (29.41%) of the 17 patients with benign cystically altered thyroid nodules.

Key words: fine-needle aspiration biopsy, cystically altered nodule.

Кистозно-измененные узлы составляют 1/3 всех узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) [7, 17, 20] и, как известно, являются основным источником неинформативного материала, получаемого при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) [8, 10—13, 15, 18]. Полученный из таких узлов материал часто содержит жидкость, макрофаги, клеточный детрит; клетки фолликулярного эпителия в нем либо отсутствуют, либо их слишком мало для постановки цитологического диагноза [1, 23]. Узел ЩЖ с таким содержимым может оказаться как доброкачественным, так и злокачественным. Так, показано, что до 23—33% доброкачественных и до 27—35% злокачественных узловых образований ЩЖ подвергаются кистозному перерождению [11, 24].

В связи с отсутствием при пункции кистозно-измененного узла, необходимого для цитологического исследования морфологического материала, многие исследователи пытались найти дополнительные критерии, позволяющие выявить злокачественный характер узла или увеличить число репрезентативных результатов. Так, было показано, что повторная ТАБ кистозно-измененного узла, часто приводит к получению материала, достаточного для постановки цитологического диагноза [3—5]. Более того, часть доброкачественных кистозно-измененных узлов не визуализировалась при УЗИ после аспирации [7, 9, 25].

В качестве возможных критериев злокачественности кистозно-измененного узла предлагались его размер, количество и цвет жидкости, накопление

последней после аспирации. Опубликованные в литературе данные о более высоком риске злокачественности кистозно-измененных узлов, размер которых превышает 3—4 см, довольно противоречивы [7, 14, 16, 19, 21]. По результатам большинства исследований, количество и содержимое как доброкачественных, так и злокачественных кистозно-измененных узлов могли быть любыми и не подходили в качестве дифференциально-диагностического теста [2, 14, 19]. Важным предиктором злокачественности кистозно-измененного узла некоторые авторы считают накопление жидкости после ее аспирации [12, 14, 17, 19]. Исследователи, однако, учитывали лишь факт накопления жидкости. Данных о скорости накопления содержимого как о возможном предикторе злокачественности узла ЩЖ мы не обнаружили.

Итак, анализ работ, посвященных кистозно-измененным узлам, показал, что по-прежнему существуют трудности в диагностике и выборе врачебной тактики по отношению к ним. В этой связи мы попытались оценить возможность использования повторной ТАБ для получения репрезентативных результатов, а также изучить некоторые клинические и ультразвуковые параметры кистозно-измененных узлов ЩЖ, которые могли бы указывать на злокачественность последних.

Материалы и методы

В исследование включили 112 больных с кистозно-измененными узлами ЩЖ, при ТАБ которых не было получено необходимого для цитологического исследования количества клеток фолликулярного эпителия. При исследовании обнаружили только жидкость, макрофаги, клеточный детрит, элементы периферической крови, и цитологический диагноз формулировали как "кистозная жидкость".

Обследованы 94 женщины и 18 мужчин, в возрасте от 18 до 83 лет, средний возраст $43 \pm 1,59$ года. Из них 69 больных имели в ЩЖ 1 узел, а 43 человека — несколько узлов, длительность наблюдения за которыми составляла от 3 дней до 17 лет. Ни у кого из пациентов не было выявлено клинических признаков нарушения функции ЩЖ. На боль в области ЩЖ жаловались 3 человека, на внезапное появление узла — 2. По данным УЗИ ЩЖ у всех больных в исследуемых узлах преобладал жидкостной компонент (54 случая) или имелась жидкостная часть (58 случаев), превышающая 1/3 объема узла. Максимальный диаметр кистозного узла колебался от 1,3 до 5,3 см, составляя в среднем $3,14 \pm 1,52$ см.

ТАБ ЩЖ выполняли согласно общепринятой методике [1] под контролем УЗИ. При цитологической диагностике узловых образований ЩЖ использовали стандартные диагностические критерии [1, 23]. При пункции кистозных узлов получили от 1,0 до 30 мл (в среднем $7,41 \pm 0,75$ мл) жидкости, цвет которой варьировал от темно-коричневого до прозрачного, желтого. Полученный материал центрифугировали со скоростью 2000 об/мин в течение 10 мин, надосадочную жидкость сливали, осадок наносили на стекло, окрашивали, получен-

ный мазок оценивали под микроскопом по стандартной методике. Хирургические операции выполнялись в клиниках СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, а гистологическое исследование ЩЖ — в патологоанатомическом отделении СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Дизайн исследования: открытое, проспективное, нерандомизированное.

Длительность наблюдения за больными с момента получения 1-го результата цитологического исследования (1-й визит) составила 3 года. В течение этого периода времени больных осматривали через 1 мес (2-й визит), 6 мес (3-й визит), 1 год (4-й визит) и 3 года (5-й визит) с момента включения в исследование. При включении в исследование и на каждом визите оценивали данные анамнеза, выполняли осмотр, пальпацию и УЗИ ЩЖ. С помощью УЗИ определяли диаметр кистозного узла в трех проекциях, выбирая максимальный из размеров. На 1-м визите оценивали количество и цвет полученной при ТАБ жидкости, во время следующих посещений больных с повторным накоплением жидкости определяли, кроме этого, скорость накопления содержимого. На основании отсутствия или наличия повторного накопления жидкости кистозным узлом, а также по скорости накопления больных разделили на 3 группы: 1-я — нет накопления; 2-я — быстрое накопление (1 мес и менее); 3-я — медленное накопление жидкости узлом ЩЖ (более 1 мес). Повторную ТАБ выполняли на 2-м визите.

Оперативное вмешательство было проведено в 35 из 112 случаев. При гистологическом исследовании папиллярный рак был выявлен у 5, фолликулярный рак — у 1, фолликулярная аденома — у 7, узловой коллоидный зоб — у 22 пациентов. Данные гистологического исследования сравнили с некоторыми клиническими (пол, возраст пациентов) и ультразвуковыми (размер кистозного узла) параметрами, количеством и цветом жидкости, полученной при ТАБ, а также оценили зависимость между быстротой накопления жидкости кистозным узлом и гистологическим диагнозом.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакетов SPSS ver. 11 и Statistica ver. 5,5. При обработке использовали тесты параметрической и непараметрической статистики, а также тесты для номинальных переменных (тест Фишера, Монтеля—Хэнзеля, критерий χ^2). Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для представления данных в виде кривых выживаемости Каплана—Мейера использовали возможности пакета Statistica.

Результаты и их обсуждение

В результате 1-й ТАБ ЩЖ у 3 из 112 больных кистозно-измененный узел перестал визуализироваться при УЗИ (рис. 1). У 109 пациентов жидкость в узле ЩЖ появилась вновь, повторную ТАБ ЩЖ выполнили 74 из них. 16 больных отказались от дальнейшего наблюдения или с ними была утеряна связь по каким-либо причинам. 19 пациентам была выполнена хирургическая операция в связи с быстрым накоплением жидкости (14 человек) или по



Рис. 1. Результаты ТАБ кистозно-измененных узлов ЩЖ 112 больных.

желанию больного (5 человек). Повторная ТАБ оказалась эффективной в 58 (78,38%) из 74 случаев. После повторной ТАБ у 9 больных кистозный узел перестал визуализироваться при УЗИ. В 49 случаях материал оказался достаточным для цитологического исследования: в 46 из них обнаружили узловой коллоидный зоб, в 1 — папиллярный рак ЩЖ, в 2 — фолликулярную опухоль ЩЖ. У 16 (21,62%) больных по-прежнему была получена кистозная жидкость.

Из 112 больных, у которых при проведении ТАБ была получена кистозная жидкость, прооперировали 35. Рак ЩЖ был обнаружен у 6 (17,14%) из них, в том числе у 5 больных папиллярный, у 1 — фолликулярный. В других 29 (82,86%) случаях выявили доброкачественные заболевания ЩЖ: у 22 больных узловой коллоидный зоб и у 7 — фолликулярную аденому.

Анализ частоты обнаружения злокачественных опухолей при гистологическом исследовании ЩЖ лиц с цитологическим заключением "кистозная жидкость" в зависимости от возраста показал, что все 6 случаев рака ЩЖ были обнаружены у больных 50 лет и старше. Однако достоверной разницы в частоте рака ЩЖ у лиц с цитологическим заключением "кистозная жидкость" в зависимости от возраста не выявлено ($p = 0,13$). Не было получено достоверных различий в частоте рака ЩЖ у больных с цитологическим заключением "кистозная жидкость" в зависимости от пола: злокачественные опухоли ЩЖ обнаружили у 5 (18,52%) из 27 оперированных женщин и у 1 (12,50%) из 8 мужчин.

Максимальный размер узла ЩЖ, определенный с помощью УЗИ, у больных с доброкачественными (в среднем $3,37 \pm 0,31$ см) и злокачественными (в среднем $3,18 \pm 0,57$ см) заболеваниями ЩЖ не

различался. Большинство (5 (83,33%) из 6) пациентов с раком ЩЖ и лишь половина (8 (50%) из 16) больных с доброкачественными кистозно-измененными узлами ЩЖ имели узел более 3,1 см. Однако достоверного увеличения частоты выявления рака в кистозно-измененных узлах, размер которых превышал 3,1 см, не было обнаружено ($p = 0,33$). Количество полученной жидкости у больных с цитологическим заключением "кистозная жидкость" не различалось достоверно в группах с доброкачественными ($10,44 \pm 1,62$ мл) и злокачественными ($8,60 \pm 3,63$ мл) кистозно-измененными узлами.

Цвет жидкости, аспирированной из кистозно-измененных узлов, не имел дифференциально-диагностического значения ($p = 0,25$). Несмотря на то что у всех больных раком ЩЖ получили содержимое темного цвета, 60% (6 из 10) больных с доброкачественными кистозными узлами имели такой же цвет содержимого.

Оценка скорости накопления жидкости кистозными узлами после ТАБ показала, что злокачественные узлы накапливали содержимое значительно быстрее, чем доброкачественные и разница в накоплении жидкости была достоверной ($p = 0,04$). Быстрое накопление (в течение 1 мес и меньше) обнаружили у 5 (83,33%) из 6 больных раком ЩЖ и лишь у 5 (29,41%) из 17 пациентов с доброкачественными кистозными узлами.

Результаты, полученные в работе, подтвердили существующее среди исследователей мнение о том, что повторная ТАБ кистозно-измененного узла увеличивает число информативных исследований [3, 4, 7]. По нашим данным, в результате повторной ТАБ ЩЖ в 49 из 74 исследований количество материала было достаточным для цитологического исследования. Кроме того, повторная ТАБ привела к увеличению числа узлов, переставших визуализироваться при УЗИ после эвакуации содержимого, с 3 (после 1-й пункции) до 9 (после 2-й), в 12 (10,91%) из 112 случаев.

Роль повторной пункции ЩЖ пациента с цитологическим заключением "кистозная жидкость" попытались представить с помощью функции выживания Каплана—Мейера, где вместо числа выживших больных использовали количество неинформативных исследований (рис. 2). Как видно из рис. 2, повторная ТАБ увеличила число информативных результатов (за счет получения адекватного материала) до 98,77%.

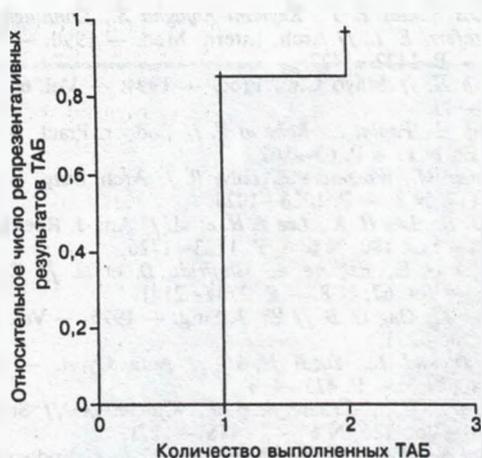


Рис. 2. Оценка роли повторной ТАБ ЩЖ больного с цитологическим заключением "кистозная жидкость".

Накопление жидкости является следствием дегенеративно-дистрофических процессов, происходящих в солидных узлах, при этом патологический процесс продолжается, несмотря на эвакуацию жидкости.

Частота рака ЩЖ в кистозно-измененных узлах, по данным разных авторов, варьирует от 0 [9] до 29% [21]. С. McHenry и соавт. [19] представили результаты обследования 70 больных с кистозно-измененными узлами, 28 из которых были оперированы. Авторы обнаружили рак ЩЖ у 6 (21%) из 28 пациентов, подвергшихся тиреоидэктомии. Мы получили подобные данные: из 112 больных с цитологическим диагнозом "содержимое кисты" 35 были оперированы, рак ЩЖ при гистологическом исследовании выявили у 6 (17,14%) из 35.

С. McHenry и соавт. [19] рекомендуют хирургическое вмешательство в случае получения недостаточного количества материала в результате повторной ТАБ. Полученные нами данные, свидетельствующие о высокой распространенности рака ЩЖ в кистозно-измененных узлах (17,17%), позволяют согласиться с предложенными рекомендациями.

Отыскать клинические признаки злокачественности кистозно-измененных узлов пытались многие исследователи. В 1990 г. A. Belfiore и G. La Rosa [6] продемонстрировали более высокий риск рака ЩЖ у мужчин и лиц старше 50 лет с солидными узлами. Обычно эти критерии авторы переносят на кистозно-измененные узлы, справедливо полагая, что принципиальной разницы между солидными и кистозно-измененными узлами ЩЖ нет [14, 17, 19, 24]. Однако, по нашим данным, ни возраст старше 50 лет, ни мужской пол больного не увеличивали риск злокачественности кистозно-измененного узла.

Несмотря на то что размер как солидного, так и кистозно-измененного узла выше 3 см исследователи традиционно считают предиктором злокачественности [7, 12, 16], мы не получили достоверной разницы в размерах доброкачественных и злокачественных кистозно-измененных узлов. Аналогичные результаты опубликовал С. McHenry и соавт. [19]. По данным J. Meke и J. Norton [21], распространенность рака в кистозно-измененных узлах

размером больше 3 см была выше, однако разница по сравнению с доброкачественными узлами не была достоверной.

Количество полученной из кистозного узла жидкости, как, впрочем, и ее цвет, достоверно не различались в злокачественных и доброкачественных кистозно-измененных узлах. Несмотря на то что все злокачественные кистозно-измененные узлы имели содержимое темно-бурого цвета, содержимое большинства (60%) доброкачественных узлов было такого же цвета. I. Rosen и соавт. [24] также не получили достоверной разницы характера и цвета содержимого, полученного из доброкачественных и злокачественных кистозных узлов: у большинства лиц с карциномами ЩЖ они обнаружили геморрагическое содержимое, однако такое же содержимое оказалось у 38% больных с аденомами и 50% пациентов с коллоидными узлами в ЩЖ. По-видимому, как количество, так и цвет жидкости, полученной из кистозно-измененного узла, зависят, главным образом, от длительности существования последнего.

На такой важный фактор риска злокачественности кистозно-измененного узла, как накопление жидкости после аспирации, ссылались многие авторы [12, 17, 19]. Некоторые исследователи указывали на диагностическое значение скорости накопления жидкости после аспирации, но без указания сроков накопления [12]. Полученные нами результаты показали, что все злокачественные узлы (6 (100%) из 6) и большинство доброкачественных (17 (73,91%) из 23) повторно накапливали жидкость, однако скорость накопления была разной. Так, по нашим данным, у 5 (83,33%) из 6 больных с карциномами ЩЖ жидкость накапливалась в течение 1 мес после ТАБ кистозно-измененного узла и быстрее, в то время как только у 5 (29,41%) из 17 пациентов с доброкачественными кистозно-измененными узлами жидкость накапливалась с такой же скоростью.

Таким образом, результаты исследования показали, что цитологическое заключение "кистозная жидкость" не свидетельствует о доброкачественности изменений и требует повторной пункции, которая может привести к получению достаточного для цитологического исследования количества материала. При получении в результате повторной ТАБ заключения "кистозная жидкость" больному следует рекомендовать хирургическую операцию в связи с высоким риском (17,14%) злокачественности такого узла. Более того, риск злокачественности кистозно-измененного узла значительно увеличивается при быстром (в течение 1 мес и меньше) повторном накоплении жидкости после ТАБ.

Выводы

1. Повторная ТАБ кистозно-измененного узла ЩЖ приводит к уменьшению числа неинформативных исследований.

2. Отсутствие при повторной ТАБ кистозно-измененного узла ЩЖ материала для цитологического исследования является показанием для оперативного лечения.

3. Быстрое (в течение 1 мес и менее) повторное накопление жидкости в кистозно-измененном узле после ТАБ может являться фактором риска его злокачественности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — СПб., 2002.
2. Abbas G., Heller K. S., Khoynzhad A. et al. // Surgery. — 2001. — Vol. 130, N 6. — P. 1035—1038.
3. Alexander E. K., Harwitz S., Heering J. P. et al. // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 138, N 4. — P. 315—318.
4. Baloch Z. W., LiVolsi V. A., Jain P., et al. // Diagn. Cytopathol. — 2003. — Vol. 29, N 4. — P. 203—206.
5. Bellantone R., Lombardi C. P., Raffaelli M. et al. // Thyroid. — 2004. — Vol. 14, N 1. — P. 43—47.
6. Belfiore A., La Rosa G. L., La Porta et al. // Am. J. Med. — 1992. — Vol. 93, N 4. — P. 363—369.
7. Belfiore A., La Rosa G. L. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30, N 2. — P. 361—400.
8. Caraway N. P., Sneige N., Samaan N. A. // Diagn. Cytopathol. — 1993. — Vol. 9, N 3. — P. 345—349.
9. Clark O. H., Okerlund M. D., Cavalieri R. R., Greenspan F. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1979. — Vol. 48, N 6. — P. 983—988.
10. Cusick E. L., McIntosh C. A., Krukowski Z. H., Metheson N. A. // Br. J. Surg. — 1988. — Vol. 75, N 10. — P. 982—983.
11. De Los Santos E. T., Keyhani-Rofagha S., Cunningham J. J., Mazzaferri E. L. // Arch. Intern. Med. — 1990. — Vol. 150, N 7. — P. 1422—1427.
12. Gharib H. // Mayo Clin. Proc. — 1994. — Vol. 69, N 1. — P. 44—49.
13. Gharib H., Papini E., Roberto V. // Endocr. Pract. — 2006. — Vol. 12, N 1. — P. 63—102.
14. Hammer M., Worsmam J., Folse R. // Arch. Surg. — 1982. — Vol. 117, N 8. — P. 1020—1023.
15. Kim J. H., Lee H. K., Lee J. H. et al. // Am. J. Roentgenol. — 2003. — Vol. 180, N 6. — P. 1723—1726.
16. LaRosa G. L., Belfiore A., Giuffrida D. et al. // Cancer. — 1991. — Vol. 67, N 8. — P. 2137—2141.
17. Ma M. K., Ong G. B. // Br. J. Surg. — 1975. — Vol. 65, N 3. — P. 205—211.
18. Mac Donald L., Yazdi H. M. // Acta Cytol. — 1996. — Vol. 40, N 3. — P. 423—428.
19. McHenry C. R., Slusarczyk S. J., Khiyami A. // Surgery. — 1999. — Vol. 126, N 6. — P. 1167—1171.
20. Massol N., Soubhi N. M., Mazzaferri E. L. // Endocrinologist. — 2002. — Vol. 12, N 3. — P. 185—198.
21. Meko J. B., Norton J. A. // Surgery. — 1995. — Vol. 118, N 6. — P. 996—1004.
22. Oertel Y. C. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1996. — Vol. 25. — P. 61—91.
23. Orell S. R., Philips J. // Monographs in Clinical Cytology. — Basel, 1997. — Vol. 14.
24. Rosen I. B., Provias J. P., Walfish P. G. // Surgery. — 1986. — Vol. 100, N 6. — P. 606—612.
25. Sarda A. K., Bal S., Dutta Gupta S., Kapur M. M. // Surgery. — 1988. — Vol. 103, N 5. — P. 593—596.

Поступила 28.11.07

© ГОНЧАРОВ Н. П., КОЛЕСНИКОВА Г. С., 2008

УДК 616-056.52-07:616.154:577.175.53]-055.2

ПАРАМЕТРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВОГО СТЕРОИДОГЕНЕЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ ОЖИРЕНИЕМ

Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Цель настоящей работы — характеристика и оценка количественных параметров основного спектра стероидных гормонов и их предшественников, циркулирующих в периферической крови женщин, страдающих ожирением, и выявление различия в соотношении глюкокортикоидов, минералкортикоидов и надпочечниковых андрогенов при ожирении, осложненном стойкой гипертензией и без нее.

Обследованы 30 женщин с ожирением, которые были подразделены на 2 группы: 1-я группа имела ожирение и артериальную гипертензию (АГ), 2-я — ожирение без АГ. Контрольную группу составили 14 практически здоровых женщин с нормальными индексом массы тела и артериальным давлением (АД).

Концентрации кортизола, дегидроэпиандростерона и его сульфата, 17 α -гидроксипрогестерона, 17 α -гидроксиpregненолона, 11-дезоксикортизола, кортикостерона и альдостерона в сыворотке были определены стандартизированным радиоиммунологическим методом.

Показано стойкое достоверное повышение концентрации циркулирующего альдостерона и кортикостерона, снижение надпочечниковых андрогенов и предшественников (11-дезоксикортизола и 17-гидроксипроизводных). Изменения секреции стероидов были более выражены у больных с гипертензией.

По соотношению концентрации определяемых стероидов мы попытались оценить активность ферментных систем у больных ожирением. Обнаружили, что активности 11 β - и 18-гидроксилазы, 3 β -олстероиддегидрогеназы и сульфатазы повышена, активность 21-гидроксилазы снижена, активность 17,20-десмолазы (P_{45 σ C17}) находилась в пределах нормы.

Ключевые слова: ожирение, гипертензия, кортизол, альдостерон, кортикостерон, дегидроэпиандростерон.

The aim of the present study was to characterize and assess the quantitative parameters of the basic spectrum of steroid hormones and their precursors circulating in the peripheral blood of obese women and to reveal differences in the ratio of glucocorticoids, mineralocorticoids, and adrenal androgens in obesity complicated and uncomplicated by sustained hypertension.

Thirty women with obesity were examined and divided into 2 groups: 1) those with obesity and arterial hypertension (AH); 2) those with obesity without AH. A control group comprised 14 apparently healthy normotensive individuals with normal body mass index.

The serum concentrations of cortisol, dehydroepiandrosterone and its sulfate, 17 α -hydroxyprogesterone, 17 α -hydroxypregnenolone, 11-deoxycortisol, corticosterone, and aldosterone were measured by the standardized radioimmunoassay. There was a steady significant increase in the concentrations of circulating aldosterone and corticosterone and a reduction in adrenal androgens and precursors (11-deoxycortisol and 17-hydroxy derivatives). The changes in steroid secretion were more marked in hypertensive patients.

The authors attempted to assess the activity of enzymatic systems of the concentrations of the study steroids. They found that the activities of 11 β - and 18-hydroxylase, 3-olsteroid dehydrogenase and sulfatase were increased whereas the activity of 21-hydroxylase was decreased and that of 17,20-desmolase (P_{45 σ C17}) was in the normal range.

Key words: obesity, hypertension, cortisol, aldosterone, corticosterone, dehydroepiandrosterone.

Традиционно жировая ткань рассматривалась как пассивный резервуар для поддержания энергетического баланса. Интерес к жировой ткани стремительно возрос после выделения лептина в 1994 г., когда стало ясно: жировая ткань — не только место метаболизма стероидов, но и специфический эндокринный орган, где вырабатывается целый ряд биологически активных пептидов, которые действуют как местно (аутокринно, паракринно), так и на системном уровне (эндокринно) [11]. Эти пептиды обеспечивают дистанционную связь с другими органами, включая центральную нервную систему и прежде всего с гипоталамическими структурами. Были описаны, в частности, повышение секреции β -эндорфинов и/или снижение активности серотонинергической системы [5, 14]. Таким образом, жировая ткань интегрально вовлечена в координацию различных биологических процессов, включая энергетический метаболизм, нейроэндокринную и иммунную функции.

Избыток жировой ткани у человека ассоциирован с инсулинрезистентностью, гипергликемией, дислипидемией, гипертензией и предрасположенностью к тромбозу и воспалительному процессу [3, 10]. Ожирение и тесно связанное с ним состояние, известное как метаболический синдром, достигли эпидемиологических масштабов. В статье акад. И. И. Дедова "Проблемы ожирения — от синдрома к заболеванию" [4] ожирение обозначено как глобальная проблема для всего человечества.

Несмотря на то что стероидпродуцирующие железы являются главным источником синтеза и секреции стероидных гормонов, жировая ткань, в свою очередь, содержит целый набор ферментов, обеспечивающих как инактивацию стероидов, так и их взаимопревращение, включая ароматазу, 11β -стероиддегидрогеназу 1-го типа (СДГ1), 17α -гидроксидегидрогеназу, 7α -гидроксилазу, 17α -гидроксилазу, 5α -редуктазу [15]. Учитывая массу жировой ткани, относительный вклад ее в метаболизм стероидных гормонов весьма значительный. Например, практически 100% циркулирующих эстрогенов у постменопаузальных женщин и 50% тестостерона у пременопаузальных женщин образуются в жировой ткани.

Жировая ткань содержит также ферменты, участвующие в поддержании водно-солевого баланса, — ренин, ангиотензинпревращающий фермент, и продуцирует ангиотензиноген [8]. Ряд данных свидетельствует о возможной роли альдостерона и минералкортикоидных рецепторов в регуляции деятельности адипоцитов. Это особенно важно в контексте высокой аффинности минералкортикоидных рецепторов как к минералкортикоидам, так и глюкокортикоидам. *In vitro* альдостерон активизирует, а антагонист альдостерон — спиронолактон блокирует функцию клеток-адипоцитов [7].

На клеточном уровне был установлен прямой эффект некоторых продуктов синтеза адипоцитов на экспрессию стероидогенного острого регуляторного протеина (StarR), который принимает участие как в синтезе, так и секреции кортизола и альдостерона [18].

Задачи настоящей работы состояли в том, чтобы:

- охарактеризовать и оценить количественные параметры основного спектра стероидных гормонов и их предшественников, циркулирующих в периферической крови женщин, страдающих ожирением;
- выявить различия в соотношении глюкокортикоидов, минералкортикоидов и надпочечниковых андрогенов при ожирении, осложненном стойкой АГ и без нее;
- оценить связь АГ с уровнем альдостерона.

Материалы и методы

Обследованы 30 женщин с ожирением, которые были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 16 женщин (средний возраст $28,0 \pm 2,1$ года) с АД 150/90—180/110, индексом массы тела (ИМТ) $37,7 \pm 1,2$ кг/м² (эта группа имела ожирение и АГ); во 2-ю группу включены 14 женщин (средний возраст $28,3 \pm 1,9$ года) с АД 120/80—130/90, ИМТ $35,6 \pm 1,3$ кг/м² (ожирение без АГ).

Контрольную группу составили 14 практически здоровых женщин (средний возраст $23,5 \pm 1,5$ года) с АД 110/60—125/75, ИМТ $21,0 \pm 0,3$ кг/м².

Забор крови для последующего определения уровня стероидов проводили из локтевой вены. При исследовании суточного ритма кровь забирали с помощью катетера, установленного с целью снизить до минимума возможный стресс-индуцированный выброс гормонов на процедуру взятия крови. Образцы крови получали в 8, 12, 16, 20, 24 ч и в 4 ч.

Сыворотку и плазму крови получали общепринятым стандартным методом и для определения уровня гормонов. Образцы хранили при -20°C .

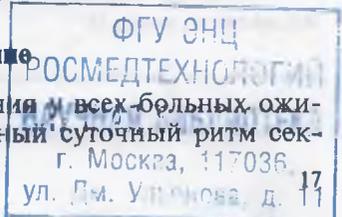
Концентрации кортизола, дегидроэпиандростерона и его сульфата (соответственно ДГЭА и ДГЭАС), 17α -гидроксипрогестерона (17П), 17α -гидроксипрегненолона (17ПП), 11-дезоксикортизола (SR), кортикостерона (КС) и альдостерона в сыворотке определяли радиоиммунологическим методом, разработанным в лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ЭНЦ РАМН с использованием высокоспецифичных антисывороток [9]. Для каждого гормона были вычислены среднесуточные концентрации как арифметическое среднее значение.

Названный спектр стероидов был выбран для того, чтобы оценить функциональную активность всех зон коры надпочечников и оценить характер и биохимическую направленность стероидогенеза при ожирении.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы "Statistica (Statsoft Inc. 1999)". Различия в показателях считалось достоверным при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего \pm SD (стандартное отклонение). Значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна—Уитни.

Результаты и их обсуждение

В процессе исследования у всех больных ожирением отмечен нормальный суточный ритм сек-



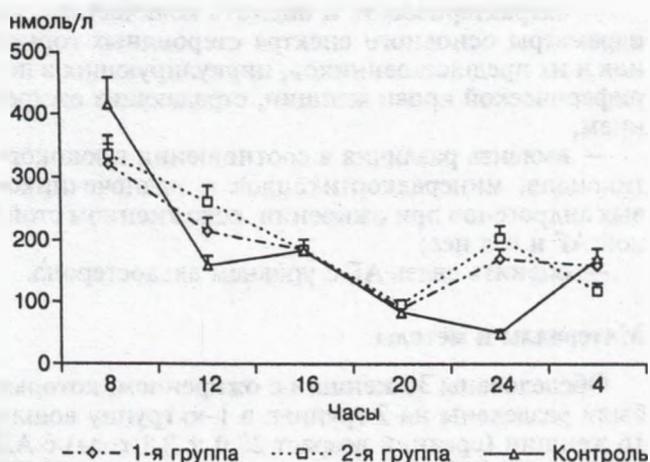


Рис. 1. Суточная динамика концентрации кортизола (ось ординат) у больных ожирением с АГ (1-я группа) и без АГ (2-я группа).

реции кортизола (рис. 1). Его абсолютное среднесуточное содержание в крови (табл. 1) также соответствовало показателям здоровых доноров ($227,0 \pm 52,5$ нмоль/л в 1-й группе, $232,8 \pm 55,1$ нмоль/л во 2-й группе и $228,0 \pm 48,0$ нмоль/л в контрольной). Единственным отличием суточной динамики содержания кортизола от таковой у здоровых людей является небольшое повышение концентрации этого гормона ночью, что может быть связано с изменением обмена стероидов, удлинением их периода полужизни и изменением чувствительности гипофиза к кортикостероидам у больных ожирением [1]. До некоторой степени такая сглаженность суточной динамики напоминает динамику кортизола у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга [2].

Полученные результаты хорошо согласуются с данными других авторов, которые также показали, что изменения в секреции кортизола происходят в

основном вследствие повышения его содержания в крови ночью, что может указывать на нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса. Авторы пришли к выводу, что у больных ожирением имеет место относительное снижение чувствительности данной системы на уровне гипоталамус—гипофиз к глюкокортикоидам, причем более заметное в ночное время [12].

При сохранении суточного ритма выброса в кровь SR, хотя и менее выраженного, чем в норме, у всех больных ожирением обнаружено снижение абсолютной концентрации данного стероида соответственно (рис. 2 и табл. 1): $2,9 \pm 1,0$ нмоль/л в 1-й группе, $2,2 \pm 0,8$ нмоль/л во 2-й группе, $4,6 \pm 1,5$ нмоль/л в контрольной.

Не обнаружено различий в суточной динамике секреции или среднесуточном содержании 17П (см. табл. 1): 1-я группа — $4,6 \pm 2,0$ нмоль/л, 2-я группа — $3,8 \pm 0,7$ нмоль/л, контрольная — $3,6 \pm 1,5$ нмоль/л.

Как известно, основными андрогенами, секретируемыми корой надпочечников, являются свободный ДГЭА и его сульфатная форма ДГЭАС. По количественному параметру их суточный синтез и секреция значительно превышают продукцию кортизола. В табл. 1 и на рис. 3, 4 представлены среднесуточные концентрации и суточная динамика ДГЭА и ДГЭАС. Их содержание снижается в группе пациентов с ожирением и более значительно — у больных ожирением и АГ: среднесуточный уровень ДГЭА — с $41,6 \pm 11,1$ нмоль/л у здоровых женщин до $18,8 \pm 5,2$ нмоль/л у больных 1-й группы, уровень ДГЭАС — с $2409,0 \pm 909,2$ нмоль/л у здоровых до $1337,0 \pm 423,8$ нмоль/л у больных 1-й группы.

Параллельно с падением уровня надпочечниковых андрогенов снижается более чем в 2 раза и среднесуточная концентрация их непосредственного предшественника — 17ПР (см. табл. 1): с $10,2 \pm 3,2$ нмоль/л у здоровых до $4,2 \pm 3,5$ нмоль/л

Таблица 1

Среднесуточная концентрация (среднее \pm SD; 95% ДИ) стероидов в периферической крови

| Показатель | Больные ожирением | | | | Контрольная группа |
|---|-----------------------------|--------------|------------------------------|---------------|--------------------|
| | 1-я группа (с гипертензией) | | 2-я группа (без гипертензии) | | |
| Кортизол, нмоль/л | $227,0 \pm 52,5$ | $p = 0,550$ | $232,8 \pm 55,1$ | $p = 0,989$ | $228,0 \pm 48,0$ |
| | 180,3–261,0 | | 194,9–273,8 | $p^* = 0,586$ | 200,4–269,0 |
| 11-дезоксикортизол (SR), нмоль/л | $2,9 \pm 1,0$ | $p = 0,02$ | $2,2 \pm 0,8$ | $p = 0,0001$ | $4,6 \pm 1,5$ |
| | 2,2–4,0 | | 1,8–2,8 | $p^* = 0,053$ | 3,7–5,8 |
| Кортикостерон (RC), нмоль/л | $48,1 \pm 13,9$ | $p = 0,001$ | $34,9 \pm 17,6$ | $p = 0,056$ | $24,0 \pm 4,7$ |
| | 30,3–53,6 | | 23,3–47,0 | $p^* = 0,385$ | 20,1–26,8 |
| 17 α -гидроксипрогестерон (17 П), нмоль/л | $4,6 \pm 2,0$ | $p = 0,342$ | $3,8 \pm 0,7$ | $p = 0,812$ | $3,6 \pm 1,5$ |
| | 2,4–6,6 | | 2,2–5,4 | $p^* = 0,534$ | 2,4–4,7 |
| 17 α -гидроксипрегненолон (17 ПР), нмоль/л | $4,2 \pm 3,5$ | $p = 0,009$ | $8,3 \pm 5,4$ | $p = 0,456$ | $10,2 \pm 3,2$ |
| | 1,9–9,4 | | 3,8–12,9 | $p^* = 0,137$ | 8,6–13,4 |
| Дегидроэпиадростерон (ДГЭА), нмоль/л | $18,8 \pm 5,2$ | $p = 0,0001$ | $23,2 \pm 7,3$ | $p = 0,0003$ | $41,6 \pm 11,1$ |
| | 15,8–24,5 | | 17,3–27,8 | $p^* = 0,447$ | 33,3–50,4 |
| Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС), нмоль/л | $1375,0 \pm 423,8$ | $p = 0,009$ | $1800,0 \pm 746,1$ | $p = 0,314$ | $2409,0 \pm 909,2$ |
| | 1051,9–1760,6 | | 1525,1–2527,6 | $p^* = 0,05$ | 1686,4–3084,0 |
| Альдостерон, нмоль/л | $716,0 \pm 402,7$ | $p = 0,004$ | $499,0 \pm 832,9$ | $p = 0,002$ | $233,0 \pm 80,0$ |
| | 386,5–1059,9 | | 119,7–1400,2 | $p^* = 0,148$ | 200,7–323,7 |

Примечание. p — достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы; p^* — достоверность различий между показателями групп больных; ДИ — доверительный интервал.

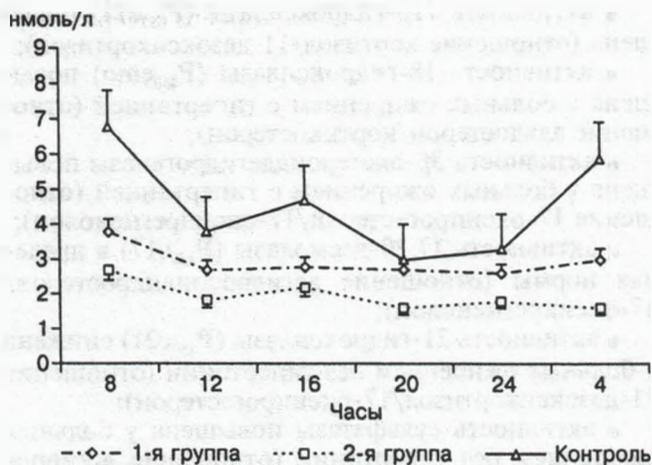


Рис. 2. Суточная динамика концентрации SR (ось ординат) у больных ожирением с АГ (1-я группа) и без АГ (2-я группа).

у пациентов 1-й группы. У больных без АГ уровень 17ПР незначительно отличался от такового у здоровых женщин ($8,3 \pm 5,4$ нмоль/л).

В клубочковой зоне у больных ожирением было активировано образование альдостерона одновременно с его ранним предшественником в системе биосинтеза — КС, что нашло отражение в повышении их концентрации в периферической крови (см. табл. 1).

Уровень альдостерона в контрольной группе составлял $233,0 \pm 80,0$ пмоль/л, у больных ожирением без АГ — $499,0 \pm 832,9$ пмоль/л, а у больных ожирением с АГ — $716,0 \pm 402,7$ пмоль/л. Параллельно с изменением уровня альдостерона повышается и концентрация КС с $24,0 \pm 4,7$ нмоль/л в контрольной группе до $48,1 \pm 13,9$ нмоль/л у больных ожирением с АГ.

Необходимо отметить отсутствие у всех больных суточного ритма альдостерона в отличие от такового у здоровых женщин (рис. 5). Суточный ритм содержания КС сохранялся у больных ожирением без гипертонии, тогда как разница между утренним и вечерним уровнем КС у больных ожирением с АГ была менее заметна (рис. 6).

Хроническое повышение концентрации циркулирующего альдостерона является, очевидно, од-

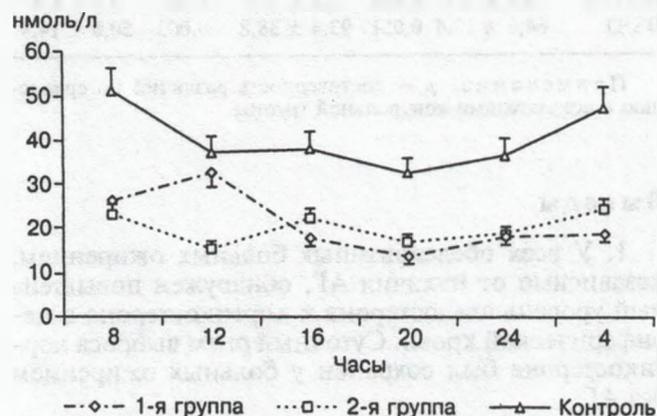


Рис. 3. Суточная динамика концентрации ДГЭА (ось ординат) у больных ожирением с АГ (1-я группа) и без АГ (2-я группа).

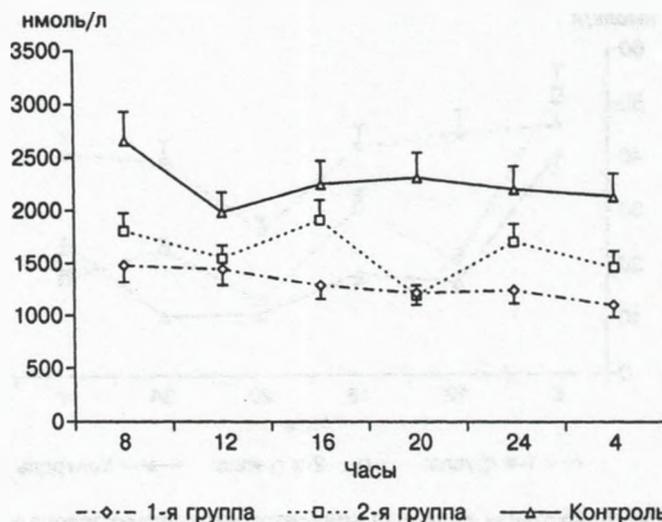


Рис. 4. Суточная динамика концентрации ДГЭАС (ось ординат) у больных ожирением с АГ (1-я группа) и без АГ (2-я группа).

ним из факторов, формирующих у больных ожирением стойкую АГ. В группе пациентов с ожирением, где уровень АД находится в пределах нормы, содержание альдостерона также несколько повышено, но в значительно меньшей степени.

Таким образом, подтверждаются данные некоторых авторов [16, 17] о взаимозависимости ожирения, АГ и повышенного уровня альдостерона. Уровень плазменного альдостерона при ожирении достоверно коррелирует с объемом жировой ткани, уровнем общего холестерина, триглицеридов, инсулина и степенью инсулинорезистентности [13].

Интересно сравнить обе группы больных ожирением с больными АКТГ-зависимой БИК. Результаты изучения аналогичных гормональных параметров были опубликованы нами ранее [2], где сравнивались 2 группы больных БИК — с АГ и без нее.

Характер суточной динамики и среднесуточные концентрации альдостерона у обеих групп больных БИК значительно отличались между собой. У больных БИК с АГ среднесуточная концентрация альдостерона возрастала по сравнению с таковой у

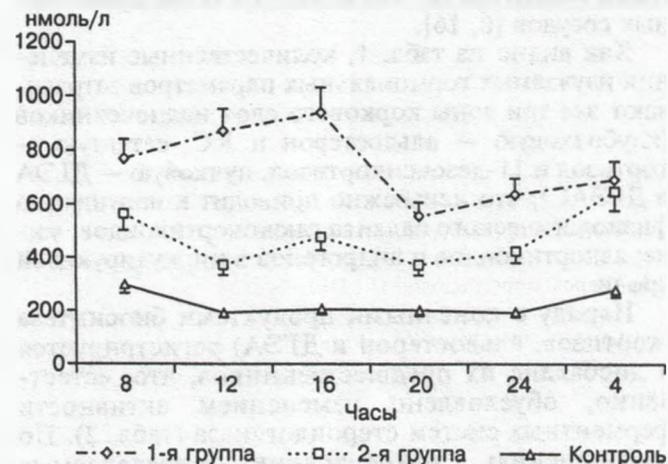


Рис. 5. Суточная динамика концентрации альдостерона (ось ординат) у больных ожирением с АГ (1-я группа) и без АГ (2-я группа).

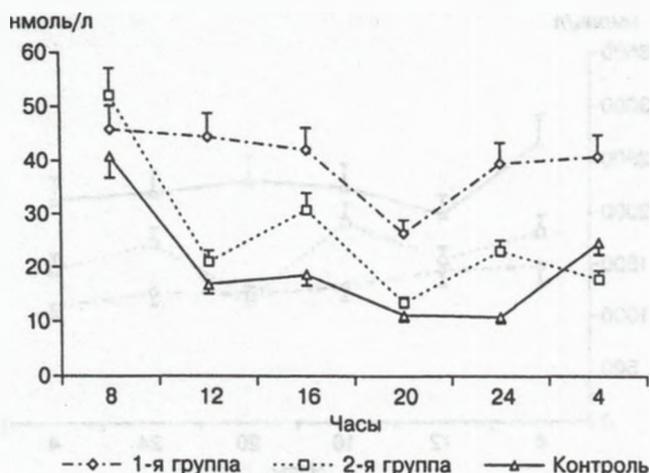


Рис. 6. Суточная динамика концентрации кортикостерона у больных ожирением с АГ (1-я группа) и без АГ (2-я группа).

здоровых людей почти в 3 раза ($798,0 \pm 395,4$ пмоль/л против $228,0 \pm 48,0$ пмоль/л), тогда как у больных без АГ повышение его уровня было значительно меньше ($538,0 \pm 260,9$ пмоль/л против $228,0 \pm 48,0$ пмоль/л). Кроме того, для больных БИК с АГ была характерная "парадоксальная" суточная динамика уровня альдостерона в периферической крови: в утренние часы его уровень был повышен по сравнению с таковым в контрольной группе ($513,0 \pm 354,9$ пмоль/л против $296,0 \pm 132,2$ пмоль/л), тогда как в вечернее время его концентрация не снижалась, а резко возрастала (до $914,0 \pm 558,3$ пмоль/л).

Таким образом, суточная динамика концентрации альдостерона имеет принципиальные отличия у больных ожирением с АГ и у больных БИК с АГ. Однако стойкое повышение продукции альдостерона наблюдается при этих двух патологиях. Возможно, альдостерон принимает участие в формировании АГ как за счет повышения его секреции, так и благодаря изменению чувствительности к нему в тканях-мишенях. Его гипертензивное действие может быть обусловлено и негеномными механизмами — связывание альдостерона с мембранными рецепторами, что влияет на тонус кровеносных сосудов [6, 16].

Как видно из табл. 1, количественные изменения изучаемых гормональных параметров затрагивают все три зоны коркового слоя надпочечников (клубочковую — альдостерон и КС, сетчатую — кортизол и 11-дезоксикортизол, пучковую — ДГЭА и ДГЭАС), что неизбежно приводит к нарушению физиологического баланса глюкокортикоидов, минералкортикоидов и андрогенов в циркулирующей крови.

Наряду с конечными продуктами биосинтеза (кортизол, альдостерон и ДГЭА) регистрируется и дисбаланс их предшественников, что, естественно, обусловлено изменением активности ферментных систем стероидогенеза (табл. 2). По соотношению концентрации определяемых стероидов мы попытались оценить активность следующих ферментных систем у больных ожирением:

- активность 11 β -гидроксилазы (P_{450c11}) повышена (отношение кортизол/11-дезоксикортизол);
- активность 18-гидроксилазы (P_{450c18}) повышена у больных ожирением с гипертонией (отношение альдостерон/кортикостерон);
- активность 3 β -ол-стероиддегидрогеназы повышена у больных ожирением с гипертонией (отношение 17-оксипрогестерон/17-оксипрегненолон);
- активность 17,20-десмолазы (P_{450c17}) в пределах нормы (отношение дегидроэпиандростерон/17-оксипрегненолон);
- активность 21-гидроксилазы (P_{450c21}) снижена у больных ожирением без гипертонии (отношение 11-дезоксикортизол/17-оксипрогестерон);
- активность сульфатазы повышена у больных ожирением без гипертонии (отношение дегидроэпиандростерон-сульфат/дегидроэпиандростерон).

Тот факт, что при ожирении не возрастает уровень кортизола, можно объяснить данными, полученными J. Tomlinson и соавт. [19]. Две изоформы 11 β -стероиддегидрогеназы (11 β -СДГ) катализируют взаимопревращения биологически активного кортизола в кортизон и обратно. 11 β -СДГ 1-го типа экспрессируется у человека в печени, гипофизе, половых железах и, что нам особенно важно, жировой ткани. В жировой ткани этот фермент, генерируя кортизол из кортизона, стимулирует дифференцировку и развитие адипоцитов.

11 β -СДГ 2-го типа экспрессируется в почках и кишечнике и конвертирует кортизол в неактивный кортизон. Повышение активности 11 β -СДГ 1-го типа, обнаруженное при ожирении в жировой ткани, способствует мобилизации кортизола непосредственно в ткани и снижает концентрацию кортизола в общей циркуляции крови.

Таблица 2

Отношения среднесуточных концентраций стероидов в периферической крови

| Показатель | Ожирение с АГ | | Ожирение без АГ | | Контрольная группа |
|------------|------------------|----------|-------------------|----------|--------------------|
| | $M \pm m$ | <i>p</i> | $M \pm m$ | <i>p</i> | |
| F/Sr | $77,1 \pm 37,5$ | 0,036 | $115,2 \pm 56,5$ | 0,0003 | $47,3 \pm 18,6$ |
| Ald/B | $0,17 \pm 0,007$ | 0,038 | $0,015 \pm 0,019$ | 0,057 | $0,01 \pm 0,002$ |
| 17P/17PR | $0,78 \pm 0,45$ | 0,002 | $0,49 \pm 1,59$ | 0,168 | $0,37 \pm 0,18$ |
| Sr/17P | $0,61 \pm 0,62$ | 0,007 | $0,60 \pm 0,15$ | 0,003 | $1,62 \pm 0,68$ |
| D/17PR | $5,4 \pm 2,4$ | 0,618 | $2,2 \pm 3,2$ | 0,76 | $3,3 \pm 1,2$ |
| DS/D | $64,6 \pm 13,4$ | 0,051 | $93,4 \pm 38,8$ | 0,003 | $50,6 \pm 14,9$ |

Примечание. *p* — достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы.

Выводы

1. У всех обследованных больных ожирением, независимо от наличия АГ, обнаружен повышенный уровень альдостерона и кортикостерона в периферической крови. Суточный ритм выброса кортикостерона был сохранен у больных ожирением без АГ.

2. У всех больных ожирением выявлен нормальный уровень кортизола в периферической крови и сниженный уровень 11-дезоксикортизола, 17-гид-

рокси-прегненолона и надпочечниковых андрогенов (дегидроэпиандростерона и его сульфата).

3. Соотношение среднесуточных концентраций стероидов позволило предположить повышение активности 11 β -гидроксилазы у больных ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С. А., Колесникова Г. С. // Пробл. эндокринологии. — 1987. — № 3. — С. 32–34.
2. Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Тодуа Т. Н. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2001. — № 5. — С. 24–28.
3. Гончаров Н. П., Кацця Г. В., Чагина Н. А. // Андрол. и генитальная хир. — 2007. — № 3. — С. 6–13.
4. Дедов И. И. // Ожирение и метаболизм. — 2006. — № 1 (6).
5. Ahlberg A. C., Ljung T., Rosmond R. et al. // Psychiatry Res. — 2002. — Vol. 10, N 112 (2). — P. 101–110.
6. Andrew R., Phillips D. I. W., Walker B. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1806–1809.
7. Caprio M., Fève B., Claës A. et al. // FASEB J. — 2007. — Vol. 21, N 9. — P. 2185–2194.
8. Francischert E. A., Genelhu V. A. // Int. J. Clin. Pract. — 2007. — Vol. 61, N 2. — P. 269–280.
9. Goncharov N., Kolesnikova G., Vorontsov V. et al. // Proceedings of the 5-th Symposium on the Analysis of Steroids. — Smombathely, Hungary, 1993. — P. 407–425.
10. Grundy S. M., Brewer B., Smith S. C. et al. // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 433–438.
11. Jackson M. B., Ahima R. S. // Clin. Sci. — 2006. — Vol. 110, N 2. — P. 143–152.
12. Jessop D. S., Mary F., Fleming D. D. et al. // J. Clin. Endocrin. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 9. — P. 4109–4114.
13. Kidambi S., Kotchen J. M., Grim C. E. et al. // Hypertension. — 2007. — Vol. 49, N 3. — P. 704–711.
14. Krzyzanowska-Swinarska B., Kempa A., Miargowski T., Pilarska K. // Horm. Metab. Res. — 2007. — Vol. 39, N 11. — P. 835–839.
15. Meseguer A., Puche C., Cabero A. et al. // Horm. Metab. Res. — 2002. — Vol. 34. — P. 731–736.
16. Pimenta E., Calhoun D. A. // Curr. Hypertens. Rep. — 2007. — Vol. 9, N 5. — P. 353–359.
17. Sazzani R., Salvi F., Dessi-Fulgheri P., Rappelli A. // J. Hypertens. — 2008. — Vol. 26, N 5. — P. 831–843.
18. Schinner S., Willenberg H. S., Krause D. et al. // Int. J. Obesity. — 2007. — Vol. 31, N 5. — P. 864–870.
19. Tomlinson J. W., Stewart P. // Horm. Metab. Res. — 2002. — Vol. 34, N 11–12. — P. 746–751.

Поступила 06.06.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616-006.38-036.1-091.8

А. М. Лапина¹, Е. И. Марова², А. Ю. Абросимов¹, Ю. А. Аблицов⁴, С. Д. Арапова², Л. Я. Рожинская², Н. С. Кузнецов³

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С АКТГ-ЭКТОПИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹Отделение патоморфологии, ²отделение нейроэндокринологии, ³отделение эндокринной хирургии Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) Росмедтехнологий;

⁴Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова (дир. — член-корр. РАМН К. В. Лядов)

Целью данной работы было изучение клинической и морфофункциональной характеристики опухолей различной локализации у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом (АКТГ-ЭС) для оценки результатов хирургического лечения, определения гормональной активности опухолевых клеток, установления возможной связи между степенью пролиферации, экспрессии факторов неоангиогенеза, адгезии клеток и размером первичной опухоли с потенциалом ее злокачественности, оцененным на основании признаков инвазивного роста и метастазирования, а также для изучения экспрессии рецепторов соматостатина опухолей, ассоциированных с АКТГ-ЭС. В исследование включены 11 пациентов с АКТГ-ЭС, находившихся в Эндокринологическом научном центре Росмедтехнологий и Национальном медико-хирургическом центре им. Н. И. Пирогова на хирургическом лечении по поводу карциноидных опухолей легких и бронхов, почек, вилочковой железы, мелкоклеточного рака легкого. Развитие вторичной недостаточности коры надпочечников рассматривалось как критерий адекватного удаления АКТГ-эктопической опухоли. Выявлена экспрессия АКТГ и/или кортикотропин-рилизинг гормона в клетках опухолей различной локализации, ассоциированных с АКТГ-ЭС. Не обнаружено связи между пролиферативной активностью (Ki-67), экспрессией маркера ангиогенеза (CD31), проангиогенного фактора роста (VEGF), адгезией клеток (галектин-3) и размером опухолей, морфологическими признаками опухолевой прогрессии. Наличие экспрессии различных субтипов рецепторов соматостатина предполагает использование аналогов соматостатина при рецидивах или продолженном росте АКТГ-эктопических опухолей.

Ключевые слова: АКТГ-эктопический синдром, карциноидные опухоли, мелкоклеточный рак легкого, морфологическая и иммуногистохимическая характеристики.

The aim of this investigation was to study the clinical and morphological characteristics of tumors at various sites in patients with ACTH-ectopic syndrome (ACTH-ES) in order to assess surgical results, to determine the hormonal activity of tumor cells, to establish a possible association between the level of proliferation, the expression of neoangiogenesis factors, cell adhesion, the size of tumor size, with its malignancy potential on the basis of the signs of invasive tumor growth and dissemination, and to explore the receptor expression of somatostatin tumors associated with ACTH-ES. Eleven patients with ACTH-ES surgically treated at the Endocrinology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, and the N. I. Pirogov National Medical Surgical Center for carcinoid tumors of the lung and bronchus, kidney, and thymus, and small-cell carcinoma of the lung. The development of secondary adrenal insufficiency was considered to be a criterion for adequate ACTH-ectopic tumor removal. The expression of ACTH and/or corticotrophin-releasing hormone was revealed in the cells of ACTH-ES-associated tumors at various sites. No association was found between the proliferative activity (Ki-67), the expression of a marker of angiogenesis (CD31), proangiogenic growth factor (VEGF), cell adhesion (galectin-3), the size of tumors, and the morphological signs of tumor progression. The expression of different subtypes of somatostatin receptors suggests that somatostatin analogues should be used in recurrence or continued growth of ACTH-ectopic tumors.

Key words: ACTH-ectopic syndrome, carcinoid tumors, small-cell carcinoma of the lung, morphological and immunohistochemical characteristics.

В структуре АКТГ-зависимого гиперкортицизма АКТГ-эктопический синдром (АКТГ-ЭС) занимает небольшое место — до 15% случаев, тогда как главной составляющей является болезнь Иценко—Кушинга (БИК) — 85% [6]. Причиной АКТГ-ЭС являются нейроэндокринные опухоли различной локализации [4, 5, 14], однако чаще диагностируют бронхо-легочные карциноиды (36—46%) [9, 17, 25], реже (8—20%) — мелкоклеточный рак легких (МКРЛ), карциноиды тимуса (8—10%) [1, 18]. В большинстве (до 60%) случаев клиническая картина и уровни АКТГ и кортизола в крови мало отличаются у пациентов с АКТГ-ЭС и БИК, у остальных 40% больных клинико-лабораторные данные позволяют дифференцировать форму заболевания [15, 20, 23].

Методом выбора лечения АКТГ-ЭС является хирургическое удаление опухоли [9]. Прогноз оперативного лечения в значительной степени зависит от характера (карциноидные опухоли, мелкоклеточный рак) и степени злокачественности опухоли. При гистологическом исследовании принято выделять типичные и атипичные карциноиды (АК) на основании подсчета опухолевых клеток с фигурами митоза и/или наличия очагов некроза. Однако морфологическая картина не всегда отражает истинную степень злокачественности опухоли и, как результат, зачастую не может служить основанием для построения прогноза [3, 18]. Изучение дополнительных иммуногистохимических маркеров пролиферативной активности (Ki-67) опухолевых клеток, фактора ангиогенеза (CD31), фактора проангиогенного ростового фактора (VEGF) и клеточной адгезии (галектин-3) может способствовать уточнению злокачественного потенциала опухолей, а установление особенностей рецепторного аппарата опухолевых клеток (рецепторы к соматостатину — РС) — служить теоретическим основанием для использования аналогов соматостатина при рецидиве или продолженном росте опухолей после хирургического вмешательства.

Настоящее исследование посвящено изучению клинических и морфологических характеристик опухолей у пациентов с АКТГ-ЭС при помощи анализа данных анамнеза, лабораторно-инструментального, гистологического и иммуногистохимического методов для оценки результатов хирургического лечения, гормональной активности, уточнения степени злокачественности, выявления рецепторов соматостатина в указанных опухолях.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили данные медицинских карт 11 пациентов с АКТГ-ЭС, которые были обследованы, оперированы и наблюдались в Эндокринологическом научном центре Росмедтехнологий и Национальном медико-хирургическом центре им. Н. И. Пирогова с 1998 по 2008 г. Возраст больных составил от 19 до 55 лет. У всех пациентов были проанализированы анамнез и лабораторно-инструментальные данные (среднесуточные уровни АКТГ и кортизола в крови до и после оперативного лечения, размер и локализация опухолей по данным компьютерной томографии).

Длительность заболевания до установления источника эктопической продукции АКТГ составила от 6 мес до 4 лет. До удаления опухоли с эктопической продукцией АКТГ для купирования синдрома гиперкортицизма 3 пациента подверглись односторонней адреналэктомии, 2 — облучению гипофиза протонным пучком, после чего значительного эффекта не наблюдалось. Пациентам с опухолями легких выполнена резекция или удаление доли, в которой находилось новообразование, пациентке с опухолью почки — нефрэктомия, больной с опухолью тимуса — резекция опухоли средостения. Период наблюдения пациентов после удаления АКТГ-эктопической опухоли составил от 6 мес до 8 лет.

Ткань опухолей, ассоциированных с АКТГ-ЭС, полученная после операции, исследована с помощью рутинного гистологического метода (окраска гематоксилином и эозином) с оценкой инвазивных и метастатических свойств опухолей. Далее выполнено иммуногистохимическое исследование по стандартной методике на срезах парафиновых блоков толщиной 5 мкм с использованием антител к АКТГ ("NeoMarkers", США; разведение 1:100) и КРГ ("Biogenesis", США; разведение 1:100) для определения гормональной активности опухолей, к галектину-3 ("Novocastra", США; разведение 1:200), Ki-67 ("Dako Inc", США; разведение 1:100), VEGF ("SantaCruz Biotechnology", США; разведение 1:100), CD31 ("Dako Inc.", США; разведение 1:50) для уточнения степени злокачественности опухолей, к РС 1—5-го субтипов (Abscam, UK, РС 1-го типа — готовое разведение, РС 2-го типа — 1:100, РС 3, 4-го типов — разведение 1:200, РС 5-го типа — 1:500). Использованы вторичные антитела с авидин-стрептавидин-пероксидазной системой визуализации, не содержащей биотин ("Nichirei", Япония). Экспрессию АКТГ, кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) оценивали как положительную (окрашено более 10% опухолевых клеток) или отрицательную (менее 10%); экспрессию рецепторов соматостатина, галектина-3, VEGF, CD31 оценивали как положительную (окрашено более 30% клеток опухоли, для CD31 — более 30% эндотелиальных клеток) или отрицательную (менее 30%). Индекс метки Ki-67 рассчитывался как процентное отношение числа позитивно окрашенных ядер к общему числу ядер в опухоли (общая выборка составила 1000 ядер). В качестве положительного контроля использовали: для АКТГ — ткань кортикотропин-релизинг гормона, для галектина-3, CD31, VEGF — папиллярный рак щитовидной железы, для Ki-67 — ткань лимфоузла, для РС — ткань инсулиномы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica for Windows, Statsoft Inc, версия 6.0. При анализе данных оценивали параметры: среднее и стандартное отклонение или медиану и процентиля для описания количественных признаков (в зависимости от вида распределения). Сравнение зависимых групп по количественному признаку проводили с помощью критерия Вилкоксона для парных сравнений. Для сравнения двух групп по количественным признакам, которые не являлись нормально

Таблица 1

Клиническая и гормональная характеристики пациентов с АКТГ-ЭС

| Показатель | Характеристика |
|---|-------------------|
| Пол (ж/м) | 4/7 |
| Возраст, годы (среднее \pm стандартное отклонение) | 30,65 \pm 11,37 |
| Уровень АКТГ в крови, пг/мл (медиана, 25–75-й процентиля): | |
| до операции | 119, 103,5–188 |
| после операции | 5,75, 3,57–11,5 |
| Уровень кортизола в крови, нмоль/л (медиана, 25–75-й процентиля): | |
| до операции | 936,5, 791–1335 |
| после операции | 200, 79,75–245 |
| Размер опухоли, см (медиана, 25–75-й процентиля) | 1,5, 1,4–2,8 |

распределенными, использовали критерий Манна–Уитни. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Связь между признаками изучали с помощью ранговой корреляции Спирмена при уровне достоверности $S < 0,05$.

Результаты

Среди 11 пациентов с АКТГ-ЭС преобладали мужчины, чаще молодого или среднего возраста (табл. 1). Среднесуточные уровни АКТГ и кортизола в крови до удаления АКТГ-продуцирующих опухолей были значительно выше по сравнению с уровнями этих гормонов после оперативного вмешательства ($p = 0,003$ критерий Вилкоксона для парных сравнений) (см. табл. 1). У всех пациентов в раннем послеоперационном периоде и в дальнейшем отмечалось развитие вторичной надпочечниковой недостаточности, требующей заместительной гормональной терапии. Восстановление секреции глюкокортикоидов наблюдалось у 3 больных через 1–5 лет после операции. Исчезновение симптомов гиперкортицизма у пациентов происходило в течение 3–4 мес и сохранялось весь период наблюдения.

При топической диагностике у 9 из 11 пациентов выявлены опухоли легких. В правом легком 3 опухоли располагались в средней доле, 2 — в нижней доле. В левом легком 2 опухоли локализовались в верхней доле, 2 — в нижней доле (все опухоли находились в периферических отделах легких). У 1 пациента диагностирована опухоль в почке, у 1 — опухоль в тимусе. Размеры новообразований составляли от 1 до 5,1 см (см. табл. 1).

При гистологическом исследовании большинство удаленных опухолей было представлено карциноидами разной степени злокачественности, обладающими инвазивным ростом и метастазами: типичные карциноиды (ТК) и АК, 1 мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ). Результаты гистологического исследования представлены в табл. 2.

При иммуногистохимическом исследовании обнаружено, что ряд АКТГ-эктопических опухолей синтезировали одновременно АКТГ и КРГ: МКРЛ, 4 АК (при МКРЛ и 2 АК наблюдали распростране-

Таблица 2

Морфологическая характеристика опухолей с эктопической продукцией АКТГ

| Характер опухоли | Локализация опухоли | Число наблюдений | Инвазивный рост | Метастазы в медиастинальные лимфоузлы |
|------------------|---------------------|------------------|-----------------|---------------------------------------|
| АК | Легкие | 7 | 7 | 1 |
| МКРЛ | | 1 | 0 | 1 |
| ТК | | 1 | 0 | 0 |
| АК | Тимус | 1 | 1 | 1 |
| ТК | Почка | 1 | 0 | 0 |

ние метастазов в медиастинальные лимфоузлы), остальные опухоли синтезировали либо АКТГ либо КРГ. Результаты иммуногистохимического исследования представлены в табл. 3. МКРЛ, 4 АК (при МКРЛ и 2 АК наблюдали распространение метастазов в медиастинальные лимфоузлы) экспрессировали галектин-3, CD-31, 1 АК — VEGF, в остальных опухолях (3 АК и 2 ТК) эти маркеры не были обнаружены. Два АК и МКРЛ, при которых отмечены метастазы, имели более высокий уровень пролиферативной активности — индекс метки Ki-67 составил 0,8–1,2% (медиана 0,81%) по сравнению с таковым у остальных опухолей — 0,49–0,57%, кроме 1 АК — 2,42% (медиана 0,525%) (см. табл. 3). МКРЛ и 1 АК не экспрессировали PC, другие опухоли синтезировали субтипы PC в различных сочетаниях.

При статистическом анализе не выявлено зависимости между положительной или отрицательной экспрессией галектина-3, CD31, VEGF, Ki-67, АКТГ и/или КРГ и дооперационными уровнями АКТГ и кортизола, возрастом больных, локализацией, размером опухолей и ее составом. В группах опухолей с метастазами и без метастазов, а также в опухолях с инвазивным ростом и без него, статистически значимых различий уровней пролиферации, ангиогенеза и клеточной адгезии не обнаружили ($p = 1,0$).

Таблица 3

Имуногистохимическая и гистологическая характеристики опухолей с эктопической продукцией АКТГ

| Характеристика опухоли | Число случаев | Маркеры | | | | | |
|------------------------|---------------|----------|------------|------|------|----------|-------------|
| | | гормоны | галектин-3 | CD31 | VEGF | Ki-67, % | PC, субтипы |
| АК с мет. | 2 | АКТГ-КРГ | + | + | - | 0,8 | 1, 3 |
| МКРЛ с мет. | 1 | АКТГ-КРГ | + | + | - | 1,2 | - |
| АК | 1 | КРГ | - | - | + | 0,57 | 3, 5 |
| АК | 1 | КРГ | + | + | - | 0,5 | - |
| АК | 1 | АКТГ | + | + | - | 0,49 | 5 |
| АК | 2 | АКТГ-КРГ | - | - | - | 0,5 | 1–5 |
| АК | 1 | АКТГ | - | - | - | 2,42 | 1, 3, 4 |
| ТК | 2 | АКТГ | - | - | - | 0,51 | 1–3 |

Примечание. Плюс — положительная экспрессия, минус — отрицательная экспрессия; мет. — метастазы в медиастинальные лимфоузлы; АКТГ-КРГ — бигормональная экспрессия, АКТГ или КРГ — моногормональная экспрессия.

Обсуждение результатов

Дифференциальная диагностика АКТГ-ЭС и БИК достаточно сложна [6]. Очень высокие уровни АКТГ и кортизола в крови (200—300 пг/мл и 1000—2000 нмоль/л соответственно), характерные для пациентов с АКТГ-ЭС, могут наблюдаться и у больных с тяжелым течением БИК. Умеренное повышение уровня АКТГ и кортизола, как у больных с БИК (50—80 пг/мл и 800—1200 нмоль/л соответственно), также возможно и у пациентов с АКТГ-ЭС [6, 15]. Проведение дополнительных функциональных тестов (большая проба с дексаметазоном и проба с десмопрессином) в некоторых случаях не позволяет дифференцировать форму заболевания [7, 20, 23]. Ошибки в диагностике формы АКТГ-зависимого гиперкортицизма, особенно при неустановленном источнике эктопической продукции АКТГ, приводят к неправильному выбору метода лечения [2]: адrenaлэктомия (в нашем исследовании у 3 пациентов), протонотерапия на область гипофиза (2 пациента). В ряде случаев сходство секреторной активности АКТГ-продуцирующих опухолей гипофизарной и негипофизарной локализации в базальных пробах и на фоне функциональных тестов можно объяснить их общим происхождением — из группы клеток диффузной нейроэндокринной системы, наличием рецепторов к вазопрессину (V2, V3), к КРГ (R1), влиянием гиперсекреции КРГ (при БИК — из гипоталамуса, при АКТГ-ЭС — из эктопической опухоли) [23, 25]. Секрецию КРГ возможно подтвердить в ткани опухоли при помощи иммуногистохимического исследования с соответствующими антителами. В нашей работе выявлено 2 моногормональных КРГ-секретирующих опухоли, 3 моногормональных АКТГ-секретирующих опухоли и 5 бигормональных АКТГ-КРГ секретирующих опухолей.

После адекватного удаления АКТГ-эктопической опухоли развивается вторичная надпочечниковая недостаточность, сходная с таковой после удаления кортикотропиномы [6]. Этот факт можно объяснить тем, что в результате эктопической продукции АКТГ и длительной гиперкортизолемии по принципу "обратной" связи в ряде случаев наступает снижение собственно гипофизарной продукции АКТГ в результате гипотрофии кортикотрофов (косвенным подтверждением может служить снижение массы гипофиза до 0,3—0,4 г при норме 1—1,3 г, выявленное в исследовании W. Singer [21] при аутопсии пациентов с АКТГ-ЭС). Со временем явления надпочечниковой недостаточности могут исчезать (в нашем исследовании через 1—5 лет), и такие пациенты не нуждаются в заместительной терапии глюкокортикоидами (при нормализации уровня АКТГ и кортизола в крови).

При гистологическом исследовании АКТГ-эктопических опухолей могут возникнуть сложности в определении степени злокачественности (разделение на ТК и АК). Так, при минимальной клеточной атипии и редких митозах можно наблюдать инвазию опухоли в сосуды, капсулу или окружающую ткань с развитием метастазов в регионарных лимфоузлах. Напротив, при выявлении частых мито-

зов, очагов некроза в опухоли наличия метастазов в некоторых случаях не находят.

Для уточнения степени злокачественности этих опухолей возможно проведение иммуногистохимического исследования. В нашей работе мы попытались уточнить злокачественный потенциал АКТГ-эктопических опухолей при помощи экспрессии фактора ангиогенеза (CD31), проангиогенного фактора роста (VEGF), пролиферации клеток (Ki-67), фактора клеточной адгезии (галектина-3). Известно, что образование новых сосудов в опухоли является важным условием для роста и распространения новообразования [24]. Неоангиогенез предполагает активацию проангиогенных факторов роста (VEGF — ключевой фактор, источником синтеза которого является строма опухоли или сами опухолевые клетки) [12, 13, 22], подавление ингибиторов ангиогенеза (ангиостатин, тромбоспадин и др.) и взаимодействие указанных факторов со стромой опухоли [24]. В строме также образуются ферменты — металлопротеиназы (коллагеназы), которые разрушают свою структуру и тем самым способствуют образованию новых сосудов и опухолевой прогрессии. Активность ингибиторов металлопротеиназ снижается. CD31 является молекулой адгезии эндотелиальных клеток и тромбоцитов; ее окраска позволяет идентифицировать вновь образованные сосуды [19]. Уровень неоангиогенеза в опухоли тесно связан с экспрессией и концентрацией VEGF [10, 12]. Известно, что галектин-3 регулирует клеточный рост в опухолевой ткани, способствует предупреждению апоптоза, играет важную роль в процессе метастазирования, связывая раковые клетки с ламинином базальных мембран и олигосахаридами нормальных и опухолевых клеток [11]. В нашем исследовании выявлена положительная экспрессия CD31 при МКРЛ, 4 АК (при МКРЛ и 2 АК наблюдали распространение метастазов в медиастинальные лимфоузлы), что отражает активный ангиогенез в опухоли. В тех же опухолях (кроме одного АК без метастазов) показана экспрессия галектина-3. Отсутствие зависимости между повышением степени ангиогенеза в опухолях, ассоциированных с АКТГ-ЭС, уровнем пролиферации с размером опухоли и ее гормональной активностью демонстрирует разобщение указанных процессов [24]. С одной стороны, этот феномен можно объяснить активацией онкогена BCL-2, который приводит к угнетению процесса апоптоза в опухоли, усилению миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, приводящей к неоангиогенезу в опухолях, в том числе и за счет влияния избыточной секреции АКТГ и КРГ. С другой стороны, происходит уменьшение экспрессии VEGF, активности легочных фибробластов и клеток гладкой мускулатуры, стромальных металлопротеиназ посредством активации ингибиторов металлопротеиназ в связи с гиперкортизолемией (через глюкокортикоидные рецепторы) [24].

Перспективными средствами лечения нейроэндокринных опухолей являются мультитигандные аналоги соматостатина, имеющие сродство к РС 1, 2, 3, 5-го субтипов [8]. В нашем исследовании в двух опухолях РС не были обнаружены (МКРЛ и 1 АК), что может быть связано с утратой антигенной

структуры в результате снижения степени дифференцировки опухоли [14, 16]. В остальных опухолях были выявлены различные субтипы РС, что, вероятно, позволит использовать наиболее эффективные мультилигандные аналоги соматостатина в лечении пациентов с АКТГ-ЭС.

Выводы

1. Развитие вторичной надпочечниковой недостаточности служит отражением адекватного удаления АКТГ-эктопической опухоли.

2. Выявлена экспрессия АКТГ и/или КРГ в клетках опухолей различной локализации, ассоциированных с АКТГ-эктопическим синдромом.

3. Не обнаружено связи между пролиферативной активностью (Ki-67), экспрессией маркеров ангиогенеза (CD31 и VEGF), адгезией клеток (галектин-3) и размером опухолей, морфологическими признаками опухолевой прогрессии (инвазивный рост и наличие регионарных метастазов).

4. Наличие экспрессии различных субтипов рецепторов соматостатина открывает перспективы использования аналогов соматостатина при рецидивах или продолженном росте опухолей с эктопической продукцией АКТГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков М. Б., Дзгбуадзе Э. Н., Большакова С. А. // *Практ. онкол.* — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 213—217.
2. Ветшев П. С., Мельниченко Г. А., Павлова М. Г. и др. // *Хирургия.* — 2006. — № 9. — С. 63—65.
3. Гуревич Л. Е. // *Практ. онкол.* — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 193, 194.
4. Имянитов Е. Н. // *Практ. онкол.* — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 202—204.
5. Лукьянчиков В. С. // *Рус. мед. журн.* — 2005. — Т. 13, № 26. — С. 1808—1811.
6. Марова Е. И. *Нейроэндокринология. Клинические очерки.* — Ярославль, 1999. — С. 132—138.
7. Марова Е. И., Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Аранова С. Д. // *Пробл. эндокринолог.* — 2006. — Т. 58, № 1. — С. 10—14.
8. Райхлин Н. Т., Смирнова Е. А., Делекторская В. В. // *Материалы II Научной конф. "Клиническая морфология новообразований эндокринных желез".* — М., 2007. — С. 143—147.
9. Тер-Ованесов М. Д., Полоцкий Б. Е. // *Практ. онкол.* — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 220—225.
10. Breirer G., Albrecht G., Sterrer U. et al. // *Development.* — 1992. — Vol. 114, N 3. — P. 521—523.
11. Cortegano L., Pozo V. // *J. Immunol.* — 1998. — Vol. 161, N 4. — P. 385.
12. Ferrara N., Houck J. // *Cell. Biochem.* — 1991. — Vol. 47, N 6. — P. 211—218.
13. Giatromanolaki A., Koukourakis M. // *J. Pathol.* — 1996. — Vol. 179, N 8. — P. 8—80.
14. Gregory A. K., Besser G. M., Grossman A. B. // *Endocrine Rev.* — 2004. — Vol. 25, N 3. — P. 458—511.
15. Ilias I., Torpy T. J., Pacak K. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 90, N 8. — P. 4955—4962.
16. Kulaksiz H., Eissele R., Rossler D. et al. // *Gut.* — 2002. — Vol. 50. — P. 52—60.
17. Limper A. H., Carpenter P. C., Scheithauer B., Staats B. A. // *Ann. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 117, N 3. — P. 209—214.
18. LiVolsi V. A., Asa S. L. *Endocrine Pathology.* — Edinburgh, 2002. — P. 46—48.
19. Nicholson S. A., McDermott M. B., Swanson P. E. et al. // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* — 2000. — Vol. 8, N 1. — P. 19—24.
20. Salgado L. R., Fragoso M. K., Knoepfelmacher M. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 155. — P. 725—733.
21. Singer W., Kovacs K., Ryan N., Horvath E. // *J. Clin. Pathol.* — 1978. — Vol. 31. — P. 591—598.
22. Tischler A., Mitchell E., Hartman R. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1991. — Vol. 226, N 6. — P. 11947—11954.
23. Tsagarakis S., Tsigos C., Vasiliou V. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 87, N 4. — P. 1646—1653.
24. Turner H. E., Harris A. L., Melmed Sh., Wass J. A. // *Endocrine Rev.* — 2003. — Vol. 24, N 5. — P. 600—632.
25. Wajchenberg B. L., Mendonca B. B., Liberman B. et al. // *Endocrine Rev.* — 1994. — Vol. 15, N 6. — P. 754—780.

Поступила 15.06.08

Уважаемые читатели!

Приглашаем Вас посетить сайт «Издательства "Медицина"» в Интернете

Наш адрес:

www.medlit.ru

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.447-008.61-036.1

Л. Г. Стронгин¹, В. Е. Загайнов^{1,2}, К. Г. Корнева¹, Е. А. Ежова¹, Л. Е. Березова³,
М. В. Хазов², М. Е. Никитина³, Н. Ю. Орлинская⁴, Ю. В. Шебашева¹, Н. Н. Кушникова³**ТЯЖЕЛЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ
(ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ)**¹ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава, ²Приволжский окружной медицинский центр Росздрава, ³Городская клиническая больница № 5, Нижний Новгород; ⁴Нижегородский областной клинический диагностический центр

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), или болезнь Реклингхаузена, — это патологическое состояние, развивающееся в результате избыточной продукции паратиреоидного гормона (ПТГ). В большинстве случаев причиной ПГПТ является аденома околощитовидных желез, реже рак или их гиперплазия [1].

Ранее классическими признаками ПГПТ считали поражение скелета и почек. Впервые фиброзно-кистозный остеит описан Ф. Реклингхаузенем в 1891 г., но этиологическая взаимосвязь между данным заболеванием и избыточной продукцией ПТГ не была установлена. В 1925 г. Ф. Мандл отметил клиническое улучшение у молодого человека с тяжелым заболеванием костной системы после удаления паратиреоидной аденомы. С появлением возможности определения содержания кальция в крови в 70-х годах прошлого века было отмечено, что у части больных наблюдается повышение концентрации кальция в крови, не приводящее к появлению клинической симптоматики. В свою очередь у ряда пациентов с клиническими признаками ПГПТ уровень кальция долгое время может оставаться в пределах нормы [4–6]. В настоящее время ПГПТ рассматривается как достаточно частое эндокринное заболевание, которое долгое время может протекать бессимптомно или малосимптомно. Решающее значение для его диагностики имеет определение содержания ПТГ в крови. Однако клинические проявления ПГПТ разнообразны и неспецифичны, что зачастую не позволяет заподозрить его на ранних этапах. ПГПТ может служить причиной мочекаменной болезни, хронического панкреатита, желчекаменной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, инсипидарного синдрома [2, 3, 7]. Пациенты длительно наблюдаются по поводу данных соматических заболеваний у разных врачей-специалистов, подвергаясь даже оперативному лечению без существенной положительной динамики. Своевременное выявление и лечение ПГПТ способствует профилактике поражения костей скелета и прогрессирования патологии внутренних органов.

Приводим клиническое наблюдение возможных трудностей в диагностике ПГПТ.

Больная Ш., 22 года, поступила в хирургическую клинику в июне 2005 г. с жалобами на резкую слабость, выраженные боли в верхней половине живота с иррадиацией в спину, тошноту,

многократную рвоту. Лабораторно определялись признаки острого панкреатита. Состояние было расценено как острый деструктивный панкреатит. В связи с нарастающими явлениями эндотоксикоза, ферментативным перитонитом, левосторонним гидротораксом в тот же день выполнены лапароскопия, санация, дренирование брюшной полости и сальниковой сумки. Одновременно была дренирована левая плевральная полость. Проведена комплексная интенсивная терапия. На 8-е сутки в связи с прогрессированием процесса осуществлены релапароскопия, холецистэктомия (у больной выявлен калькулезный холецистит), санация и дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде продолжена инфузионная, антибактериальная и антиферментная терапия. Состояние пациентки стабилизируется. После прекращения инфузионной терапии было отмечено, что больную беспокоят выраженная жажда (она выпивала до 8–10 л в сутки) и полиурия, соответствующая количеству выпиваемой жидкости. В связи с подозрением на панкреатогенный сахарный диабет для консультации был приглашен эндокринолог. Изучение эндокринного статуса выявило нормогликемию, аглюкозурию, узел в проекции правой доли щитовидной железы до 3 см в диаметре на фоне эутиреоза. Рентгенография черепа показала остеопороз задней стенки турецкого седла. Электролиты крови (калий, кальций, натрий) были в пределах нормы. В связи с наличием гипопаратиреоза (относительная плотность мочи 1001–1002) и характерных жалоб был заподозрен несахарный диабет и назначен десмопрессин. На фоне приема препарата состояние улучшилось, уменьшилась жажда (количество потребляемой жидкости составило 2–2,5 л в сутки), снизился диурез, повысилась относительная плотность мочи до 1005. Больная выписана под наблюдение хирурга и эндокринолога. При динамическом наблюдении в дальнейшем было отмечено формирование кист в проекции тела и хвоста поджелудочной железы до 7 см в диаметре.

В сентябре 2005 г. пациентка вновь госпитализирована в хирургический стационар в связи с обострением хронического панкреатита с наличием постнекротических кист поджелудочной железы. Состояние сопровождалось диспептическими явлениями, болями в животе, субфебрильной температурой. Проводимое лечение панкреатита дало положительный эффект. Однако пациентка продолжала предъявлять жалобы на выраженную слабость, жажду и полиурию, которые практически не контролировались приемом десмопрессина. Детальное изучение анамнеза выявило, что заболевание фактически началось более года назад, после родов, когда впервые пациентка отметила слабость, полидипсию и полиурию, ее стали беспокоить боли в эпигастрии и диспептические явления, прогрессивное снижение массы тела, постепенно достигшее степени кахексии (индекс массы тела на момент госпитализации 15 кг/м²), развитие аменореи на этом фоне. Имеющиеся данные послужили основанием для исключения послеродового гипопитуитаризма или синдрома Шиена. Однако исследование уровня кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) дало прямо противоположный результат: кортизол 39,7 мкг/дл (норма 5–25 мкг/дл), АКТГ 511 пг/мл (норма 0–0,46 пг/мл). Никаких клинических проявлений гиперкортицизма, кроме случайно выявленного остеопороза, у больной не было. При повторной госпитализации ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости выявило нефрокальциноз в виде гиперэхогенности пирамидок обеих почек, но тогда им не придали особого значения в силу urgentного хирургического статуса. Одновременно с гормонами были ис-

следованы показатели обмена кальция и фосфора. Выявлены: гиперкальциурия — 6,75 (норма 4,02—4,99) ммоль/сут, гипофосфатурия — 2,40 (норма 4,11—12,3) ммоль/сут. Общий кальций в крови оставался в пределах нормы — 2,38 (норма 2,05—2,54) ммоль/л. Подобные метаболические изменения не противоречили и остеопорозу, вызванному, например, гиперкортицизмом, но послужили показанием к срочному исследованию ПГПТ, уровень которого в несколько раз превысил нормальные значения — 2025,0 (норма 16—87) пг/мл. Данный результат не оставлял сомнения в ПГПТ, уточнению подлежали лишь детали. Узел в правой доле щитовидной железы пониженной эхогенности, неоднородной структуры, размером 3,21 × 1,75 × 2,03 см, при тщательном УЗИ и спиральной компьютерной томографии выглядел скорее как прилегающий сзади к ней, что позволило рассматривать его как вероятную гормонально-активную опухоль паращитовидных желез (рис. 1, см. на вклейке). Высокая активность по оси АКТГ — кортизол заставила предположить наличие у пациентки синдрома множественных эндокринных неоплазий — МЭН I (ПГПТ, островково-клеточные опухоли, опухоли аденогипофиза), однако при исследовании области гипофиза методом магнитно-резонансной томографии новообразование не выявлено.

В октябре 2005 г. в хирургическом стационаре Приволжского окружного медицинского центра была выполнена операция по удалению опухоли паращитовидной железы. После внутривенного введения метиленовой сини поперечным доступом без пересечения грудинно-подъязычных мышц была обнажена щитовидная железа — последняя визуально и пальпаторно не изменена. Правая доля мобилизована и отведена медиально. В паратрахеальной клетчатке под нижним полюсом железы выявлено округлое мягкоэластическое образование, накапливающее краситель. Образование удалено. Других очагов накопления красителя не выявлено. Рана ушита. Послеоперационный период гладкий, больная выписана на 7-й день после операции. В гистологическую лабораторию был доставлен узел диаметром 2 см мягкой консистенции, светло-коричневого цвета. На разрезе в узле наблюдались мелкие кисты диаметром 0,1—0,2 см (рис. 2, см. на вклейке). Материал был залит в парафин с последующим изготовлением гистологических срезов. Применялась стандартная окраска гематоксилин-эозином. При дальнейшем гистологическом исследовании операционного материала выявлена светлоклеточная аденома паращитовидной железы, состоящая из полиморфных, гиперхромных и светлых клеток, образующих солидные структуры и формирование мелких кист, заполненных гомогенными белковыми массами (рис. 3, см. на вклейке), а также участки трабекулярного строения, расположенные периваскулярно (рис. 4, см. на вклейке). Установлен гистологический диагноз: светлоклеточная аденома паращитовидной железы трабекулярного строения.

В течение последующих 2 лет после оперативного лечения больная чувствует себя удовлетворительно, регулярно наблюдается. Отмечено увеличение массы тела, восстановился менструальный цикл, проявления инсипидарного синдрома отсутству-

ют. Регрессировала тяжелая органная патология. Обострения панкреатита крайне редки и связаны с нарушением диеты. При контрольном проведении УЗИ брюшной полости зафиксировано резкое уменьшение размеров кист поджелудочной железы: киста в области тела железы не определяется, киста в проекции хвоста железы уменьшилась до 2 см в диаметре (рис. 5, см. на вклейке). Исходные размеры кист — 7 и 5 см в диаметре соответственно (рис. 6, см. на вклейке).

Таким образом в данном случае можно выделить ряд клинических признаков: рецидивирующий панкреатит, полидиспсию и полиурию, нефрокальциноз, рентгенологические признаки остеопороза у молодой женщины, дающие основание заподозрить ПГПТ. Начальными проявлениями заболевания были тяжелый панкреатит и инсипидарный синдром. Особенностью данного случая являлось нормальное содержание кальция в крови, несмотря на тяжелое течение гиперпаратиреоза. Для своевременной диагностики и лечения ПГПТ необходимо динамическое определение уровня кальция в крови, по возможности ионизированного, и особенно ПТГ в каждом случае неясного состояния пациента. Также следует обратить внимание на топическую диагностику ПГПТ. В случаях сомнения о возможном происхождении найденных образований в проекции щитовидной железы рекомендуется использовать дополнительные методы визуализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И. И. Дедова. — М., 2000. — С. 399—404.
2. Houillier P., Maruani G. // Rev. Prat. — 2007. — Vol. 57, N 9. — P. 933—942.
3. Kruse A., Beige J. // Ther. Umsch. — 2007. — Bd 64, N 5. — S. 265—269.
4. Larsen P. Reed et al. Williams Textbook of Endocrinology. — 10-th Ed. — Philadelphia, 2002. — P. 1323—1327.
5. Lowe H., McMahon D. J., Rubin M. R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, N 8. — P. 3001—3005.
6. Marchinkowski W., Nieszporek T., Kokot F. et al. // Pol. Arch. Med. Wewn. — 2000. — Vol. 103, N 1—2. — P. 61—66.
7. Suliburk J. W., Perrier N. D. // Oncologist. — 2007. — Vol. 12, N 6. — P. 644—653.

Поступила 07.05.08

Вниманию читателей!

Подписка на журнал "Проблемы эндокринологии" открыта во всех отделениях связи.

Индивидуальные подписчики Москвы и Московской области могут подписаться на наш журнал и получать его непосредственно в издательстве "Медицина".

Тел. для справок 8-499-248-72-04.

Индекс по каталогу "Роспечать" для индивидуальных подписчиков 71462, для предприятий и организаций 71463.

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 615.357:577.175.3221.03:617-001.4-003.91.076.9

Ю. Клебановас¹, Л. Лашас¹, Д. Лашене¹, В. Бараускас²**ВЛИЯНИЕ ГОРМОНА РОСТА ЧЕЛОВЕКА НА СОСТОЯНИЕ КОЛЛАГЕНА В ОБЛАСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ КОЖИ КРЫС**Институт эндокринологии¹, клиника детской хирургии; ²Каунасского медицинского университета, Литва

Изучение возможностей влияния на синтез коллагена особенно актуально для хирургии, так как синтез коллагена внеклеточной матрицы является составной частью процесса заживления ран, определяющей скорость и качество восстановления тканей. Одним из факторов, воздействующих на синтез основного белка соединительной ткани — коллагена, является гормон роста (ГР). Мы предположили, что после нанесения поверхностной раны кожи, нарушение целостности базальной мембраны и начала процесса восстановления кожного дефекта, препарат рекомбинантного гормона роста человека (РГРЧ) может оказать влияние на начавшийся синтез внеклеточной коллагеновой матрицы. Для нанесения частичного поражения толщи кожи использовали электрический дерматом. Экспериментальные животные — крысы линии Вистар были разделены на 2 группы. Исследуемая группа каждый день получала подкожные инъекции рекомбинантного человеческого ГР (2,0 мг/кг), а контрольная группа — инъекции плацебо. Нами использован метод гистоморфометрического анализа препаратов тканей области раны с целью определения площади сети фибриллярного коллагена дермы, числа пучков и длины их периметра, расчета объема сети фибриллярного коллагена. Получены как статистически достоверное преобладание синтеза коллагена дна раны в течение 3-х, 6-х и 9-х суток ($66,55 \pm 12,65$; $64,23 \pm 7,19$ и $65,74 \pm 8,18$ против $51,32 \pm 14,85$; $52,77 \pm 12,41$ и $61,53 \pm 9,35$ соответственно), так и признаки более раннего формирования зрелой соединительной ткани в области частичного повреждения кожи крыс, получавших инъекции препарата, РГРЧ, выраженные в уменьшении числа фибрилл коллагена (от $156,23 \pm 5,53$ и $166,14 \pm 4,24$ до $143,34 \pm 2,90$) по сравнению с контрольной группой (от $200,13 \pm 4,68$ и $193,79 \pm 5,35$ до $154,14 \pm 5,42$ соответственно).

Ключевые слова: гормон роста, регенерация тканей

Investigation of opportunities to affect the synthesis of collagen is of current importance to surgery as the synthesis of extracellular matrix collagen is the constituent of wound healing, which determines the rate and quality of tissue restoration. Growth hormone is one of the factors influencing the synthesis of the major protein of connective tissue - collagen. We have hypothesized that after making a subcutaneous wound, by impairing the basement membrane integrity, and by causing skin defect resolution, a recombinant human growth hormone (rhGH) preparation may affect the starting synthesis of an extracellular collagen matrix. An electric dermatome was used for partial skin thickness damage. The experimental animals - Wistar rats were randomized into two groups. The experimental group received subcutaneous rhGH injections (2.0 mg/kg) every day. The control group was daily given subcutaneous placebo injections. Wound tissue histomorphometry was used to estimate the area of the dermal fibrillary collagen network, the number of fascicles and the length of their perimeter and to calculate the volume of the fibrillary collagen network. There were both a statistically significant prevalence of collagen synthesis in the matrix of a wound on days 3, 6, 9 (66.55 ± 12.65 , 64.23 ± 7.19 , and 65.74 ± 8.18) versus (51.32 ± 14.85 ; 52.77 ± 12.41 , and 61.53 ± 9.35), respectively, and signs of early mature connective tissue formation in the region of partial skin thickness damage in the rats receiving rhGH injections, which manifested as fewer collagen fibrils (156.23 ± 5.53 and 166.14 ± 4.24 to 143.34 ± 2.90) as compared with the control group (200.13 ± 4.68 and 193.79 ± 5.35 to 154.14 ± 5.42 , respectively).

Key words: growth hormone, tissue regeneration.

Процесс заживления ран — сложный феномен, являющийся неотъемлемым условием существования организмов. Механизм восстановления целостности тканей и возможность воздействия на него — предмет постоянного интереса медицинской науки и практикующих врачей. Установлено, что хирургическое вмешательство существенно замедляет синтез I и III типов коллагена периферических тканей организма вне области раны, составляющих в зависимости от возраста пациента от 70 до 90% белка кожи [6]. Возможность влияния на синтез коллагена особенно актуальна для хирургии, так как синтез коллагена внеклеточной матрицы (ВКМ) является основной составляющей частью процесса заживления ран, определяющей скорость и качество восстановления тканей. Одним из факторов, воздействующих на синтез основного белка соединительной ткани — коллагена, является препарат гормона роста (ГР). Помимо общего мощного анаболического воздействия на организм, ГР оказывает частично прямое, частично опосредованное воздействие через линию инсулиноподобного фак-

тора роста-1 и связывающего протеина инсулиноподобного фактора роста-3 на синтез коллагена в тканях организма и процесс эпителизации [5, 9, 11]. Связь ГР и синтеза коллагена особенно демонстративно проявляется в изменениях тканей кожи. Клинические случаи акромегалии или нанизма стали классическим примером влияния чрезмерной или недостаточной продукции ГР на толщину кожи и количество в ней коллагена. При образовании тканевого дефекта синтез ВКМ становится основополагающим элементом процесса восстановления тканей. Поэтому степень синтеза и депозиции коллагена принято считать меркой этого процесса. Количественное определение коллагена позволяет судить о качестве заживления и его интенсивности, тем более что исследования последних десятилетий отчасти приоткрыли механизм влияния ВКМ на эпителизацию ран кожи [7, 12]. Во время процесса восстановления тканей резидентные клеточные элементы осуществляют синтез матрицы и ее питание. В свою очередь матрица оказывает влияние на клеточные элементы, опре-

деляя завершающий процесс восстановления тканей — эпителизацию. В нашей предыдущей работе мы выявили ускоряющее воздействие рекомбинантного ГР на заживление глубокой ожоговой раны кожи крыс [1].

Мы предполагаем, что после нанесения поверхностной раны кожи, нарушения целостности базальной мембраны и начала процесса восстановления кожного дефекта, можно оказать влияние на начавшийся синтез ВКМ путем введения препарата рекомбинантного ГР человека (РГРЧ).

Изучая процесс заживления ран, исследователи используют разные методики для количественной и качественной оценки метаболизма коллагена. Наиболее популярен метод определения продукта фибриллогенеза и деградации коллагена — гидроксипролина в плазме крови, моче, жидкости серозных пузырей кожи [13]. В экспериментах с животными непосредственным показателем степени синтеза коллагена также принято считать силу противодействия разрыву хирургического шва кожи или кишечного анастомоза [15]. Для измерения депозиции коллагена при формировании грануляционной ткани уже на протяжении более 20 лет используется методика вживления в подкожную клетчатку пористых цилиндров из нержавеющей стали или политетрафторэтилена [9]. Мы применили метод гистоморфометрического анализа препаратов тканей области раны для определения процентного объема, числа пучков и длины периметра сети фибриллярного коллагена дермы.

Цель исследования — определить воздействие препарата РГРЧ на заживление частичного (поверхностного) повреждения толщи кожи крыс путем гистоморфометрического исследования степени выраженности процесса депозиции и ремоделирования фибриллярного коллагена ВКМ области раневого дна.

Материалы и методы

Согласно протоколу эксперимента, утвержденному независимой комиссией Каунасского медицинского университета по этике и Республиканской государственной пищевой и ветеринарной службой, подопытные животные — крысы линии Вистар (альбиносы, самки) были помещены в вивариум, обеспечены сухим гранулированным комбикормом, обогащенным витаминами и минералами, а также неограниченным доступом к воде. Используя метод случайных чисел, крыс разделили на 2 группы — исследуемую (ИГ, 18 животных со средней массой тела $224,17 \pm 6,2$ г), получавшую инъекции РГРЧ "Биосома" ("Biotechna", Литва) под кожу в дозе 2,0 мг на 1 кг массы тела в течение всего эксперимента и контрольную (КГ; 18 животных со средней массой тела $216,7 \pm 5,8$ г), получавшую инъекции плацебо под кожу. После помещения крыс в индивидуальные клетки 7 дней проходила их акклиматизация в вивариуме. Это время использовалось и для оценки у них фазы роста волосяного покрова с дальнейшим отбором животных с анагенной фазой роста волос. Инъекции плацебо и гормона крысам начали производить за 3 дня до нанесения кожных ран. Все процедуры проводили

под общим обезболиванием, для которого внутримышечно вводили кетамин ("Calypsol Gedeon-Richter A. O.", Венгрия) 100 мг на 1 кг массы тела и diaзепекса ("Grindex", Латвия) 10 мг на 1 кг массы тела для премедикации. День помещения в вивариум условно обозначили — 7, а день нанесения ран крысам — 0. После выбривания волос в паравертебральной области спины и дезинфекции кожи 70% спиртовым раствором частичное повреждение кожи толщиной 0,2 мм и размером 4 см² (2 × 2) см наносили дерматомом "ДП-60" (Россия). Рану закрывали многослойной неприлипающей повязкой "KOLMI" (Финляндия) и фиксировали отдельными атравматическими швами. Методом случайного отбора на 3-и и 6-е сутки по 6 подопытных животных из каждой группы усыпляли введением сверхдозы 0,1% раствора тиопентала натрия. Конечной точкой эксперимента считали 9-е сутки, когда введением сверхдозы 0,1% раствора тиопентала натрия усыпляли оставшихся подопытных животных. У усыпленных крыс производили забор тканей области раны для гистоморфометрического исследования. Массу тела подопытных животных обеих групп измеряли в день помещения в вивариум (7), а также в день нанесения раны (0). На 3-и, 6-е и 9-е сутки массу тела измеряли лишь у подопытных животных, подвергнутых эвтаназии.

Микроскопическое и гистоморфометрическое исследование. Кусочки тканей шириной 1 см, вырезанные в области центра раны и включающие края неповрежденной кожи, заливали в парафин и нарезали пластинами толщиной 4 мм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, трихромом Массона. Гистоморфометрические измерения производили автоматической системой анализа изображений "Quantimet 520" ("Cambridge Instruments", Великобритания). При исследовании во всех гистологических срезах, полученных из тканей крыс, участвующих в эксперименте, окрашенных красным сириусом и ориентированных перпендикулярно поверхности кожи (используя автоматическое управление предметным столиком микроскопа по осям x, y, z), определены объем сети фибриллярного коллагена (в процентах), его периметр и число пучков в поле зрения. Параметры фибриллярной сети коллагена измеряли у каждого исследуемого животного по направлению от центра раны к ее периферии (в обе стороны гистологического среза) на 40 полях зрения с размером каждого по $35\ 578\ \mu\text{m}^2$.

Исследуя ремоделирование коллагена кожи крыс при частичном поражении ее толщи, оценили 640 полей ИГ и 720 полей препаратов КГ на 3-и, 6-е и 9-е сутки после нанесения раны. Перед этим произведено пробное калибрование методики оценки гистологических препаратов. Трое разных исследователей оценивали одни и те же препараты. Ошибка в результатах при оценке между исследователями и повторными оценками тех же самых препаратов каждым исследователем по отдельности "слепым" методом не достигала 4%.

Статистика. Для сравнения гистоморфометрических параметров двух групп и более применяли двухфакторный метод дисперсионного анализа (ANOVA), сравнивая дисперсии морфометриче-

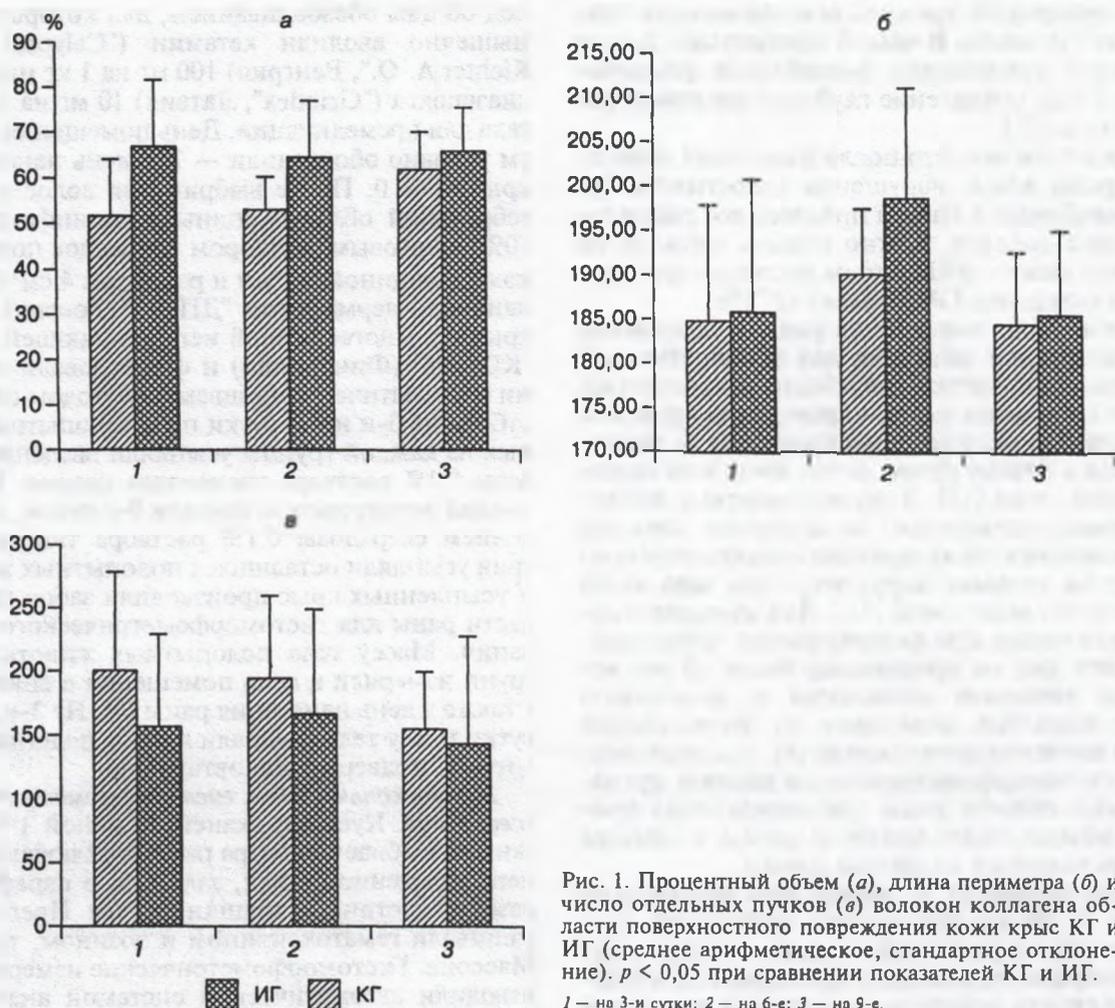


Рис. 1. Процентный объем (а), длина периметра (б) и число отдельных пучков (в) волокон коллагена области поверхностного повреждения кожи крыс КГ и ИГ (среднее арифметическое, стандартное отклонение). $p < 0,05$ при сравнении показателей КГ и ИГ.

1 — на 3-и сутки; 2 — на 6-е; 3 — на 9-е.

ских параметров группы и каждого подопытного животного в отдельности (анализ гнездовой выборки, англ. — nested design). Результаты измерения массы тела крыс в связи с ненормальным распределением переменных сравнивали методами непараметрической статистики и для независимых выборок, используя *U*-критерий Манна—Уитни. Корреляцию между исследуемыми параметрами устанавливали методом регрессионного анализа. Полученные результаты представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Значение вероятностной ошибки $p < 0,05$ считали достаточным.

Результаты и их обсуждение

Вследствие повышенной индивидуальной чувствительности к анестетикам 1 крыса из ИГ погибла на 2-е сутки после нанесения раны и выбыла из дальнейшего эксперимента. При заборе препаратов для морфометрического исследования мы заметили, что визуально эпителизация раны у крыс произошла между 3-ми и 6-ми сутками после ее нанесения. К 9-м суткам полностью восстанавливался волосяной покров, лишь у нескольких животных наблюдался небольшой рубец в центре бывшего дефекта кожи.

На рис. 1 показаны средние значения процентного объема, длины периметра и числа волокон

коллагена ран животных в ИГ и КГ на 3-и, 6-е и 9-е сутки эксперимента.

Объем коллагеновой сети в процентном выражении у крыс ИГ достоверно не изменяется в течение 3-х, 6-х и 9-х суток ($66,55 \pm 0,89$; $64,23 \pm 0,46$ и $65,74 \pm 0,52$ соответственно), хотя она достоверно выше, чем у животных КГ ($51,32 \pm 0,96$; $52,77 \pm 0,80$ и $61,53 \pm 0,60$ соответственно). Несмотря на то что у крыс КГ значительно увеличивается объем коллагена в области дна раны с 6-х на 9-е сутки, он так и не достигает уровня животных, получавших РГРЧ. Достоверную разницу количества коллагена в группах уже на 3-и сутки мы объясняем тем, что начали инъекции ГР до нанесения раны. Планируя эксперимент, мы предполагали, что процесс эпителизации поверхностной раны кожи крысы может произойти очень быстро, в течение нескольких суток, а синтез коллагена кожи окажется более инертным процессом, поэтому решили начать введение РГРЧ за 3 сут до нанесения кожной раны. Наше решение отчасти было продиктовано анализом литературных данных, согласно которым предоперационное назначение ГР предпочтительнее послеоперационного. Экспрессия гена, ответственного за синтез коллагена, проявляется через 16 ч после нанесения раны, а активация синтеза коллагена начинается на 2—3-и сутки [17, 19, 21]. R. Ross и E. Benditt [16] оп-

ределили, что при нанесении резаной раны у морских свинок число фибробластов раны начинает увеличиваться в конце 1-х суток, достигая максимума на 5—6-е сутки, затем постепенно уменьшается с 9-х суток. Если считать, что количество синтезируемого коллагена коррелирует с числом фибробластов ткани, то наши результаты совпадают с данными С. Doillon и соавт. [3]. Изучая заживление резаной раны у морских свинок, эти исследователи обнаружили увеличение числа фибробластов раны с 6-х на 9-е сутки. Данные исследований показывают, что синтез коллагена достоверно увеличивается с 3-х по 7-е сутки после начала введения препарата ГР [20].

По структуре и надмолекулярной организации можно выделить следующие типы коллагена: фибрилло-формирующий, фибрилло-связанный, сетеобразующий, якорный, трансмембранный, коллаген базовой мембраны и др. Уже выделено около 26 различных типов коллагена, выполняющих различные функции в организме [6, 18]. Семья фибриллярных коллагенов — наиболее обширная составляющая ВКМ тканей. После синтеза специфической мРНК биосинтез проколлагена, начавшись с генной транскрипции в ядре клетки, проходит сложный путь до агрегации моно- и гетеротримеров в большие пучки коллагена. В коже находится фибриллярный коллаген I, III и V (в небольшом количестве) типов, которые синтезируются фибробластами. В ответ на травму тканей фибробласты прилегающих областей подвергаются фенотипической трансформации, пролиферируя в течение 3 сут, на 4-й день начинают мигрировать в область раны. Только в области раны они приступают к продуцированию проколлагена наряду с другими молекулами матрицы. В конце фенотипической трансформации они становятся миофибробластами, участвуя в контракции соединительной ткани. Матурация коллагена ведет к уменьшению ветвистости волокон сети, сливанию пучков коллагена, увеличению поперечных связей между спиралями фибрилл [5]. ВКМ также участвует в регуляции метаболизма коллагена. При контакте между фибробластами и фибриллами зрелого коллагена I типа уменьшается синтез коллагена и увеличивается продукция матричных металлопротеиназ [14]. Стабильно высокий и мало меняющийся объем коллагена ИГ, по нашему мнению, характеризует зрелость и установившийся баланс синтеза и деградации коллагена ВКМ крыс под влиянием препарата ГР. Этот баланс, достигший высокой интенсивности под влиянием инъекций РГРЧ способствует более быстрому заживлению раны крыс ИГ. Такое предположение не противоречит интерпретации полученных данных о числе и длине периметра коллагеновых волокон дермы в области раны.

В нашем эксперименте число волокон коллагена у крыс ИГ на 3-и, 6-е и 9-е сутки достоверно меньше, чем у крыс КГ (см. рис. 1, в), т. е. коллаген кожи крыс, получавших гормон, менее рыхлый, более плотный. Эти характеристики коллагена свойственны зрелой соединительной ткани (рис. 2 и 3, см. на вклейке). Если под влиянием ГР на перестройку структуры фибриллярного коллагена с 3-х по 6-е сутки число его волокон практически не

меняется, незначительно увеличиваясь от $156,23 \pm 5,53$ до $166,14 \pm 4,24$ ($p > 0,05$), с 6-х по 9-е сутки метаболизм выражается значительным ($p < 0,05$) уменьшением числа волокон до $143,34 \pm 2,90$ из-за агрегации фибрилл в более плотные пучки. С. Doillon и соавт. [4], изучая организацию коллагеновых волокон при заживлении раны морских свинок сканирующим электронным микроскопом, показали, что начиная с 9-х суток коллаген теряет решетчатую структуру фибрилл, которые соединяются в пучки большего диаметра. У крыс, получивших плацебо, число волокон начинает уменьшаться с 3-х суток и сокращается с 6-х по 9-е сутки от $200,13 \pm 4,68$ до $193,79 \pm 5,35$ и $154,14 \pm 5,42$ соответственно. На первый взгляд это свидетельствует о том, что менее интенсивный синтез способствует более выраженному процессу организации "молодого" коллагена в крупные волокна (матурации коллагеновой ткани). Однако, учитывая изначальную разницу процентного объема волокон коллагена в КГ и ИГ, более интенсивные процессы протекают у крыс, получавших био-сому.

Так что метаболизм коллагена ткани зависит от его исходного состояния, которое определяет интенсивность процессов синтеза и деградации фибрилл коллагена. По полученным нами данным, длина периметра фибрилл коррелирует с изменениями числа волокон, возрастая в обеих группах на 6-е и уменьшаясь на 9-е сутки, что показывает процесс созревания коллагена к 9-м суткам после нанесения раны ($r = 0,73$, $p < 0,05$).

Взаимодействие клетка—матрица опосредуется через специфические клеточные рецепторы и антигенные белки многих молекул матрицы, которые не только определяют фиксацию и миграцию клеток, но также стимулируют клеточную дифференциацию и регулируют уровень генной экспрессии. Свежесформировавшаяся ВКМ и образовавшиеся факторы плазмы вызывают поляризацию и направленную миграцию кератиноцитов [8, 12]. Исследования G. Hengy и соавт. [8] выявили взаимосвязь синтеза коллагена ВКМ и процесса эпителизации благодаря гаптотаксису матрицы — способности стимулировать миграцию клеточных элементов в отсутствие факторов роста. Немаловажное значение в интеракции клетка—матрица имеют матрицеллюлярные протеины, ответственные и за процесс миграции клеток. Так недавно выявленный остеоонектин, или ВМ-40, регулирует форму, пролиферацию, миграцию, адгезию клеток [2]. Взаимосвязь депозиции коллагена и его метаболизма в конечном итоге сказывается на завершающем этапе заживления кожных ран — процессе эпителизации. S. Hansen и соавт. [7], исследуя воздействие фактора HoxD3 на скорость заживления ран у генетически диабетических мышей, показывают, что увеличение синтеза матричного коллагена в конечном счете ведет к ускорению эпителизации раны. В связи с этим можно предположить, что более ускоренный под влиянием ГР метаболизм коллагена в итоге способствует более быстрой и качественной эпителизации раневого дефекта кожи.

Масса тела крыс обеих групп в начале эксперимента статистически не различалась. После нане-

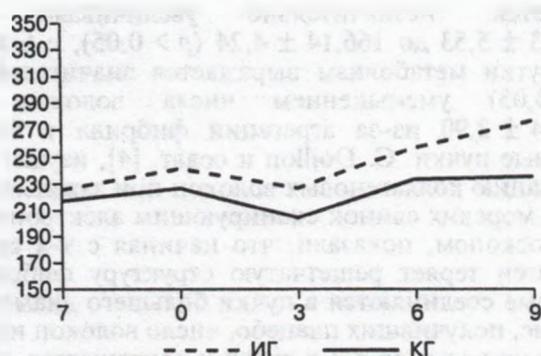


Рис. 4. Динамика массы тела крыс в КГ и ИГ.

По оси ординат — масса тела, по оси абсцисс — сутки.

сения раны из-за стресса наблюдалось некоторое недостоверное снижение массы тела, которое к 9-му дню превышает исходное значение и статистически достоверно различается в обеих группах: $275,83 \pm 22,90$ и $235,83 \pm 31,37$ г ($p < 0,05$) соответственно (рис. 4).

Полученные данные позволяют утверждать, что при заживлении частичного повреждения толщи кожи крыс под воздействием рекомбинантного ГР человека — биосомы интенсивнее формируется коллагеновая ВКМ, в которой раньше наступают процессы матурации коллагена по сравнению с животными, получавшими инъекции плацебо.

Выводы

1. При заживлении частичного повреждения толщи кожи крыс синтез коллагена в коллагеновой ВКМ более выражен у животных, получавших подкожные инъекции РГРЧ.

2. В коже крыс, получавших инъекции РГРЧ, быстрее наступает созревание коллагена по сравнению с животными, получавшими плацебо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клебановас Ю., Лашас Л., Лашене Д., Пангоните Д. // Пробл. эндокринолог. — 2005. — Т. 51, № 1.
2. Basu A., Kligman L. H., Samulewicz S. J., Howe C. C. // BMC Cell Biol. — 2001. — P. 2—15.
3. Doillon C. J., Dunn M. G., Berg R. A., Silver F. H. // Scan. Electron. Microsc. — 1985. — Vol. 2. — P. 897—903.
4. Doillon C. J., Dunn M. G., Bender E., Silver F. H. // Collagen Relat. Res. — 1985. — Vol. 5. — P. 481—492.
5. Edmondson S. R., Thumiger S. P., Werther G. A., Wraight C. J. // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24. — P. 737—764.
6. Gelse K., Poschl E., Aigner T. // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2003. — Vol. 55. — P. 1531—1546.
7. Hansen S. L., Myers C. A., Charboneau A. et al. // Am. J. Pathol. — 2003. — Vol. 163. — P. 2421—2431.
8. Henry G., Li W., Garner W., Woodley D. T. // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 574—576.
9. Jorgensen P. H. // APMIS. — 1997. — Vol. 105. — P. 9—12.
10. Jorgensen L. N. // APMIS. — 2003. — Vol. 115. — Suppl. — P. 1—56.
11. Lal S. O., Wolf S. E., Herndon D. N. // Growth Horm. IGF Res. — 2000. — Vol. 10. — P. 39—43.
12. Li W., Fan J., Chen M. et al. // Mol. Biol. Cell. — 2004. — Vol. 15. — P. 294—309.
13. McNulty R. J. // Meth. Mol. Med. — 2005. — Vol. 117. — P. 189—207.
14. Mauch C., Adelman-Grill B., Hatamochi A., Krieg T. // FEBS Lett. — 1989. — Vol. 250. — P. 301—305.
15. Oxlund H., Chistensen H., Seyer-Hansen M., Andreassen T. T. // J. Surg. Res. — 1996. — Vol. 66. — P. 25—30.
16. Ross R., Beneditt E. P. // J. Biophys. Biochem. Cytol. — 1996. — Vol. 11. — P. 677—700.
17. Rossert J., Terraz C., Dupont S. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2000. — Vol. 15. — P. 66—68.
18. Sato K., Yomogida K., Wada T. et al. // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 37678—37684.
19. Scharffetter K., Kulozik M., Stolz W. et al. // J. Invest. Dermatol. — 1989. — Vol. 93. — P. 405—412.
20. Singer A. J., Clark R. A. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 738—746.
21. Von der Mark K. Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism. — Orlando, 1999. — P. 3—29.

Поступила 01.04.08

◆ ОБЗОРЫ

© В. ШВАРЦ, 2008

УДК 615.252.349.04:616.379-008.64-081.015.4

В. Шварц

ПРИМЕНЕНИЕ РИМОНАБАНТА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Бад Колберг, Германия

По данным ВОЗ, число больных сахарным диабетом в начале XXI века во всех странах мира составило 194 млн [1], причем 93—95% имеют сахарный диабет 2-го типа (СД2) [2]. Около 90% больных СД2 страдают ожирением [3]. Сочетание СД2 и ожирения резко повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертность [4—6]. У значительной части этих больных имеются и другие факторы риска: артериальная гиперто-

ния, снижение содержания в крови холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), гипертриглицеридемия. Важным является лечение всего комплекса указанных нарушений. Любая лечебная тактика у подобных больных должна оцениваться не только с точки зрения влияния на отдельные параметры (например уровень гликированного гемоглобина — HbA_{1c} , глике-

мии, липидемии), но и с учетом всестороннего уменьшения факторов риска.

Инсулинотерапия и лечение производными сульфонилмочевины, приводя к существенному улучшению показателей углеводного обмена, сопровождаются у 60–70% больных повышением массы тела, причем преимущественно за счет роста висцерального ожирения, что ухудшает конечные результаты [7]. В качестве причин увеличения массы тела при лечении больных СД2 обсуждаются уменьшение глюкозурии в результате положительных сдвигов в углеводном обмене и соответственно уменьшение потери энергетического субстрата с мочой, стимуляция липогенеза и торможение липолиза и соответственно увеличение массы жировой ткани под влиянием инсулина. Наконец, в случае развития гипогликемии принимается дополнительное количество углеводов, что способствует дальнейшему росту массы тела. Применение метформина или акарбозы не сопровождается повышением веса тела и поэтому до последнего времени преимущественно эти препараты назначались при сочетании СД2 и ожирения [8].

В последние годы большое внимание диабетологов привлекает римоабант — первый селективный ингибитор каннабиноид-1 рецептора эндоканнабиноид системы (ЭКС). Отличительной особенностью этого препарата является то, что он не только улучшает показатели углеводного обмена, но и снижает массу тела и положительно влияет на известные факторы риска. Благодаря указанным эффектам римоабант выгодно отличается от ныне широко используемых антидиабетических препаратов.

ЭКС была открыта при изучении механизма действия тетрагидроканнабинола. Она относится к числу оксигенных систем организма и имеет непосредственное отношение к регуляции приема пищи и энергетического баланса [9, 10]. Понятие ЭКС включает в себя присущие организму лиганды — эндоканнабиноиды, рецепторы каннабиноид-1 (CB1) и каннабиноид-2 (CB2), а также ферменты для синтеза и разрушения структур эндоканнабиноидов. Естественными эндоканнабиноидами являются анандамид и 2-арахидоноилглицерол, которые реализуют свое действие через G-протеинсвязанные CB1- и CB2-рецепторы [11].

Первые попытки воздействия на эту систему были предприняты еще в 2600 г. до н. э. Китайский император Хуань Ти рекомендовал каннабис при судорогах и для лечения болей при менструациях и ревматизме. Однако до сих пор применение каннабиса как лечебного средства весьма спорно из-за его психотропных эффектов [12]. Тетрагидроканнабинол (важнейший компонент марихуаны, оказывающий аппетитстимулирующее и противорвотное действие) и его синтетический аналог набилон используются при лечении кахексии у больных с ВИЧ-инфекцией или злокачественными опухолями [13].

Клинические данные

Римоабант был открыт в 1994 г., в сентябре 2006 г. допущен к применению для лечения ожи-

рения (фирма "Sanofi-Aventis", торговое название "Акомплия"). Исследования, проведенные у животных и у людей, показали, что римоабант путем селективной блокады CB1-рецептора модулирует чрезмерную активность ЭКС и в итоге ведет к снижению массы тела и улучшению различных метаболических факторов риска [14, 15].

Клинические исследования показали, что римоабант не только уменьшает количество принимаемой пищи и массу тела, но и оказывает благоприятное действие на обмен веществ: снижает триглицеридемию, повышает уровень ХС ЛПВП в крови. Применение римоабанта при СД2 показало его положительное влияние на уровень гликемии до и после приема пищи, а также на уровень HbA_{1c}. Был запланирован ряд исследований использования римоабанта при ожирении и СД2, из которых к ноябрю 2007 г. завершены "SERENADE" (Study Evaluating Rimonabant Efficacy in drug NAive Diabetic patients) и серия RIO (Rimonabant In Obesity) [16, 17].

В серии RIO-исследований (RIO-Северная Америка, RIO-Европа, RIO-липиды, RIO-диабет), проведенной в клинических центрах 11 стран мира, наблюдалось 6628 лиц со средним индексом массы тела (ИМТ) от 33 до 38 кг/м² в возрасте от 45 до 56 лет, которые в течение 12 мес получали римоабант в дозе 5 и 20 мг в день или плацебо. Всем больным в индивидуальной беседе рекомендовали уменьшить калорийность потребляемой пищи на 600 ккал в день, независимо от исходного уровня. Применение 5 мг римоабанта было неэффективным. При использовании 20 мг препарата результаты всех 4 серий были практически идентичными и по всем параметрам достоверно отличались от контрольной группы. Масса тела снижалась в среднем на 8,5 кг, окружность талии — на 6,2 см, содержание триглицеридов в крови — на 14,3%, уровень ХС ЛПВП повышался на 8,2%. Кроме того, выявлено увеличение чувствительности тканей к инсулину и снижение показателей гликемии в ходе орального теста толерантности к глюкозе [18, 19, 20].

В серии RIO-диабет исследовали 1045 больных СД2 с ИМТ от 27 до 40 кг/м², предварительное лечение которых метформином или глибенкламидом в течение как минимум 6 мес не привело к улучшению показателей углеводного обмена до желаемого уровня [21]. Лечение этими препаратами при применении римоабанта не прекращали. В этой серии дополнительным конечным результатом эффективности был уровень HbA_{1c}. Изменения показателей (масса тела, окружность талии, триглицеридемия, уровень ХС ЛПВП) под действием римоабанта у больных СД2 не отличались от таковых у лиц с ожирением без диабета. При применении римоабанта исходный уровень HbA_{1c} 7,3% снижались до 6,7% ($p < 0,001$). Цели — HbA_{1c} 6,5% — достигли 43% больных, в плацебо-группе — лишь 21%. Ковариантный анализ данных показал, что уменьшение HbA_{1c} на 0,3% обусловлено снижением массы тела, а на остальные 0,4% — непосредственным действием римоабанта на углеводный обмен. Благоприятное влияние римоабанта на массу тела, объем талии, показатели углеводного и жирового

обмена было в равной степени выражено у лиц, принимавших в качестве второго препарата метформин или глибенкламид. В этой серии исследований также было выявлено, что регулярный прием 20 мг римоабанта снижает артериальное давление и такой показатель воспаления, как С-реактивный белок [22].

В RIO-исследованиях наблюдались серьезные нежелательные явления у 5,9% больных (у 4,2% в плацебо-группе), 15,7% принимавших римоабант прекратили лечение. 80% больных отмечали те или иные нежелательные проявления. Наиболее часто наблюдались тошнота, понос, депрессии, страх, головокружение, нарушения сна [17, 23]. Центральным действием римоабанта объясняются депрессия, страх, нервозность, эмоциональные сдвиги, нарушения сна (до 10%), состояния возбуждения, паники, галлюцинации (до 1%). Неясно, почему у 1–10% пациентов развиваются инфекции верхних дыхательных путей или гастроинтестинальные нарушения (тошнота, понос, рвота), режé потливость, судороги мышц, астения, икота. Побочные эффекты исчезали после отмены препарата. Особенно следует отметить, что не было ни одного случая суицидальных попыток. Также при применении римоабанта не изменялись печеночные параметры.

В исследовании "SERENADE", проведенном в 7 странах (56 центров) [24, 25], изучали эффект 6-месячной монотерапии римоабантом у больных СД2 ($n = 278$) с ИМТ 34 кг/м² (35 кг/м² в плацебо-группе). Всем больным рекомендовали уменьшение приема пищи на 600 ккал, а также регулярную умеренную физическую активность. При применении римоабанта уровень HbA_{1c} снизился с 7,9 до 7,1%, в плацебо-группе — с 7,9 до 7,6%, масса тела уменьшилась соответственно на 6,7 и 2,8 кг, содержание ХС ЛПВП повысилось на 10,1 и 3,2%, триглицеридемия снизилась на 16,3 и 4,4% (для всех параметров различия достоверны). Монотерапия римоабантом достоверно повышала уровень адипонектина в крови и чувствительность тканей к инсулину [26]. 9,4% больных прекратили прием римоабанта из-за тошноты, развития депрессии и появления парестезии.

Представленные работы свидетельствуют о том, что при СД2, сочетающемся с ожирением, как монотерапия римоабантом, так и его комбинированное применение с метформином или производными сульфонилмочевины оказывают положительное влияние на углеводный обмен и проявления метаболического синдрома и, тем самым, уменьшают риск ССЗ. В отличие от ряда антидиабетических препаратов, под влиянием римоабанта не наблюдается роста частоты гипогликемии, побочные эффекты не являются тяжелыми, необратимыми.

В незавершенной пока работе ARPEGGIO исследуется эффект сочетания инсулинотерапии и римоабанта при СД2. Предварительные данные указывают на весьма обнадеживающие результаты.

Широкое и эффективное применение римоабанта при лечении ожирения и СД2 обусловило большой интерес к ЭКС и разработке дальнейших

ингибиторов. На стадии клинических испытаний находятся блокаторы СВ1-рецепторов компаний "Solvay" [27], "Eli Lilly" [28], "Pfizer" [29].

Фармакокинетика

Римоабант выпускается в виде таблеток по 20 мг, покрытых оболочкой. Спустя 2 ч после приема внутрь достигается максимальная концентрация препарата в крови. При регулярном применении препарата уровень его в крови в 3,3 раза выше по сравнению с однократным приемом. При ожирении плато концентрации достигается спустя 26 дней лечения, что в 2 раза дольше по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела. Римоабант практически весь циркулирует в крови, будучи связан с протеинами. Он метаболизируется преимущественно в печени системой цитохром Р-450. Его метаболиты выводятся с желчью в кишечник. Период полувыведения у здоровых людей составляет 9 дней, с увеличением массы тела он удлиняется до 16 дней. Легкие функциональные нарушения печеночных клеток не влияют на фармакокинетику препарата. Данных о влиянии нарушений деятельности печеночных клеток средней и тяжелой формы, равно как и данных о влиянии почечной недостаточности на эффекты римоабанта, нет. Пол не влияет на фармакокинетику римоабанта. Концентрация препарата в крови пожилых людей выше, чем у молодых. Одновременный прием с пищей повышает концентрацию римоабанта в крови. С целью обеспечения в течение суток равномерной резорбции в кишечнике римоабант рекомендуется принимать 1 раз в день — утром, перед завтраком.

Механизм действия

Римоабант селективно блокирует СВ1-рецепторы, которые преимущественно локализованы в мозговой ткани, в первую очередь в гипоталамусе, гипофизе и лимбической системе. Однако СВ1-рецепторы встречаются и во многих периферических органах, например, жировой ткани, мышцах, печени, в желудочно-кишечном тракте. СВ2-рецепторы найдены лишь на клетках иммунной системы. Стимуляция СВ1-рецепторов ведет к появлению чувства голода с последующим приемом пищи [10, 30]. Вследствие блокады этого рецептора возникает чувство сытости, соответственно, уменьшается количество потребляемой пищи, а в итоге — снижается масса тела [30, 31].

По-видимому, ЭКС влияет на потребление пищи, взаимодействуя с другими орексигенными и анорексигенными субстанциями. Установлено, что в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса СВ1-рецепторы действуют вместе с кортикотропин-рилизинг гормоном, в латеральном гипоталамусе — вместе с меланинконцентрирующим гормоном, в вентромедиальном гипоталамусе — с орексином [30, 32].

Особый интерес представляет взаимодействие ЭКС с адипокинами — гормонами и медиаторами, секретируемыми адипоцитами и имеющими патогенетическое значение в развитии ожирения и

СД2. Центральные и периферические СВ1-рецепторы при регуляции аппетита и энергетического баланса взаимодействуют с лептином, нейропептидом Y, грелином, орексином, адипонектином [26].

Лептин стимулирует аппетит и в избыточном количестве вызывает ожирение [33]. Фармакологическая блокада или генетическая абляция СВ1-рецепторов снижает уровень лептина в крови [19, 34]. С одной стороны, это свидетельствует о реализации эффектов лептина через ЭКС (по крайней мере частично), с другой — указывает на то, что действие римоабанта реализуется при участии лептина [26].

Адипонектин — адипокин, вырабатывающийся преимущественно адипоцитами, оказывает протективное действие при СД2 в отношении развития ССЗ [35, 36]. При ожирении и СД2 его секреция снижена [37]. Римоабант повышает уровень адипонектина в крови и его экспрессию адипоцитами [19]. Следовательно уменьшение массы тела и улучшение метаболических показателей при блокаде СВ1-рецепторов частично связаны с изменением концентрации адипонектина.

Полипептидный гормон грелин секретируется в слизистой оболочке желудка, в меньших количествах в гипофизе, гипоталамусе, поджелудочной железе. Рецепторы грелина (как и СВ1- и СВ2-рецепторы, G-протеинсвязанные) установлены в гипоталамусе, жировой ткани, кишечнике и других органах [38, 39]. Активация грелин-рецепторов ведет к увеличению потребления пищи, повышению массы тела и уровня глюкозы в крови [40]. Орексигенное действие грелина реализуется через гипоталамус непосредственно и/или через нейропептид Y и ЭКС [41]. Повышение тонуса ЭКС при голоде сопровождается увеличением концентрации грелина в крови. Инъекция грелина в гипоталамус повышает потребление пищи крысами. Блокада ЭКС уменьшает эффекты агонистов грелина, что может объяснить действие римоабанта при ожирении и СД2 [42].

В последние годы укрепилось представление об ЭКС, как о физиологической системе "вознаграждения", которая обеспечивает чувство внутреннего комфорта и отдыха, "восстановление", на уровне как всего организма, так и отдельных органов/тканей, после отрицательных воздействий или перенапряжения [43]. При этом ЭКС нельзя рассматривать изолированно: она реализует свои эффекты путем взаимодействия со многими другими регуляторными механизмами. Более того, ЭКС представляет собой конечное звено физиологической регуляции энергетического баланса и психического "комфорта". При этом она модулирует системы регуляции других уровней. Накопленные данные меняют представление об ЭКС, как о только центральной действующей системе. Многочисленные эффекты ЭКС реализуются также на уровне периферических тканей.

Активация ЭКС выражается в повышении синтеза и экспрессии каннабиноид-рецепторов и их эндогенных лигандов. Активация ЭКС ограничена пространственно и во времени. Она проявляется кратковременно в тех органах и тканях, которые подверглись нагрузке или повреждающему воздей-

ствию [43]. С прекращением подобных воздействий уровень эндоканнабиноидов возвращается к исходному. Подобная временная активация ЭКС способствует: 1) уменьшению болей и страха, регуляции секреции гормонов и температуры тела; 2) отдыху за счет угнетения моторной активности; 3) вытеснению воспоминаний, вызывающих страх; 4) защите центральной нервной системы от перевозбуждения за счет угнетения проведения возбуждающих импульсов в мозге; 5) стимуляции аппетита и потребления пищи как фактора вознаграждения, как фактора удовлетворения [17].

Наряду с физиологической имеет место и патологическая активация ЭКС. В определенных ситуациях наблюдается чрезмерная активация ЭКС, которая сохраняется месяцы и годы, как, например, при ожирении или курении. Гиперактивация ЭКС при этом не является генерализованной, а ограничена локально, имеет место лишь в определенных физиологических системах и тканях. В частности при ожирении наблюдается гиперактивация лишь тех частей ЭКС, которые имеют отношение к регуляции аппетита и энергетического баланса [44]. Блокада СВ1-рецепторов, как и ожидалось, реализуется преимущественно в гиперактивированных частях ЭКС. Соответственно при ожирении действие римоабанта мало проявляется в тех отделах, которые не имеют отношения к орексигенной функции. Этим объясняется тот факт, что римоабант относительно хорошо переносится и у большей части больных не дает выраженных побочных эффектов [43].

Голод является физиологическим стимулятором ЭКС. Лишение животных пищи повышает концентрацию эндоканнабиноидов в гипоталамусе и в лимбической системе. При кормлении концентрация эндоканнабиноидов падает, у сытых животных она наименьшая [10, 31]. Если сытым животным предложить вкусные для них продукты (сладости, пряности, алкоголь), то это оказывает стимулирующее действие на ЭКС. Несмотря на насыщение, животные потребляют эту вкусную пищу [30] — наслаждение как фактор вознаграждения! Блокада СВ1-рецепторов римоабантом ведет к уменьшению потребления пищи голодными животными, а также к уменьшению потребления вкусной пищи сытыми [30].

Хотя многие детали механизма действия римоабанта еще не выяснены, уже определены ведущие молекулярные эффекты этого препарата и естественных каннабиноидов. Эндоканнабиноиды (анандамид, 2-арахидоноилглицерол) под влиянием локальных стимулов синтезируются в постсинаптических мембранах под действием стимулов из пре- и постсинаптических мембран и активируют тормозные G1-протеинсвязанные рецепторы. Эндоканнабиноиды не накапливаются в нейронах, они, по-видимому, синтезируются и секретируются лишь по мере необходимости. К тому же они очень быстро инактивируются, подвергаясь гидролизу. Поэтому базальный уровень этих субстанций ничтожно мал.

В культуре клеток нейробластомы показано, что агонисты каннабиноидов стимулируют продукцию циклической гуанилмонофосфатазы, активируют

транслокацию гуанилциклазы из цитозоля на мембрану клетки в качестве элемента CD1-рецептора, что может быть составной частью механизма действия эндоканнабиноидов [45]. В гипоталамусе крыс высокочувствительным методом микродиализа в сочетании со спектрометрической хроматографией определяли концентрацию эндоканнабиноидов во внеклеточной жидкости. Выявлено, что при деполяризации клеточных мембран гипоталамуса за счет местной аппликации раствора калия стимулируется секреция анандамида и 2-арахидоноилглицерола. Интраперитонеальное введение римоабанта повышает секрецию эндогенного каннабиноида анандамида, а введение синтетического агониста CB1-рецептора снижает ее. Сделан вывод, что CB1-рецепторы регулируют секрецию эндоканнабиноидов в гипоталамусе по принципу обратной связи [46].

Эти данные показывают, что ЭКС является саморегулирующейся системой: эндоканнабиноиды стимулируют экспрессию CB1-рецепторов, которые в свою очередь дают ингибирующий эффект на синтез своих естественных лигандов — анандамида и 2-арахидоноилглицерола. По-видимому, при локальной гиперактивации ЭКС этот механизм саморегуляции нарушен, а при блокаде CB1-рецепторов — в определенной степени восстанавливается.

Блокада CB1-рецепторов римоабантом не только способствует снижению массы тела, но и предотвращает различные метаболические неблагоприятные последствия ожирения и даже ведет к обратному их развитию. Показанное у животных и людей улучшение метаболических показателей под влиянием римоабанта нельзя объяснить лишь уменьшением массы тела и ожирения. Ковариантный анализ позволяет заключить, что около 60% этого метаболического эффекта обусловлено непосредственным влиянием блокады CB1-рецепторов на обмен веществ. В механизме указанного непосредственного влияния, по-видимому, значительную роль играют периферические эффекты препарата.

В жировой ткани ЭКС активирует липогенез, стимулирует усвоение жирных кислот и глюкозы, что при избытке потребления энергетических продуктов ведет к ожирению [47]. В адипоцитах блокада CB1-рецепторов повышает секрецию адипонектина [48]. Число CB1-рецепторов повышается при ожирении, что расценивается как выражение локальной гиперактивации ЭКС. Римоабант уменьшает усвоение глюкозы в жировых клетках за счет угнетения транслокации транспортера глюкозы-4 на клеточную мембрану и снижения внутриклеточной концентрации кальция [47]. Интересно, что лептин уменьшает секрецию эндоканнабиноидов как жировыми клетками [49], так и нервными клетками гипоталамуса [34].

CB1-рецепторы обнаружены также на преадипоцитах. Их стимуляция ведет к дифференцированию жировых клеток, а также к активации липопротеинлипазы [50]. При регулярном введении римоабанта у мышей в жировых клетках активируются митохондриальные гены с перепрограммированием экспрессии рецепторов на клеточной мембране [51].

Особенно важно влияние римоабанта на печеночные клетки, в которых он тормозит липогенез, повышает продукцию ХС ЛПВП, уменьшает секрецию ЛПНП [52].

В мышцах римоабант активирует оксигенацию жирных кислот, способствует усвоению глюкозы, что ведет к снижению гликемии и инсулинемии [52, 53].

В желудочно-кишечном тракте концентрация эндоканнабиноидов, как и в гипоталамусе, меняется при приеме пищи [54]. Голодание ведет к 7-кратному повышению уровня анандамида с последующим замедлением желудочной эвакуации и интестинальной моторики [55].

Заключение

Чрезмерное употребление пищи и недостаточная физическая активность ведут к развитию ожирения — эпидемии XXI века. Повышение массы тела является фактором развития метаболического синдрома и СД2, которые в свою очередь ведут к развитию ССЗ [5, 56]. Комплексное лечение подобных состояний имеет решающее значение для прогноза заболевания. Открытие римоабанта и его введение в клиническую практику существенно расширяет возможности дифференцированного медикаментозного лечения СД2. Блокада CB1-рецепторов римоабантом угнетает аппетит, уменьшает потребление пищи и ведет к снижению массы тела. Параллельно улучшаются метаболические показатели: снижается триглицеридемия, повышается уровень ХС ЛПВП, уменьшаются гликемия и инсулинемия, инсулинорезистентность, понижается уровень HbA_{1c}. Действие римоабанта реализуется в первую очередь за счет блокады CB1-рецепторов в центральной нервной системе. Однако определенное значение имеют и периферические эффекты препарата. Как центральные, так и периферические действия римоабанта ответственны за снижение массы тела и улучшение метаболизма. Есть основания полагать, что периферические эффекты играют меньшую роль в уменьшении массы тела, а преимущественно результируются в улучшении метаболизма.

Механизм действия римоабанта объясняет его терапевтическое влияние при ожирении и СД2. Совокупность эффектов римоабанта указывает и на его превентивное и лечебное действие при ССЗ [57]. Более того, есть основание полагать, что благоприятное действие римоабанта при ССЗ реализуется не только за счет уменьшения факторов риска — ожирения, нарушений жирового и углеводного обмена. Повышение секреции адипонектина под влиянием римоабанта позволяет предполагать и прямое лечебное действие этого препарата на ССЗ. Адипонектин, как известно, обладает свойством тормозить развитие атеросклероза и предотвращать агрегацию тромбоцитов [37, 58, 59].

Римоабант при ожирении и СД2 в первую очередь угнетает локальную гиперактивацию ЭКС, характерную для данных заболеваний, и в меньшей степени влияет на остальные, интактные части этой регуляторной системы. Поэтому, несмотря на

широкое представительство ЭКС в центральных и периферических структурах организма, римо-набант действует селективно и, вопреки ожиданию, дает удивительно мало побочных эффектов.

Согласно информации производителя, римо-набант следует принимать в дозе 20 мг 1 раз в день перед завтраком. Поскольку римонабант выводится из организма через систему цитохром Р-450, то его не следует применять одновременно с препаратами, обезвреживаемыми этой системой: кетоконазолом, интраконазолом, ритонавиром, телитромицином, кларитромицином.

Учитывая, что СД2, как правило, сопровождается ожирением, воздействие на ЭКС весьма перспективно. Эффективность и преимущество римо-набанта несомненны. Исходя из механизма действия препарата, особенно следует учитывать возможность развития центральных побочных эффектов. Лицам с депрессией и склонностью к депрессивным состояниям нельзя назначать римонабант. Несмотря на отсутствие соответствующих исследований, сегодня следует воздерживаться от использования римонабанта при любых психических заболеваниях. При применении этого препарата желательно чаще консультировать больных (и членов семьи), чтобы вовремя выявить эмоционально-личностные или психические изменения. Наиболее частые побочные эффекты — тошнота, диарея, головокружение, нарушения сна — были преходящими, легкой степени выраженности и не требовали отмены римонабанта. Необратимые изменения при применении препарата не наблюдались; при его отмене все побочные эффекты исчезали.

Римонабант, как и другие антидиабетические медикаментозные средства, является лишь дополнительным терапевтическим фактором. На первом месте при лечении СД2 в сочетании с ожирением, разумеется, стоят диетические ограничения и физическая активность. Римонабант уменьшает различные метаболические факторы риска и потому показан в первую очередь больным, у которых наряду с СД2 имеются ожирение и/или нарушения жирового обмена.

ЛИТЕРАТУРА

- WHO. Diabetes Action Now — An Initiative of the WHO and the International Diabetes Federation. — Geneva, 2004. — P. 8.
- Liebl A., Spannheimer A., Reitberger U. et al. Diabetes und Stoffwechsel. — 2002. — Bd 11, N 2. — S. 55–61.
- Jacob S., Balletshofer B., Haring H. U. Diabetologie Kompakt. — Stuttgart, 2004. — S. 240–249.
- Haffner S. M., Lehto S., Ronnema T. et al. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 229–234.
- Grundy S. M., Cleeman J. I., Daniels S. R. et al. // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 2735–2752.
- Lakka H. M., Laaksonen D. E., Laaka T. A. et al. // J. A. M. A. — 2002. — Vol. 288. — P. 2709–2716.
- Holman R. R., Thorne K. I., Farmer A. J. et al. // J. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 1716–1730.
- Lee M., Aronne L. J. // Am. J. Cardiol. — 2007. — Vol. 99. — P. 68B–79B.
- Di Marzo V., Bifulco M., De Petrocellis L. // Nat. Rev. Drug Discov. — 2004. — Vol. 3. — P. 771–784.
- Kirkham T. C., Williams C. M., Fezza F. et al. // Br. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 136. — P. 550–557.
- Wang J., Ueda N. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2008. — Vol. 17. — P. 1–10.
- Mechoulam R. Cannabis as a Therapeutic Agent. — Boca Raton, 1986.
- Plasse T. F., Gorter R. W., Krasnow S. H. et al. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1991. — Vol. 40. — P. 695–700.
- Rowland N. E., Mukherjee M., Robertson K. // Psychopharmacology (Berl.). — 2001. — Bd 159. — S. 111–116.
- Hildebrandt A. L., Kelly-Sullivan D. M., Bloack S. C. // Eur. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 462. — P. 125–132.
- Pagotto U. // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 1363–1364.
- Schumm-Draeger P., Heinzl S. // AMT. — 2007. — Vol. 25, N 5. — P. 158–165.
- Pi-Sunyer F. X., Aronne L. J., Heshmati H. M. et al. // J. A. M. A. — 2006. — Vol. 295. — P. 761–775.
- Despres J. P., Golay A., Sjostrom L. // N. Engl. J. Med. 2005. — Vol. 353. — P. 2121–2134.
- Van Gaal J. K. // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 1389–1397.
- Scheen A. J., Finer N., Hollander P. et al. // Lancet. — 2006. — Vol. 368. — P. 1660–1672.
- Hollander P. // Am. J. Med. — 2007. — Vol. 120, N 2. — Suppl. 1. — P. 18–32.
- Scheen A. J. H. // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 21, N 4. — P. 535–553.
- Iranmanesh A., Rosenstock J., Hollander P. // Diabet. Med. — 2006. — Vol. 23. — P. 200–410. — Abstr. 637b.
- Pfeiffer A. F., Bramlage P. // Diabetologie. — 2007. — Bd 3, N 4. — S. 270–277.
- Kunos G. // Am. J. Med. — 2007. — Vol. 120, N 9. — Suppl. 1. — P. S18–S24.
- Lange J. H., Coolen H. K. // J. Med. Chem. — 2004. — Vol. 47. — P. 627–643.
- Christopoulos A., Coles P., Lay M. J. et al. // Br. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 132. — P. 1281–1291.
- Xie X. O., Pavlopoulos S., DiMeglio D. M. et al. // J. Med. Chem. — 1998. — Vol. 41. — P. 167–174.
- Cota D., Marsicano G., Lutz B. et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2003. — Vol. 27. — P. 289–301.
- Harrold J. A., Elliott J. C., King P. J. et al. // Brain Res. — 2002. — Vol. 952. — P. 232–238.
- Horvath T. L. // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 112. — P. 323–326.
- Trayhurn P., Bing C. // Biol. Sci. — 2006. — Vol. 361, N 1471. — P. 1237–1249.
- Di Marzo V., Goparaju S. K., Wang L. et al. // Nature. — 2001. — Vol. 410. — P. 822–825.
- Pischoon T., Girman C. J., Hotamistligil G. S. et al. // J. A. M. A. — 2004. — Vol. 291. — P. 1730–1737.
- Spranger J., Kroke A., Møhlig M. et al. // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 226–228.
- Kralisch S., Sommer G., Deckert C. M. et al. // Minerva Endocrinol. — 2007. — Vol. 32, N 3. — P. 161–171.
- Sun Y., Asnicar M., Smith R. G. // Neuroendocrinology. — 2007. — Vol. 83, N 3. — P. 215–228.
- Wiedmer P., Nogueiras R., Broglio F. et al. // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 3, N 10. — P. 705–712.
- Higgins S. C., Gueorguiev M., Korbonits M. // Ann. Med. — 2007. — Vol. 39, N 2. — P. 116–136.
- Whitson B. A., Leslie D. B., Kellogg T. A. et al. // J. Surg. Res. — 2007. — Vol. 141, N 1. — P. 31–39.
- Tucci S. A., Rogers E. K., Korbonits M., Kirkham T. C. // Br. J. Pharmacol. — 2004. — Vol. 143. — P. 520–533.
- Di Marzo V., Matias I. // Nature Neurosci. — 2005. — Vol. 8, N 5. — P. 585–590.
- Matias I., Gonthier M. P., Orlando P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N 8. — P. 3171–3180.
- Jones J. D., Carney S. T., Vrana K. E. et al. // Neuropharmacology. — 2007.
- Bequet F., Uzabiaga F., Desbazeille M. et al. // Eur. J. Neurosci. — 2007. — Vol. 26, N 12. — P. 3458–3464.
- Pagano C., Pilon C., Calcagno A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, N 12. — P. 4810–4819.
- Bensaid M., Gary-Bobo M., Esclangon A. et al. // Mol. Pharmacol. — 2003. — Vol. 63. — P. 908–914.
- Gonthier M. P., Hoareau L., Festy F. et al. // Obesity. — 2007. — Vol. 15, N 4. — P. 837–845.
- Cota D., Marsicano G., Tschop M. et al. // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 112. — P. 423–431.
- Jbilo O., Ravinet-Trillou C., Arnone M. et al. // FASEB J. — 2005. — Vol. 19. — P. 1567–1569.
- Bramlage P., Bocking W., Kirch W. // Dtsch. Med. Wschr. — 2005. — Bd 130. — S. 665–668.

53. Costa B. // Br. J. Pharmacol. — 2007. — Vol. 150. — P. 535—537.
54. Gomez R., Navarro M., Ferrer B. et al. // J. Neurosci. — 2002. — Vol. 22. — P. 9612—9617.
55. Landi V., Groci T., Rinaldi-Carmona M. et al. // Eur. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 450. — P. 77—83.
56. Bramlage P., Muhlen I., Randeve H. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 2006. — Vol. 114. — P. 75—81.
57. Gelfand E. V., Cannon C. P. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 47. — P. 1919—1926.
58. Okamoto Y., Kroke A., Mohlig M. et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 2767—2770.
59. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al. // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 2462—2468.

Поступила 04.03.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 617.731-02:616.43]-092-07-08

К. И. Табеева, И. М. Беловалова, Н. Ю. Свириденко

ОПТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Более половины всех больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы страдают эндокринной оптической нейропатией (ЭОН), 3,5—6% из них имеют признаки оптической нейропатии (ОН) — грозного осложнения ЭОН [1, 22]. При отсутствии лечения исходом ОН может быть полная слепота. У пациентов могут отмечаться различные состояния тиреоидного статуса: в 80% случаев диагностируется манифестный тиреотоксикоз, примерно 20% — субклинический тиреотоксикоз, гипотиреоз или эутиреоз [2]. ОН развивается у пациентов с тяжелой или среднетяжелой формой ЭОН. Начальные проявления ОН нередко остаются незамеченными и маскируются другими симптомами. По современным представлениям, субклинические формы ОН у больных с ЭОН встречаются достаточно часто [8, 11]. Внедрение в практику новых методов диагностики позволит выявить первые признаки изменений в зрительном нерве на доклиническом этапе и своевременно назначить адекватное лечение, что улучшит качество жизни данной категории пациентов.

Определение

Под термином "оптическая нейропатия" подразумевается повреждение зрительного нерва, которое может возникнуть в результате ишемии, токсического воздействия, изменения сосудистой стенки, внутрисосудистого давления или компрессии внутри орбиты. ОН, встречающаяся при ЭОН, принято относить к компрессионной нейропатии, однако не исключается и аутоиммунное повреждение структур зрительного нерва [23, 29]. Причинами компрессионной нейропатии могут также быть: кавернозная гемангиома, внутриорбитальные опухоли, метастазы, травмы, воспалительные процессы в ретробульбарном пространстве.

ОН страдают преимущественно женщины. При ЭОН ОН наиболее часто встречается у пациентов в возрасте 40—60 лет, имеющих длительный анамнез заболевания, а также в сочетании с сахарным диабетом [24, 29]. Как правило, это билатеральное поражение зрительного нерва (65—85% случаев). При декомпенсации ЭОН ОН встречается более чем в половине случаев. Кроме того, нередко признаки ОН можно выявить при субкомпенсации и компенсации ЭО [1, 3].

Анатомические особенности орбиты

В заднем отделе сетчатки при помощи офтальмоскопа можно обнаружить беловатого цвета пятно диаметром 1,7 мм с приподнятыми в виде валика краями и небольшим углублением в центре (excavatio dusci), которое называется диском зрительного нерва, — это место выхода из глазного яблока волокон зрительного нерва. Диск образован аксонами ганглиозных клеток сетчатки. Нерв окружен оболочками (продолжение оболочек головного мозга), образующими наружное и внутреннее влагалища, выходит из полости глазницы через канал зрительного нерва в полость черепа, на нижней поверхности мозга образует зрительный перекрест и следует к подкорковым зрительным центрам: латеральному колленчатому телу и верхним холмиком крыши среднего мозга. Выделяют 4 отдела зрительного нерва: внутриглазной около 1 мм длиной, внутриорбитальный — 25 мм, внутриканальцевый — 9 мм, внутричерепной — 16 мм. Внутриорбитальная часть нерва в горизонтальной плоскости имеет S-образный изгиб, благодаря чему при движениях глазного яблока нерв не испытывает перерастяжения. Самое уязвимое место для компрессии зрительного нерва — переход из внутриорбитальной части во внутриканальцевую (рис. 1, см. на вклейке), где к сухожильному кольцу, расположенному вокруг зрительного канала глазницы, прикрепляются все прямые мышцы орбиты [8].

Патогенез

Патогенетический механизм развития ОН до конца не ясен, сегодня является очевидным, что это мультифакторное заболевание. В основном, повреждение зрительного нерва происходит за счет механической компрессии. При ЭОН за счет воспалительного отека происходит увеличение объема экстраокулярных мышц, ретробульбарной клетчатки и часто — слезной железы [22, 29]. Глазница, вмещающая в себя глазное яблоко, имеет ограниченное костными стенками пространство в форме усеченной четырехгранной пирамиды, обращенной вершиной в сторону черепа. Анатомическое строение орбиты и отек способствуют компрессии зрительного нерва на всем его протяжении утолщенными мышцами (рис. 2, см. на вклейке), осо-

бенно в области брюшка и у вершины орбиты. Все это влечет за собой нарушение оттока крови и лимфы, повышение внутриорбитального давления, снижение кровотока по артериям, питающим зрительный нерв, повышение сопротивления в центральной вене сетчатки. Это в свою очередь приводит к нарушению кровообращения в самой сетчатке и зрительном нерве, к их гипоксии, нарушению проведения нервного импульса по аксонам ганглиозных клеток сетчатки. В дальнейшем при отсутствии лечения происходит атрофия зрительного нерва с резким снижением зрительных функций [2, 6, 23]. Однако в ряде случаев признаки ОН отмечаются у пациентов, не имеющих значительного увеличения экстраокулярных мышц, что говорит о наличии другого механизма повреждения зрительного нерва, вероятно, ишемии сетчатки, развившейся в результате нарушения микроциркуляции в сосудах глаза. По мнению О. Г. Пантелеевой [7], ишемия сетчатки является первым этапом в патогенезе ОН, а увеличение объема тканей орбиты приводит к дальнейшему развитию ЭО. Иногда признаки ОН определяются при так называемом перерастяжении зрительного нерва, которое на компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) определяется в виде натяжения зрительного нерва без значительного увеличения экстраокулярных мышц [29].

Факторы риска

Существуют общие факторы риска, влияющие на тяжесть ЭО, а также орбитальные факторы, которые способствуют развитию нарушений функции зрительного нерва [14, 17].

Общие факторы риска:

- 1) курение;
- 2) сахарный диабет — частота развития ОН у пациентов с ЭО и сахарным диабетом достигает 33%;
- 3) пожилой возраст;
- 4) мужской пол.

Орбитальные факторы риска:

- 1) значительное увеличение экстраокулярных мышц;
- 2) ограничение подвижности глазных яблок, особенно по вертикали.

Симптоматика оптической нейропатии

● Снижение остроты зрения, нечеткость картинки при взгляде вдаль и затруднения при чтении. Затуманенность и расплывчатость в видении предметов, сохраняющиеся после моргания и после закрытия одного глаза (что исключает другие причины данных симптомов — нарушения слезоотделения и двоения).

● Изменение цветоощущения. Каждый глаз поразному воспринимает один и тот же оттенок цвета. Появление пятен перед глазами, изменения бокового зрения.

● Двоение. Около 50% пациентов с ОН жалуются на наличие двоения.

Эти жалобы пациентов позволяют заподозрить изменения зрительного нерва, как правило, уже достаточно выраженные. Однако при их отсут-

ствии нельзя исключить ОН. Опрашивая больного, необходимо обратить внимание на наличие в анамнезе сопутствующих заболеваний глаз, перенесенных операций и возможных травм глазного яблока. О. Г. Пантелеева [7] в своей работе показала, что степень ОН не зависит от выраженности клинических проявлений ЭОП.

Диагностика

Для диагностики ОН важное значение имеют осмотр офтальмолога, а также данные инструментальных исследований: проверка остроты зрения, определение внутриглазного давления, исследование полей зрения на цвета (белый, зеленый, красный), визуализирующий метод исследования (ультразвуковое исследование — УЗИ, МРТ, КТ орбит). Необходимость проведения дополнительных инструментальных исследований определяется врачом-офтальмологом. К дополнительным исследованиям относят: определение критической частоты слияния мельканий, флюоресцентная ангиография, электрофизиологические исследования, анализ толщины слоя нервных волокон сетчатки и диска зрительного нерва и др.

При осмотре следует обращать особое внимание на:

- экзофтальмометрию (как правило, по Гертелю);
- ширину глазных щелей;
- наличие лагофтальма;
- чувствительность роговицы по секторам;
- подвижность глазного яблока по меридианам;
- конвергенцию;
- репозицию;
- определение зрачкового рефлекса на свет;
- пальпацию слезной железы;
- картину глазного дна.

При офтальмоскопии на начальных этапах можно обнаружить признаки застойного диска зрительного нерва (стушеванность границ зрительного нерва, расширение ретинальных вен, их извитость, пастозность в макулярной области), впоследствии — отек диска зрительного нерва, отек макулярной области. В запущенных случаях описаны кровоизлияния и атрофия диска зрительного нерва [4, 9].

J. Neigel и соавт. [23] и S. Feldon и соавт. [19] в своих работах выделили клинические признаки, прогностически неблагоприятные для развития ОН: значительный экзофтальм, пальпируемая слезная железа, выраженное затруднение репозиции глазного яблока при пальпации, уменьшение объема движений глазного яблока.

Исследование остроты зрения позволяет объективно оценить жалобы пациента. Быстрое снижение остроты зрения, как правило, свидетельствует об агрессивном течении ЭОП и выраженных изменениях в самом зрительном нерве [29].

Повышение внутриглазного давления свидетельствует о нарушении кровообращения в орбите, что может быть связано с развитием ОН.

Исследование полей зрения информативно для выявления ранних признаков сдавления зрительного нерва: появления скотом (центральных, парacentральных, периферических), нарушения цвето-

вого зрения, снижения центрального зрения [2, 29].

В настоящее время большое внимание уделяется объективным электрофизиологическим исследованиям т. е. регистрации электрических потенциалов, генерируемых различными структурами зрительной системы для ранней диагностики заболеваний сетчатки, зрительного нерва, диагностики глазных заболеваний и оценки функционального состояния органа зрения в целом. Электрофизиологические исследования наиболее чувствительны для выявления ранних признаков ОН, а также имеют преимущества при динамическом наблюдении данной категории пациентов. Электрофизиологические методы позволяют выявить функциональные нарушения в зрительном анализаторе задолго до появления офтальмологических изменений и выраженных симптомов, когда лечение дает наилучший результат [16, 25, 26].

Для определения ОН наиболее часто используются электроретинография и исследование вызванных корковых потенциалов. При электроретинографии регистрируется электрическая активность сетчатки (в виде электроретинограмм), возникающая в ответ на ее световое раздражение. Исследование вызванных корковых потенциалов проводят путем регистрации электрической активности коры головного мозга в ответ на световую стимуляцию.

Критическая частота слияния мельканий (КЧСМ) является объективным показателем функциональной подвижности зрительно-нервного аппарата. Во время исследования пациент смотрит на мигающую лампочку красного цвета, врач постепенно меняет частоту мельканий и на определенной частоте у обследуемого возникает ощущение непрерывного светового потока. Это и есть максимальная частота мелькания световых стимулов в единицу времени, при которой происходит феномен слияния отдельных зрительных ощущений, что и является КЧСМ. Исследование позволяет выявлять начальные функциональные изменения в зрительном нерве при снижении частоты мельканий, однако надо учитывать, что КЧСМ чувствительна к изменению психического состояния человека.

Компьютерная лазерная томография сетчатки и зрительного нерва обеспечивает бесконтактную, неинвазивную и безопасную диагностику заболевания заднего отдела глаза. Определение толщины слоя нервных волокон сетчатки и томография зрительного нерва — это прижизненное исследование морфологических показателей, которое позволяет выявить мельчайшие нарушения в тканях глаза и обнаружить заболевание еще на доклинической стадии. Томография сетчатки не только обеспечивает точную диагностику заболеваний сетчатки и зрительного нерва, но и позволяет проводить объективный мониторинг заболевания, оценивать эффективность проводимого лечения. Недостатком данных исследований является их высокая стоимость.

При помощи флюоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГ) можно изучать микроциркуляцию глаза *in vivo*, что особенно ценно в диагностике различных поражений сетчатки и хориоидеи.

Флюоресцеин, введенный внутривенно, контрастирует сосуды переднего отдела глаза, хориоидеи и сетчатки, что можно сфотографировать. Флюоресценция сосудов на позитивных фотографиях определяется в виде белых полос на фоне глазного дна. На негативах соотношение обратное. Исследование микроциркуляции диска зрительного нерва с помощью ФАГ помогает дифференциальной диагностике таких состояний как отек, ретробульбарный неврит, псевдозастой, друзы, васкулиты, новообразования и др. Однако проведение данного исследования вызывает ряд неудобств у пациентов с ЭОП, что ограничивает его применение.

УЗИ является доступным информативным методом, наиболее часто используемым при скрининговом осмотре пациентов и не имеющим противопоказаний. При помощи ультразвукового сканирования можно получить информацию о состоянии ретроорбитальной клетчатки, экстраокулярных мышц, ширине канала зрительного нерва, о кровотоке внутри орбиты при дуплексном сканировании [5, 11]. Продолжительность исследования составляет 10–15 мин при минимальной лучевой нагрузке. Выделяют косвенные признаки, позволяющие при УЗИ заподозрить ОН: значительное утолщение экстраокулярных мышц, утолщение оболочек зрительного нерва (двойной контур), расширение канала зрительного нерва (рис. 3, а, б, см. на вклейке). При дуплексном сканировании такими признаками являются выраженное снижение систолической и диастолической скорости кровотока в артериях, замедление кровотока в глазничных венах, сначала в верхней глазничной вене, далее — в центральной вене сетчатки.

В. Г. Лихванцева и соавт. [4] в своем исследовании использовали следующие ультразвуковые критерии для постановки диагноза ОН: увеличение денситометрической плотности зрительного нерва, утолщение его оболочек, расширение межоболочечного пространства зрительного нерва на фоне его акустической гипоехогенности, наличие поперечных перемычек в межоболочечном пространстве на уровне дистального отдела зрительного нерва, ампулообразное расширение места входа зрительного нерва в склеру, проминенция сосочка зрительного нерва в стекловидное тело, щелевидное гипоехогенное пространство между склерой и тенноновой оболочкой в заднем полюсе глаза, крупнозернистая структура хориоретинального комплекса в серошальном режиме и неравномерное расширение его цветовой карты в заднем полюсе глаза. Однако при УЗИ невозможно оценить апикальную часть зрительного нерва, костные структуры. Результаты измерений при УЗИ отличаются от данных МРТ и зависят от опыта врача.

Взаимоотношение утолщенных мышц и зрительного нерва наиболее точно позволяют выявить КТ орбит, особенно мультиспиральная (рис. 4, а, б, см. на вклейке), и МРТ [29]. Выделяют ряд признаков по данным КТ, при наличии которых можно заподозрить ОН: увеличение объема экстраокулярных мышц — толщина более 4 мм, увеличение их

сухожилий, мышечный индекс более 50%¹, расширение верхней и/или нижней глазничной вены вследствие компрессии, проптоз, утолщение и сужение зрительного нерва, нечеткость контуров зрительного нерва, отсутствие S-образного изгиба, увеличение и смещение слезной железы, изменение плотности ретробульбарной клетчатки, пролапс ретробульбарной клетчатки, в интракраниальное пространство со сдавлением зрительного нерва [13, 21].

У каждого из данных методов есть свои плюсы и минусы. КТ широко распространена, отличается непродолжительностью (около 15–20 мин) и умеренной стоимостью. Данный метод позволяет точно визуализировать вершину орбиты, костные структуры, что важно для выявления сдавления зрительного нерва. Однако КТ непоказательна для определения активности процесса. Лучевая нагрузка около 40 мЗв оказывает неблагоприятное воздействие на хрусталики. Однако КТ предпочтительна при уточнении показаний для оперативного лечения [20]. О. Г. Пантелеева [7] разработала методику определения вероятности развития ОН по данным КТ. При отношении длины к диаметру орбитальной части зрительного нерва более 7,28 значительно возрастает вероятность нарушения функции зрительного нерва.

При МРТ лучше визуализируются ткани внутри орбиты, можно оценить степень активности процесса. Исследование дает высококачественные изображения анатомических структур [20]. Однако данный метод не позволяет достоверно изучать костные структуры, имеет высокую стоимость. Кроме того, процедура может вызывать дискомфорт у пациентов, испытывающих страх в замкнутом пространстве из-за продолжительности исследования (45–60 мин).

По данным В. В. Вальского [3], при умеренном веретенообразном увеличении глазодвигательных мышц в стадии компенсации ЭОП имеет место "эластичное" сдавление зрительного нерва. При офтальмологическом исследовании обнаруживается отек диска зрительного нерва с умеренно сглаженными границами, небольшой проминенцией и слабой гиперемией при сохранности зрительных функций. При адекватном лечении эти изменения являются обратимыми. При ЭОП в стадии фиброза наблюдались "жесткая" компрессия зрительного нерва и картина атрофии зрительного нерва разной степени выраженности со значительным снижением зрительных функций.

В 2007 г. Европейская группа по орбитопатии Грейвса (EUGOGO) [22] опубликовала результаты своих исследований о распространенности клини-

ческих признаков ОН при ЭОП. За 1 год в 7 европейских центрах были обследованы 47 пациентов с ОН на фоне ЭОП. Каждый глаз оценивали как: имеющий ОН (1-я группа), подозрение на ОН (2-я группа) и без ОН (3-я группа, контроль).

В 1-й группе наиболее частыми признаками были: изменение цветового зрения (77%), снижение остроты зрения $\leq 0,67$ (80%), апикальный синдром — сдавление зрительного нерва утолщенными мышцами у вершины орбиты (95%), отек зрительного нерва (56%), дефекты полей зрения (71%), экзофтальм более 21 мм (62%), оценка более 3 баллов по шкале клинической активности (61%), афферентный зрачковый дефект (45%), ограничение подвижности глазного яблока вверх (71%), кнаружи (33%).

Во 2-й группе чаще отмечали снижение остроты зрения (59%), изменение цветового зрения (56%), апикальный синдром (64%), изменение полей зрения (71%), экзофтальм более 21 мм (81%), оценка более 3 баллов по шкале клинической активности (86%).

В контрольной группе наблюдались снижение остроты зрения (32%), апикальный синдром (43%), экзофтальм (65%), натяжение зрительного нерва (43%), ограничение подвижности глазного яблока вверх (52%).

Таким образом сделано заключение, что изменения цветового зрения, отек зрительного нерва и наличие апикального синдрома, подтвержденного визуализирующими методами исследования, могут являться критериями для постановки диагноза ОН.

Лечение

На настоящий момент своевременное лечение с применением иммуносупрессивной, дегидратирующей и нейропротекторной терапии позволяет избежать развития грозных последствий ОН.

При высокой клинической активности (по шкале клинической активности ≥ 3 балла) и наличии ОН необходимо проведение иммуносупрессивной терапии в виде внутривенного введения глюкокортикостероидов в больших дозах. В редких случаях, например, после стресса, тяжелой хирургической операции, ЭОП может развиваться за короткий промежуток времени (в течение нескольких часов). Как правило, у таких пациентов развитию тяжелой ЭОП предшествует достаточно длительный анамнез ухудшения цветового зрения или остроты зрения. В данной ситуации выражена клиническая активность, необходимо незамедлительное проведение пульс-терапии глюкокортикостероидами с оценкой эффективности в течение 1–2 нед [15, 29]. При отсутствии эффекта в течение 1–2 нед и угрозе атрофии зрительного нерва необходимо проведение декомпрессионных операций [28].

Показаниями для хирургической декомпрессии орбиты служат:

1. Подтвержденная визуализирующими методами исследования (КТ или МРТ) компрессия зрительного нерва, сопровождающаяся потерей зрения.

2. Компрессия зрительного нерва и отсутствие эффекта от проводимого лечения.

¹Мышечный индекс рассчитывается отдельно в горизонтальной и вертикальной плоскостях. В горизонтальной плоскости: (ширина медиальной прямой мышцы + ширина латеральной прямой мышцы)/ширина глазницы от медиальной стенки до латеральной по линии, пересекающей зрительный нерв, $\cdot 100\%$. В вертикальной проекции: (ширина верхней прямой мышцы + ширина нижней прямой мышцы)/ширина глазницы от верхней стенки до нижней по линии, пересекающей зрительный нерв, $\cdot 100\%$. Больший из этих показателей и является мышечным индексом.

3. Значительное повреждение роговицы вследствие выраженного экзофтальма, опасность подвывиха из орбиты глазного яблока.

Декомпрессию орбиты можно проводить тремя способами:

- удаление нижней и средней стенки орбиты с перемещением ретроорбитальной ткани в гайморовую пазуху;

- дополнительное удаление латеральной стенки орбиты, перемещая ретроорбитальную ткань в подвисочную ямку;

- одновременное удаление латеральной, нижней и средней стенок орбиты, большей части решетчатой кости.

Проведение декомпрессионных операций позволяет [28, 29]:

- качественно улучшить зрение;
- быстро уменьшить компрессию зрительного нерва;

- снизить потребность в длительной иммуносупрессивной терапии (декомпрессионные операции не уменьшают активности заболевания, поэтому нередко после них возникает необходимость внутривенного использования глюкокортикостероидов);

- уменьшить экзофтальм;
- уменьшить риск повреждения роговицы;
- снизить венозное давление в орбитах и внутриглазное давление.

После декомпрессии орбиты могут развиваться послеоперационные осложнения: целлюлит, невралгические боли, постоянная диплопия, косоглазие, инфраорбитальная гипостезия, синуситы и др., а также возрастает риск кровоизлияния в орбитах с дальнейшей полной потерей зрения [12].

В настоящее время все больше внимания уделяется изучению применения моноклональных антител для лечения ЭОП. Учитывая аутоимунную природу заболевания, возможно применение данной группы препаратов. Например, ретуксимаб — моноклональные антитела, направленные против В-клеточного поверхностного антигена CD20 [27]. E. Daniel [18] в своем докладе показал возможности применения ретуксимаба при ЭОП.

В качестве симптоматического лечения используются антиоксиданты (эмоксипин и др.), мембранопротекторы (мексидол), диуретики и др.

В практике офтальмологов и эндокринологов ОН, как и ЭОП, в целом является довольно сложной проблемой, так как не существует единых алгоритмов диагностики и лечения ЭО. Диагностируют ОН, как правило, поздно, когда появляются выраженные изменения на глазном дне со снижением остроты зрения. Больные с патологией щитовидной железы должны проходить офтальмологическое обследование для раннего выявления ЭОП и нарушений зрительных функций, что позволит

проводить своевременное лечение, а также улучшить качество жизни данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бровкина А. Ф., Гусев Г. А., Пантелеева О. Г. // Материалы 2-го Всероссийского форума "Медицинские изделия для здравоохранения России — 2003".
2. Бровкина А. Ф. Эндокринная офтальмология. — М., 2004.
3. Вальский В. В. Компьютерная томография в диагностике, планировании и оценке эффективности лечения заболевания органа зрения: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1998.
4. Лихванцева В. Г., Фадеев В. В., Харлан С. И. и др. // Материалы IX науч.-практ. нейроофтальмологической конф. — М., 2007. — С. 51.
5. Насникова И. Ю. // Мед. визуализация. — 2003. — № 3. — С. 49—58.
6. Пантелеева О. Г., Куроедов А. В., Шамшинова А. М. и др. // Вестн. офтальмол. — 2006. — Т. 122, № 4. — С. 25—28.
7. Пантелеева О. Г. Современная концепция механизма развития нарушений зрительных функций при эндокринной офтальмологии: Дис. ... д-ра мед. наук. — 2007.
8. Сомов Е. Е. Клиническая анатомия органа зрения человека. — М., 2005. — С. 37—38.
9. Шамшинова А. М., Бровкина А. Ф., Пантелеева О. Г. и др. // Материалы VIII Моск. науч.-практ. нейроофтальмологической конф. "Актуальные вопросы нейроофтальмологии". — М., 2004.
10. Acaroglu G., Simsek T., Ozalp S. et al. // Jpn. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 47, N 5. — P. 459—462.
11. Ahmed Hala S., Azizy E., Hatem S. Kamal et al. // Med. J. Cairo Univ. — 2005. — Vol. 73, N 1. — P. 1—8.
12. Baldeschi L., MacAndie K., Hirschich C. et al. // Am. J. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 140. — P. 642—647.
13. Barrett L., Glatt H. J., Burde R. M. et al. // Radiology. — 1988. — Vol. 167, N 2. — P. 503—507.
14. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. // Endocr. Rev. — 2000. — Vol. 21, N 2. — P. 168—199.
15. Bartalena L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 9. — P. 5497—5499.
16. Batch J. A., Lepre F. // Postgrad. Med. J. — 1990. — Vol. 66. — P. 664—666.
17. Eckstein A. K., Lax H., Losch C. et al. // Clin. Endocrinol. — 2007. — Vol. 67. — P. 607—612.
18. Fassi E. I., Nielsen C. H., Hasselbalch H. C., Hegedus L. // Eur. J. Endocrinol. — Vol. 154, N 5. — P. 623—632.
19. Feldon S. E., Muramatsu S., Weiner J. M. // Arch. Ophthalmol. — 1984. — Vol. 102. — P. 1469—1472.
20. Giacconi J. A., Kazim M., Rho T. et al. // Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg. — 2002. — Vol. 18, N 3. — P. 177—182.
21. Kahaly G. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 145. — P. 107—118.
22. McKeag D., Lane C., Lazarus J. H. et al. // Br. J. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 91. — P. 455—458.
23. Neigel J. M., Rootman J., Belkin R. I. et al. // Ophthalmology. — 1988. — Vol. 95. — P. 1515—1521.
24. Noth D., Gebauer G., Muller B. et al. // Swiss. Med. Wkly. — 2001. — Vol. 131. — P. 603—609.
25. Pawlowski P., Myaliwiec J., Mrugacz M. et al. // Endocrinol. Pol. — 2006. — Vol. 57, N 2. — P. 122—126.
26. Salvi M., Spaggiari E., Neri F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 4. — P. 1027—1030.
27. Salvi M., Vannucchi G., Campi I. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 154, N 4. — P. 511—517.
28. Wakelkamp I. M., Baldeschi L., Saeed P. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2005. — Vol. 63. — P. 323—328.
29. Wiersinga W. M., Kahaly G. J. Graves Orbitopathy. Multidisciplinary Approach. — Basel, 2007. — 260 с.

Поступила 11.02.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.153:577.175.532]-008.61-06:616.12-008.331.1]-021.3

Е. А. Трошина, Д. Г. Бельцевич, Н. В. Молашенко

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

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

Первичный гиперальдостеронизм

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее распространенных заболеваний, которое выявляется у 20% взрослого населения планеты [23, 26, 31]. Наиболее часто встречается эссенциальная, или идиопатическая, АГ, однако в части случаев регистрируется вторичная гипертензия. Выделение именно этой подгруппы пациентов особенно важно, так как определяет специфическую лечебную тактику. Наиболее распространенная форма вторичной гипертензии — первичный гиперальдостеронизм (ПГА). Впервые заболевание было описано Дж. Конном в 1955 г. Пациенты с ПГА составляют от 5 до 15% всех больных с АГ [13, 14, 19]. В последние десятилетия интерес к ПГА вновь возрос. Известно, что у пациентов с ПГА чаще, чем при ЭГ, отмечаются гипертрофия левого желудочка, протеинурия, тяжелое течение гипертонии, осложнения гипертонии (инфаркты, инсульты).

Выделяют несколько форм ПГА:

1. Альдостеронпродуцирующая аденома надпочечника (АПА, синдром Конна — 65% случаев).

2. Идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА), обусловленный двусторонней гиперплазией надпочечников (30%).

3. Односторонняя гиперплазия (3%).

4. Адренокортикальный рак (как правило, с полигормональной продукцией, в том числе и альдостерона) (менее 1%).

5. Семейный гиперальдостеронизм (менее 1%) I типа — глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм (ГПГА), II тип — диагностируется, если у двух кровных родственников и более выявлены АПА или гиперплазия надпочечников.

6. Вненадпочечниковая локализация альдостеронпродуцирующей опухоли (щитовидная железа, яичники, кишечник).

При АПА секреция альдостерона не зависит от влияния системы ренин—ангиотензин, но восприимчива к изменению уровня АКТГ, при ИГА — чувствительность надпочечников к ангиотензину II (АТII) повышена. На этом принципе основана патофизиологическая классификация ПГА:

1. АТII-нечувствительные формы: АПА (около 80% случаев): альдостеронпродуцирующая карцинома, односторонняя гиперплазия НП, ГПГА.

2. АТII-чувствительные формы: ИГА, 20% случаев АПА.

1. Эффекты альдостерона и патогенез заболевания

Альдостерон — минералокортикоид, секретруемый в клубочковой зоне коры надпочечников. Был открыт в 1952 г. S. Simpson, J. Tait, F. Barter и

соавт. Биосинтез альдостерона происходит под действием фермента альдостерон-синтетазы (P450c11AS), который осуществляет превращение кортикостерона в альдостерон. Фермент кодируется геном CYP11B2 и регулируется АТII, калием посредством протеинкиназы С (рис. 1). Кроме того, обнаружен и вненадпочечниковый синтез альдостерона в гладкомышечных клетках сосудов, миокарда. Альдостерон является частью ренин-альдостероновой системы, ключевым гормоном, регулирующим объем внеклеточной жидкости и натриево-калиевый гомеостаз. Однако, по современным представлениям, важна роль альдостерона в развитии кардиоваскулярных заболеваний. Два последних клинических исследования (RALES, EPHE-SUS), посвященных антагонистам минералокортикоидных рецепторов (МКР) в лечении пациентов с патологией сердца, показали важную роль альдостерона в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии (задержка жидкости, гипертония, а также провоспалительные эффекты за счет действия через неэпителиальные клетки тканей сердечно-сосудистой системы (ССС)) [2, 31, 42].

1.1 Активация МКР в эпителиальных и неэпителиальных тканях

Альдостерон оказывает действие, связываясь с МКР, которые относятся к классу стероидных ре-



Рис. 1. Схема биосинтеза кортизола и альдостерона в норме.

цепторов и функционируют как лиганд-зависимые транскрипционные факторы. МКР экспрессируются не только в эпителиальных клетках почек, кишечника, слюнных и потовых железах, но и в неэпителиальных клетках головного мозга, гладкомышечных клетках и эндотелии сосудов, сердца, в легких. Выделяют ядерные МКР, действуя на которые альдостерон осуществляет влияние на водно-электролитный баланс, и мембранные (неядерные) МКР, посредством которых он повышает периферическое сосудистое сопротивление, увеличивает сердечный выброс, причем эти эффекты развиваются очень быстро [2, 42].

В структуре рецептора выделяют 4 части:

модуляторный (А/В) домен (N-терминальный домен) — имеет переменную структуру, один ген может кодировать разные изоформы рецептора, он отвечает за независимое от лиганда изменение активности рецептора;

домен, связывающий ДНК, — имеет постоянную структуру, определяет принадлежность к подклассу ядерных рецепторов, формируется двумя глобулярными, цинкосодействующими структурами, распознающими целевой участок ДНК;

лигандсвязывающий домен имеет меньшее сродство (60%) к лигандам, сходен с рецепторами глюкокортикостероидов (ГКС), поэтому альдостерон, кортизол, кортикостерон имеют одинаковую афинность к МКР;

скрепляющий участок, расположенный между доменом, связывающим ДНК и лигандсвязывающим доменом, обеспечивает пространственный разворот доменов до 180°. Возможно, именно с этой частью рецептора связываются вещества-супрессоры.

Соединяясь с МКР, альдостерон способствует активации генной продукции альдостерониндуцированных сигнальных протеинов. Они присоединяются к регуляторным элементам ДНК, что активирует транскрипцию ДНК и оказывает влияние на апикальную клеточную мембрану, продукцию клеточной энергии и Na^+ , K^+ -АТФ-зависимые каналы. Конечные эффекты — увеличение реабсорбции Na^+ , увеличение экскреции калия, ионов водорода. В большей степени эти эффекты проявляются в кортикальных собирательных почечных канальцах, дистальных канальцах. Апикально расположенные эпителиальные натриевые каналы отвечают за почечную реабсорбцию натрия. Действия альдостерона приводят к увеличению активности натриевых каналов за счет увеличения их числа. Существуют 2 фазы активации ядерных МКР при действии альдостерона: первая (1–6 ч, ранняя) — экспрессия сигнальных пептидов; вторая (6–24 ч, поздняя) — экспрессия ионных каналов.

При действии альдостерона на неядерные МКР активируются быстрые кальциевые каналы, увеличивается экспрессия протеинкиназы С. Эти негеномные эффекты альдостерона независимы от 11β -гидроксистероиддегидрогеназы (11β -ГСДГ, см. ниже) и не блокируются классическим антагонистом альдостерона — спиронолактоном, но чувствительны к новому селективному блокатору действия альдостерона — RU28318. Считается, что именно с су-

ществованием неядерных МКР в неклассических альдостерончувствительных клетках (кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, фибробласты) связаны недавно открытые повреждающие эффекты избытка альдостерона на ССС [2, 3, 42].

Активация МКР в эпителиальных тканях. Альдостерон воздействует на клетки через МКР. Кортизол так же активирует эти рецепторы. В организме существует регуляторный механизм, обеспечивающий специфичность альдостерон-МКР-взаимодействия. В настоящее время известно, что специфическое связывание МКР альдостероном в эпителиальных клетках определяется на пререцепторном уровне благодаря существованию фермента 11β -ГСДГ II типа. Этот фермент превращает биологически активный кортизол в неактивный кортизон. 11β -ГСДГ II типа экспрессируется совместно с МКР в эпителиальных клетках и "защищает" МКР от действия кортизола [30, 42].

Активация МКР в неэпителиальных тканях. По данным исследований, содержание 11β -ГСДГ в неэпителиальных клетках значительно меньше, чем в эпителиальных. Очень низок уровень фермента в гладкомышечных клетках сосудов, эндотелии; он практически отсутствует в кардиомиоцитах. Таким образом, можно было бы предположить, что все МКР в неэпителиальных клетках связаны кортизолом, а альдостерон играет меньшую роль. Однако последние исследования показали, что альдостерон дает выраженные кардиоваскулярные эффекты. Альдостерон и кортизол по-разному влияют на МКР в неэпителиальных клетках, что было продемонстрировано в начале 1990-х годов. С. Gomez-Sanchez сообщил, что внутримозговая инфузия альдостерона приводила к гипертензии [12, 42]. Этот эффект исчезал при введении кортикостерона, но не при назначении селективного агониста ГКС-рецепторов RU26988. Таким образом, был сделан вывод, что ГКС предотвращают действие альдостерона за счет конкурентного присоединения к МКР мозга. J. Fundeg и соавт. выявили такой же антагонистический эффект альдостерона и ГКС на кардиальные МКР. При гипертрофии кардиомиоцитов, вызванной альдостероном, дополнительное введение кортикостерона снижало артериальное давление (АД) и фиброз кардиомиоцитов [32, 38]. Все эти результаты показывают, что, в отличие от эпителиальных тканей, в неэпителиальных тканях ГКС блокируют, а не активируют МКР.

Таким образом, была сформулирована новая концепция регуляции работы МКР в неэпителиальных тканях: присоединение ГКС к МКР (физиологическая концентрация гормонов) предотвращает их активацию альдостероном в сердечно-сосудистых неэпителиальных тканях с неопределяемым уровнем 11β -ГСДГ II типа. Повышение уровня альдостерона в плазме выше физиологических значений приводит к возрастанию его афинности к МКР (механизм неизвестен), активации МКР и поэтому способствует структурным и функциональным изменениям в тканях ССС [42].

Возможность вненадпочечникового синтеза альдостерона показана в исследованиях, обнаруживших экспрессию альдостеронсинтетазы

(CYP11B2 mRNA) и продукцию альдостерона в сосудистой и кардиальной ткани крыс, в сердечно-сосудистой ткани человека. Возможная продукция альдостерона в поврежденном миокарде левого желудочка человека подтверждается высокими показателями гормона в коронарных артериях по сравнению с аортой, определяемыми во время катетеризации сердца. Однако ряд авторов приводят данные, опровергающие предположения о синтезе альдостерона в сердечной ткани. Так, С. Gomez-Sanches и соавт. сообщали, что уровень желудочковой CYP11B2 mRNA намного ниже, чем в ткани надпочечников, и "сердечный" уровень альдостерона сопоставим с содержанием гормона в плазме у крыс, находящихся на различной солевой диете. Более того, исследователи не подтвердили данные о процессе синтеза альдостерона в кардиальной ткани крыс [12].

Одна из новых интригующих гипотез активации МКР в неэпителиальных тканях была недавно предложена J. Funder и соавт. [42]. Комплекс ГКС-МКР, который, как было замечено ранее, инактивирован, может быть активирован NADH даже в низких концентрациях вместе или отдельно с веществами, содержащими активные радикалы во время местной воспалительной реакции. Возможно, существует положительная система обратной связи, где воспаление и оксидативный стресс активирует ГКС-МКР-комплекс, чтобы поддерживать последующее воспаление. Таким образом, сердечно-сосудистые МКР могут функционировать как "рецепторы смерти". Эта интригующая гипотеза основана на том факте, что 11β -ГСДГ II типа не только превращает кортизол в кортизон, но также является косубстратом для превращения NAD в NADH, главного участника клеточных окислительно-восстановительных реакций. Окислительно-восстановительные процессы, протекающие в клетке, могут приводить к изменению активности МКР и глюкокортикоидных рецепторов, на них также влияют специфические изменения клеточной среды, возникающие вследствие воспаления или оксидативного стресса. Тем не менее эти предположения требуют дальнейшего изучения [6–8, 38].

1.2 Активация МКР и сердечно-сосудистые повреждения

В противоположность классической концепции, что альдостерон вовлечен только в электролитный и водный гомеостаз через действие на почки, последние данные показывают, что избыток альдостерона оказывает повреждающее действие на ткани ССС.

Механизм, посредством которого активация МКР в неэпителиальных тканях приводит к развитию повреждений ССС, — один из интересных предметов интенсивного изучения. Было показано, что вызываемые альдостероном повреждения в тканях являются, по сути, воспалительными повреждениями сосудов, периваскулярным фиброзом, обусловленным моноцитарно-макрофагальной ин-

фильтрацией в коронарных, почечных, церебральных артериях. В ряде работ отмечена значительная положительная динамика состояния ССС при назначении антагонистов МКР, вне зависимости от снижения АД. Активация МКР в кардиомиоцитах играет критическую роль в запуске сосудистых воспалительных изменений, но конкретные механизмы воспаления до конца не изучены. Рассматриваются роли оксидативного стресса и АПФ [2, 5, 7, 32, 42].

Оксидативный стресс, главным образом созданный NADH-оксидазой, вызывает экспрессию провоспалительных генов в клетках сосудов. Повышение экспрессии гена NADH-оксидазы и активности супероксидной системы в тканях сосудов было выявлено у крыс с моделируемой АГ. Молекулярные механизмы повышения выработки NADH-оксидазы после активации МКР изучаются. Эти эффекты подавлялись назначением антагонистов МКР, при этом АД изменялось незначительно. Так же сердечно-сосудистые воспалительные процессы, вызванные альдостероном, успешно нивелировались назначением антиоксидантов или ингибиторов NADH-оксидазы. Альдостерон-индуцированный оксидативный стресс способствует экспрессии ряда провоспалительных генов, таких как VCAM-1, COX 2, поэтому повышается выработка молекул адгезии, хемокинов, остеопонтина, что приводит к развитию воспалительных изменений в стенках сосудов [32, 38, 42].

Ангиотензин II индуцирует оксидативный стресс, который приводит к развитию воспалительного процесса в тканях ССС. Альдостерон повышает экспрессию АПФ-рецепторов в кардиомиоцитах, внутриклеточное действие АПФ на миокард усиливается при одновременном введении альдостерона. В физиологических концентрациях гормон стимулировал экспрессию и активность гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) через активацию МКР в эндотелиальных клетках крыс. АПФ — важный фактор развития повреждений тканей ССС. В то время как ренин регулирует образование АПФ в системе ренин-АТ-альдостерон, АПФ — ключевой фермент для образования АПФ в местной (тканевой) ренин-альдостероновой системе. Увеличение активности АПФ под влиянием повышенного уровня альдостерона приводит к местному увеличению образования АПФ. Вместе взятые повышение продукции рецепторов АПФ и усиление их внутриклеточных сигналов альдостероном, показывают, что местная ренин-альдостероновая система ответственна за альдостерон-индуцированное повреждение тканей ССС. В исследовании с антагонистом АПФ-рецепторов лозартаном выявлено значимое предотвращение альдостерон-индуцированной гипертензии, кардиального фиброза, генерации активных радикалов кислорода в ткани ССС. Тогда как при повышении содержания альдостерона система ренин-АТ подавлена, местная продукция АПФ увеличена из-за активации МКР, а АПФ вовлекается в альдостерон-индуцированное повреждение кардиальных тканей, развивается порочный круг (рис. 2) [2, 38, 42].



Рис. 2. "Порочный круг", создаваемый альдостероном и местной ренин-ангиотензиновой системой. Альдостерон повышает активность АПФ и рецепторов АТ II (их количество и усиливает пострецепторный сигнал), повышается выработка местного АТ II, действие которого является одним из компонентов в развитии альдостерон-индуцированного повреждения тканей сердечно-сосудистой системы [42].

1.3. Основные эффекты альдостерона

Увеличение экскреции калия и ионов водорода с мочой, увеличение реабсорбции натрия и его содержания в организме, задержка жидкости, повышение тонуса артериол, повышение АД. Влияние на сосудистый тонус реализуется независимо от участия альдостерона в процессе реабсорбции натрия и воды: активация МКР гладкомышечных клеток сосудов приводит к нарушению их прессорного ответа на адренергическую стимуляцию. В результате повышается периферическое сосудистое сопротивление, увеличивается сердечный выброс. Описано прямое влияние альдостерона на сосудистую стенку и миокард, в которых имеются МКР: нарушается синтез коллагена, развивается гипертрофия сосудистой стенки, ремоделирование и фиброз миокарда, повышается АД.

Стимуляторами секреции альдостерона являются АТ II, изменения водно-электролитного баланса (снижение натрия, повышение калия крови) и в некоторой степени АКТГ.

При ПГА избыточная секреция альдостерона и его действие на органы-мишени приводят к увеличению реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек, увеличению экскреции калия и ионов водорода. Развивается задержка жидкости, повышаются объем циркулирующей крови (ОЦК) и чувствительность к катехоламинам, что приводит к гипертензии. Увеличение почечного кровотока сопровождается снижением секреции и активности ренина плазмы (АРП). Гипокалиемия приводит к мышечной слабости, характерным признакам на ЭКГ. Гипокалиемическая нефропатия сопровождается снижением реабсорбции ионов водорода в дистальных канальцах, развитием полиурии и полидипсии. Гипокалиемический алкалоз приводит к увеличению связывания кальция белками крови, снижению содержания ионизированного кальция, что сопровождается парестезиями, судорогами, положительными симптомами Хвостека и Труссо [4, 5, 8, 12].

2. Патологические особенности клинических проявлений ПГА

АГ при ПГА является постоянным симптомом (75–98% случаев), однако описаны и нормотензивные варианты ПГА. Наиболее часто ПГА встречается среди молодых пациентов с гипертензией, резистентной к терапии (до 20% случаев). АГ может быть кризовой (50% случаев) или постоянной. Течение АГ различно: от умеренной и мягкой, поддающейся коррекции препаратами, до злокачественной, резистентной к гипотензивной терапии. В большинстве исследований, посвященных течению АГ при ПГА, не получено различий колебаний АД по сравнению с ЭГ. Однако Н. М. Чихладзе и соавт. (2001) отмечают повышенную вариабельность АД и изменение суточного ритма АД у 50% пациентов с ПГА [5, 19, 23, 26].

Второй, наиболее часто описываемый признак ПГА — гипокалиемия и связанная с ней слабость скелетной мускулатуры (мышечная слабость, утомляемость, мышечные судороги). Однако до 30–80% пациентов с ПГА имеют нормальный уровень калия. Поэтому, по современным представлениям, нормальные показатели электролитов не исключают наличия ПГА у пациента [5, 18, 19, 23].

Патологическую роль альдостерона в развитии изменений в ССС долгое время связывали с его влиянием на увеличение ОЦК и повышение АД, однако ряд исследований продемонстрировал прямое повреждающее действие альдостерона, независимое от его влияния на электролитный обмен. С. Villa и соавт. [7], а также ряд других авторов показали, что введение альдостерона совместно с высокосолевого диеты (для коррекции гипокалиемии) вызывает гипертензию, гипертрофию и фиброз сердечной мышцы. Назначение низких доз спиронолактона нивелировало альдостерон-индуцированную гипертрофию сердечной мышцы, а показатели АД при этом изменялись незначительно [32].

В отечественных и зарубежных работах продемонстрирована взаимосвязь уровня альдостерона и гипертрофии миокарда левого желудочка. В экспериментах на животных моделях показано, что альдостерон оказывает прямое стимулирующее влияние на кардиомиоциты, вызывает повышение продукции коллагена и фиброзные изменения в миокарде. Причем изменения в миокарде развиваются раньше, чем при эссенциальной АГ. Кроме того, при ПГА более выражено нарушение диастолической функции миокарда, что приводит к повышению конечного диастолического АД, дилатации левого предсердия и, в конечном счете, к сердечной недостаточности [5, 6, 8, 20, 31].

Другой механизм возникновения сердечно-сосудистых осложнений на фоне ПГА — развитие эндотелиальной дисфункции. Избыток альдостерона, длительная гипертензия приводят к изменению стенок сосудов: увеличивается отношение толщины меди к диаметру просвета сосудов, возрастает ригидность артерий. У пациентов с ПГА при инфузии ацетилхолина снижена эндотелийзависимая вазодилатация.

При раннем начале терапии ПГА блокаторами МКР (спиронолактон, эплеренон), своевременном удалении АПА отмечается уменьшение гипертрофических изменений миокарда, увеличивается степень вазодилатации, изменяется вариабельность сердечного ритма (снижается утреннее увеличение частоты сердечных сокращений), но диастолическая дисфункция миокарда может сохраняться, что, по-видимому, связано с развитием фиброза на фоне длительного избытка альдостерона в организме [43, 44].

Ряд экспериментальных работ подтверждает протективные кардиоваскулярные эффекты антагонистов альдостерона и у атеросклеротических животных моделей. L. Rajogopalan и соавт. [30] впервые показали, что эплеренон улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, уменьшает выработку свободных радикалов кислорода в сосудистой стенке и активность NADH-оксидазы у кроликов с гиперхолестеринемией (на фоне специфической диеты). В ряде других исследований на фоне введения эплеренона отмечалось снижение утолщения интимы, активности сосудистого воспаления, оксидативного стресса, уменьшение зон повреждения кардиомиоцитов и кардиального фиброза [29, 41, 42].

Гипертоническая нефропатия при ПГА имеет смешанный патогенез. Клинически дистрофия почечных канальцев (вследствие гипокалиемии и действия альдостерона) проявляется полиурией, полидипсией и никтурией, характерна также щелочная реакция мочи. Повышение уровня альдостерона сопровождается увеличением синтеза ингибитора-активатора плазминогена 1-го типа, избыток которого приводит к коагулопатии и появлению микротромбоза с последующим фиброзом почечных артериол. При изучении материалов интраоперационной биопсии почек патоморфологи отмечают развитие неспецифических изменений ткани почек, характерных для АГ (атеросклеротический нефросклероз), и специфических для ПГА (гипокалиемическая почка): межпочечное воспаление с иммунным компонентом и склероз интерстиция. Необратимые изменения почек при ПГА являются одной из причин сохранения АГ после удаления АПА [5, 8, 19]. G. Rossi и соавт. [33] изучали лабораторные показатели поражения почек при ПГА по сравнению с эссенциальной АГ. Уровень экскреции альбумина и частота микроальбуминурии были значительно выше среди пациентов с ПГА, чем среди больных с эссенциальной АГ, а показатели клубочковой фильтрации, экскреции креатинина не различались. По данным других авторов, среди пациентов с ПГА значительно чаще выявлялось снижение клубочковой фильтрации.

Гиперальдостеронизм также часто сочетается с нарушениями углеводного обмена. Повышение уровня альдостерона приводит к гипергликемии, нарушению толерантности к глюкозе (НТГ), снижению чувствительности рецепторов инсулина, в том числе и вследствие гипокалиемии. По статистике, нарушения углеводного обмена (НТГ и сахарный диабет (СД)) встречаются в 10–50% случаев при ПГА, показатели гликемии улучшаются после хирургического лечения при АПА. F. Fallo и соавт. [11] изучали распространенность метаболического синдрома среди пациентов с ПГА ($n = 85$) по сравне-

нию с больными эссенциальной АГ ($n = 381$). В исследовании итальянских ученых было показано, что уровень гликемии, распространенность метаболического синдрома и СД были выше в группе пациентов с ПГА. Среди компонентов метаболического синдрома преобладало повышение уровня триглицеридов, затем гипергликемия и, наконец, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности.

3. Диагностика ПГА

3.1. Лабораторная диагностика

При первичном обращении пациента с АГ важно выделять группу риска по ПГА. В нее входят больные (особенно молодого возраста) с АГ и гипокалиемией; пациенты с АГ, жалующиеся на мышечную слабость, парестезии, снижение функционального состояния почек, отмечающие случаи семейной АГ, а также АГ, рефрактерной к лечению.

Пациентам определяют альдостерон, АРП. Ограничения в интерпретации результатов связаны с тем, что определение АРП необходимо проводить в покое после ночного сна, забор крови осуществляют в специальную пробирку с антикоагулянтом, и материал сразу центрифугируют, а плазму замораживают и доставляют в лабораторию; все это осуществимо только при госпитализации пациента. Необходимо помнить, что в 30% случаев ПГА показатели альдостерона в покое могут не превышать нормативных значений, и ряд авторов рекомендуют проводить забор крови на альдостерон, АРП дважды: в покое и через 2 ч вертикального положения [1, 3, 4].

Отметим, что важно определить альдостерон и АРП на фоне отмены препаратов, влияющих на их

Влияние антигипертензивных препаратов на показатели альдостерона и ренина плазмы при ПГА

| Препараты | Содержание | | Эффект |
|---|---------------------|---------------------|----------------------|
| | ренина | альдостерона | |
| Диуретики | Повышают | Повышают | Ложноотрицательный |
| β -Адреноблокаторы | Понижают | Минимальный | Ложноположительный |
| Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов | Повышают | Минимальный | Ложноотрицательный |
| α -Метил допа | Понижает | Минимальный | Ложноположительный |
| Клонидин | Снижает | Минимальный | Ложноположительный |
| иАПФ | Повышают | Повышают | Ложноотрицательный |
| Верапамил | Минимальное влияние | Минимальное влияние | Отсутствует |
| α -Блокаторы | Не влияют | Не влияют | " |
| Гидралазин | Минимальное влияние | Минимальное влияние | " |
| Блокаторы рецепторов ангиотензина | Повышают | Неизвестно | Возможно, как у иАПФ |
| Ацетилсалициловая кислота | Понижает | — | — |
| Индометацин | Понижает | — | — |
| Лакрица | Понижает | — | — |
| Резерпин | Понижает | — | — |

уровень (см. таблицу). Минимальные сроки отмены препаратов перед исследованием — 2 нед, спиронолактон пациенты не должны принимать 3 мес, а β -адреноблокаторы — 6 нед. На фоне отмены препаратов коррекцию АД можно проводить α -адреноблокаторами, верапамилом. При гипокалиемии надо сначала восполнить дефицит калия, на фоне которого синтез альдостерона снижается, а после этого повторно определить уровень гормона [24, 31, 37].

Необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний у пациентов, проходящих обследование по поводу ПГА. Повышение АРП доказано у пациентов со стенозом почечной артерии, паренхиматозными поражениями почек, сопровождающимися АГ, при ренине, феохромоцитоме, отеках состояниях (цирроз, гепатит, нефропатия, сердечная недостаточность), гипокалиемических состояниях (синдром Бартера, нефропатия с потерей натрия или калия, алиментарные нарушения, протекающие с потерей электролитов). Понижение АРП наблюдается при эссенциальной низкорениновой АГ, синдроме Лидлла, у пациентов с одной почкой.

Помимо абсолютных значений альдостерона АРП, в настоящее время учитывается соотношение альдостерон/АРП [21, 22, 27]. В 1976 г. P. Dunn, E. Espiner впервые предложили рассчитывать соотношение альдостерон/АРП для скрининга на ПГА. Поскольку ПГА характеризуется повышением уровня альдостерона и снижением АРП, то резонно ожидать, что соотношение альдостерон/АРП у больных с ПГА будет выше, чем у пациентов с эссенциальной АГ. В 1981 г. K. Hiramoto [17] вновь предложил использовать этот показатель, как скрининг-тест на ПГА. Однако ряд исследователей относятся критично к возможностям диагностики ПГА, основываясь только на этом тесте, так как в ряде ситуаций возможен ложноположительный результат, например при низкорениновой АГ [15, 35, 39]. Для определения соотношения альдостерон/АРП предлагается производить забор крови на альдостерон и АРП у пациента утром натощак после 2 ч пребывания в вертикальном положении [1, 3, 4]. Но, как справедливо замечают в своей статье S. Tiu, C. Choi [39], нет четкого стандарта проведения этого исследования и оценки уровня соотношения альдостерон/АРП для диагностики ПГА: в части работ забор крови проводили после 30-минутного пребывания пациента в горизонтальном положении, в других — после 15-минутного пребывания в положении сидя, в третьих — после 2 ч пребывания в вертикальном положении. Различие в методиках определяет разброс пороговых значений соотношения альдостерон/АРП (от 7,2 до 100,1 нг/дл/нг/мл/ч), которые разные авторы принимали как значимые для диагностики ПГА.

Для расчета соотношения альдостерон/АРП важно учитывать единицы измерения. Для перевода альдостерона из нг/дл в СИ-единицы (в пмоль/л) показатели в нг/дл умножают на 27,74, а для перевода показателей АРП из нг/мл/ч в нг/л/с показатели умножают на 0,2778. Если альдостерон определяется в пмоль/л, а АРП в нг/мл/ч, расчетный показатель альдостерон/АРП делят на 27,74. При измерении альдостерона в пг/мл, АРП в нг/мл/ч

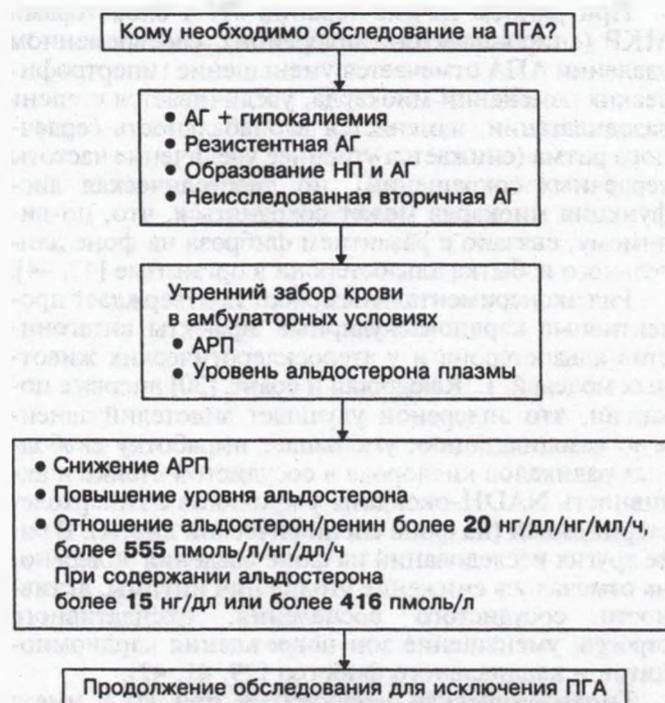


Рис. 3. Алгоритм обследования пациентов с артериальной гипертонией для исключения ПГА [43].

Авторы предлагают у пациентов с подозрением на ПГА амбулаторно (предпочтительно в 8 ч утра) проводить забор крови на скрининговое определение альдостерона и АРП и рассчитать отношение альдостерон/АРП. Тест предлагается проводить без отмены гипотензивных препаратов (кроме спиронолактона) и маршевой пробы.

расчетный показатель альдостерон/АРП умножают на 0,1 [31]. Считается, что соотношение альдостерон/АРП более 30 (или от 20 до 50) для нг/дл/нг/мл/ч, более или 555 для пмоль/л/нг/дл/ч требует проведения дальнейших дифференциально-диагностических тестов для исключения ПГА [1, 4, 13, 21, 22, 43].

Поскольку забор крови на определение АРП должен проводиться по стандарту строго в покое, ряд авторов предлагает определять концентрацию ренина плазмы и рассчитывать соотношение альдостерон/ренин. Показатели ренина не зависят от уровня ангиотензиногена, изменения положения тела и др. N. Unget и соавт. [40] приводят данные собственного исследования, согласно которым пациентам с соотношением альдостерон/ренин более 62 нг/л/нг/л и уровнем альдостерона выше 200 нг/л должны проводить дальнейшие тесты для исключения ПГА.

Учитывая сложность и высокую стоимость стационарного обследования всех пациентов с АГ для исключения ПГА, W. Yong [43], например, предлагает следующий алгоритм скрининга больных на поликлиническом этапе (рис. 3). По мнению автора, задачей амбулаторного звена является выделение группы пациентов с комбинацией следующих данных для дальнейшего стационарного обследования: уровень альдостерона выше 400 пмоль/л или более 15 нг/дл, низкая АРП, отношение альдостерон/АРП более 20 нг/дл/нг/мл/ч и более 555 пмоль/л/нг/дл/ч. В статье B. Rainer [31] даны рекомендации проводить дальнейшее обследование для исключения ПГА, если в ходе амбулаторного скрининга соотношение альдостерон/АРП соста-

вило более 900 пмоль/л/нг/дл/ч, а уровень альдостерона при этом был выше 650 пмоль/л (без отмены гипотензивных препаратов).

Кроме исследования альдостерона, АРП и их отношения, определяют стероиды мочи и плазмы крови (18-гидроксикортикостерон, метаболиты кортизола: 18-оксокортизол и 18-гидроксикортизол), суточную экскрецию альдостерона и метаболиты альдостерона (тетрагидроальдостерона) в моче, однако эти методики пока не применяются в России [1, 3, 4, 6, 10].

Межзологическая дифференциальная диагностика ПГА важна, так как определяет различные подходы к лечению этого заболевания. Лечение АПА оперативное, тогда как ИГА требует пожизненной консервативной терапии.

На первом этапе важно провести дифференциально-диагностические тесты между ПГА и эссенциальной низкорениновой АГ. Для этого осуществляют тесты с каптоприлом, изотоническим раствором NaCl, с фуросемидом, с 9-альфа фторкортизолом (кортинефф, флоринеф) [1, 4, 5, 9, 43]. Дифференциальную диагностику ИГА и АПА проводят по результатам маршевой пробы. В ходе маршевой пробы при АПА уровень альдостерона либо не изменяется или снижается, секреция ренина подавлена. Однако в 25% случаев происходит увеличение концентрации альдостерона. Эти заболевания были названы ангиотензинчувствительными формами АПА. При односторонней гиперплазии надпочечников реакция на маршевую пробу может быть, как при АПА: уровень альдостерона при ортостатической нагрузке не изменяется или снижается [1, 4, 5, 19, 31, 37, 43]. Для диагностики ГПГА проводят тест с дексаметазоном [1, 3, 4, 10, 25].

Скрининг на ГПГА рекомендуется пациентам с АГ в следующих случаях:

- при подтверждении диагноза ПГА без обнаружения альдостеронпродуцирующего образования;
- у молодых пациентов (особенно у детей) с низкой АРП;
- если у кровных родственников были инсульты вследствие гипертензии, особенно в возрасте до 30 лет;
- при наличии рефрактерной АГ (АГ 3-го класса, в лечении которой требуется применение диуретиков);
- если в семье уже есть родственники с диагнозом ГПГА.

Диагностика

Тест с дексаметазоном. Прием дексаметазона в дозе 0,5 мг каждые 6 ч в течение 2 дней нормализует уровень альдостерона (< 4 нг/дл в 8 ч утра на 3-и сутки).

Генетическое исследование. Выявление гена-химеры (возможно обращение в международный реестр больных с ГПГА, <http://www.brighamandwomens.org/gra>).

Суточный анализ мочи на 18-гидроксикортизол и 18-оксикортизол. Методика доступна в специализированных центрах. Увеличение показателей в 2 раза выше нормы или уровня 18-гидроксикортизола более 10 нмоль/л подтверждает диагноз.

Лечение

Глюкокортикоиды. Дексаметазон 0,125–0,25 мг/сут; преднизолон 2,5–5 мг/сут; доза ГКС — необходимая для нормализации АД.

Антагонисты МКР: эплеренон, спиронолактон.

Блокаторы натриевых каналов эпителия: амилорид, триамтерен.

Другие антигипертензивные средства. α -Адреноблокаторы или ингибиторы АПФ, как правило, малоэффективны из-за стойкого подавления при ГПГА ренин-ангиотензиновой системы. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов могут использоваться в дополнение к диуретикам.

3.2. Топическая диагностика при ПГА

Топическая диагностика при ПГА включает проведение ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), селективную ангиографию надпочечников. УЗИ надпочечников является высокочувствительным методом. Объемные образования выявляются в 86% случаев, в 76% — гиперплазия надпочечников. Чувствительность КТ при диагностике образований в надпочечниках составляет 70–80%. Новейшие методы КТ (спиральная, мультиспиральная КТ с трехмерной реконструкцией) все чаще используются в медицинской практике. Как правило, на КТ можно выявить АПА размером более 1 см в диаметре, хотя есть работы, в которых размеры диагностированных при КТ АПА составили 6 мм в диаметре [16, 28]. КТ и МРТ взаимно дополняют друг друга [6, 19]. Применение МРТ с контрастированием, как правило, показано для оценки распространенности злокачественного процесса. Как дополнительный метод визуализации надпочечников используют томографию с селенхолестерином, йодхолестерином [36].

"Золотым стандартом" дифференциальной диагностики ПГА остается селективный забор крови (СЗК) из центральных вен надпочечников и нижней полой вены с определением концентрации альдостерона и кортизола для выявления одно- или двусторонней гиперсекреции альдостерона (чувствительность метода достигает 90–93%). В ряде центров эта процедура является обязательной для пациентов, проходящих диагностику по поводу ПГА, и по ее результатам определяются показания к оперативному лечению. Одна из проблем в диагностике ПГА — выявление односторонней альдостеронпродуцирующей микроаденомы надпочечника, которая также подлежит хирургическому лечению. Эти изменения в надпочечнике нельзя выявить визуализирующими методами и фармакологическими пробами, а диагноз можно поставить только после проведения СЗК [28]. Критерием попадания в вены надпочечника является минимум двукратное повышение уровня кортизола по сравнению с его содержанием в нижней полой вене. Считается, что 10-кратное повышение уровня альдостерона характерно для одностороннего процесса. Так же предлагается рассчитывать соотношение альдостерон/кортизол для каждой пробы. На стороне АПА оно гораздо выше (минимум в 4–10 раз),

чем в крови, оттекающей от непораженного НП. 3-кратное увеличение соотношения альдостерон/кортизол с одной стороны не исключает диагноза АПА. Также для АПА характерно не только повышение соотношения альдостерон/кортизол на стороне опухоли, но и его снижение на противоположной стороне по отношению к показателям в нижней полой вене. Одна из модификаций теста — АКТГ-стимулированный СЗК из вен надпочечников (АКТГ-СЗК): позволяет точнее определить, в каком из надпочечников существует гиперсекреция альдостерона. Забор крови из вен надпочечников осуществляется до внутривенного введения 250 мг АКТГ (в локтевую вену) и через 30 мин после него. Считается, что катетеризация вен надпочечников проведена правильно, если уровень кортизола в вене надпочечников более 40 мкг/дл до введения АКТГ и более 200 мкг/дл через 30 мин после него. Гиперсекреция альдостерона диагностировалась, если его уровень в крови вен надпочечников был выше 250 нг/дл до введения АКТГ и более 1400 нг/дл через 30 мин после него [1, 4, 6, 16, 28]. Процедура СЗК из вен надпочечников довольно сложна технически: из-за малого размера правой надпочечниковой вены, ее успешная катетеризация зависит от квалификации специалиста. К осложнениям после проведения исследования относят внутринадпочечниковые гематомы, инфаркт надпочечника, тромбоз и перфорацию вен надпочечника.

4. Лечение ПГА

Лечение АПА или односторонней гиперплазии надпочечника хирургическое. Односторонняя адреналэктомия приводит к нормализации АД в 70—80% случаев и улучшает эффект гипотензивных препаратов после достижения нормокалиемии. Сохранение АГ после хирургического лечения наблюдается при длительном существовании гиперальдостеронизма, развитии необратимых сосудистых осложнений и поражения почек на его фоне. Также не исключается наличие сопутствующей эссенциальной АГ или симптоматической АГ другой этиологии, особенно у пожилых пациентов. Говоря о прогнозе течения АГ после хирургического лечения, необходимо учитывать патоморфологические данные. Есть наблюдения, что гипертензия сохраняется чаще при светлоклеточных аденомах, чем при смешанно- или темноклеточных, при выявлении трансформации окружающей аденому ткани надпочечника (гиперплазия, макронодулярное строение; считается, что их развитие связано с вторичными изменениями надпочечника на фоне длительной гипертензии или с существованием ИГА) [3, 5, 18, 19, 43, 44]. Перед проведением оперативного лечения всем пациентам необходимо проводить коррекцию АГ и уровня калия крови. Препаратами выбора являются антагонисты альдостерона — спиронолактон, но в ряде случаев требуется комбинированная терапия. Лапароскопическая адреналэктомия — метод выбора при хирургическом лечении доброкачественной АПА. Ее использование позволяет удалить образование надпочечника с минимальной травматизацией окружаю-

щих тканей, сокращает время реабилитации после оперативного вмешательства, срок пребывания пациента в стационаре и период его нетрудоспособности. Допускается использование транс- и ретроперитонеального доступа [5, 18, 19, 34, 43, 44]. Из альтернативных методик изучается эффективность трансартериального введения спирта в надпочечник с аденомой. После оперативного лечения проводят контрольное определение содержания альдостерона в крови или в моче. В течение нескольких недель после операции рекомендуется диета с избытком соли, для предотвращения гиперкалиемии на фоне послеоперационного гипопальдостеронизма (вследствие хронического подавления системы ренин—ангиотензин).

Нормализация показателей АД происходит, как правило, в течение 1—3 мес после операции. При предполагаемой злокачественной природе заболевания показана лапаротомия. Если заболевание диагностировано на I или II стадии, радикальное иссечение опухоли и всех региональных метастазов повышает выживаемость пациентов. Необходим свободный доступ к надпочечнику (расширенный разрез в подреберье или торакоабдоминальный доступ). Однако после лечения пациенты требуют длительного динамического наблюдения. В случае невозможности проведения оперативного вмешательства при АПА (тяжелое соматическое состояние больного) проводят консервативную терапию блокаторами рецепторов альдостерона (спиронолактоном).

При ИГА показано консервативное лечение. По данным исследований последних лет, хирургическое удаление одного из гиперплазированных надпочечников не приводит к исчезновению АГ (эффект достигается в 15—18% случаев; как правило, требуется комбинированная терапия АГ). Однако, если по результатам СЗК из вен надпочечника доказана гиперпродукция альдостерона в одном из гиперплазированных надпочечников, таким пациентам рекомендуют хирургическое лечение. Обычно после исследования послеоперационного материала обнаруживается микроаденома надпочечника. Двусторонняя адреналэктомия при ИГА не показана, так как приводит к тяжелой инвалидизации пациентов, требуя пожизненной заместительной терапии надпочечниковой недостаточности [4—6, 19, 28, 43].

Консервативное лечение при ИГА вот уже 30 лет проводят препаратами спиронолактона (верошпирон в дозах от 50—100 до 400 мг/сут, средняя доза 150—200 мг) или амилорида (5—30 мг/сут) и триамтерена (до 300 мг/сут). Спинолактон относится к калийсберегающим диуретикам, однако механизм его действия при ПГА связан с блокирующим действием на МКР. Благодаря блокаде МКР, расположенных на эндотелиоцитах сосудов и кардиомиоцитах, препарат препятствует развитию альдостерон-индуцированного фиброза миокарда.

Однако спиронолактон часто дает побочные эффекты, связанные в первую очередь с действием на другие виды стероидных рецепторов, прежде всего андрогенов и прогестерона: болезненная гинекомастия (в 10% случаев), снижение либидо у муж-

чин, вагинальные кровотечения у женщин, ulcerогенное действие.

Перспективным является использование при ПГА нового селективного ингибитора МКР — эплеренона, который разрешен к применению для лечения АГ с 2003 г. 9,11-Эпоксидная группа в эплереноне обуславливает его низкое сродство к рецепторам прогестерона и андрогенов по сравнению со спиронолактоном. В мире уже накоплен опыт лечения эссенциальной гипертензии эплереноном (монотерапия или в сочетании с иАПФ). Препарат хорошо переносится. Однако на сегодняшний день нет данных об эффективности лечения эплереноном пациентов с ПГА по сравнению со спиронолактоном, хотя ожидается, что он может дать хорошие результаты с минимумом побочных эффектов. Обычная доза (для лечения АГ) 50 мг 1 или 2 раза в сутки, максимальная — 200 мг/сут [2, 3, 5, 19, 29, 41, 44].

Если монотерапия спиронолактоном неэффективна, для коррекции АГ при ИГА или подготовке к оперативному лечению пациентов с АПА требуется назначение гипотензивных препаратов других групп. На фоне комбинированной терапии дозу спиронолактона снижают, что минимизирует побочные эффекты. Используют комбинации с антагонистами кальция (нифедипин, амлодипин): снижение поступления кальция в клетки блокирует стимулирующее действие АТII на синтез альдостерона. В ряде случаев назначают комбинацию с иАПФ. Поскольку при ИГА, в отличие от АПА, сохраняется чувствительность к АТII, даже при низкой активности ренин-ангиотензиновой системы, учитывая большую плотность рецепторов АТII в ткани надпочечников, назначение иАПФ считается оправданным. У пациентов с ГПГА гипотензивный эффект достигается пожизненным назначением физиологических доз ГКС. Лечение проводят минимально эффективными дозами преднизолона (2,5—5 мг/сут), дексаметазона (0,125—0,25 мг/сут) или гидрокортизона (8—10 мг гидрокортизона на 1 м² площади поверхности тела в день). У детей гидрокортизон — препарат выбора для профилактики задержки роста. Цель терапии — нормализация АД, показателей калия, при этом показатели 18-оксикортизола, альдостерона или ренина не обязательно держать в пределах нормы, чтобы не вызвать развитие медикаментозного синдрома Кушинга. В лечении ГПГА применяют амилорид, триамтерен. Комбинировать препараты этих групп между собой не рекомендуется из-за возможности развития гиперкалиемии [4, 10].

В заключение хотелось бы отметить, что проблема ПГА связана прежде всего с трудностями междисциплинарной диагностики. Достижение консенсуса в оптимальной тактике диагностики и ведения пациентов с ПГА, применении различных методов лечения и диспансерного наблюдения при разных формах ПГА позволяет избежать ненужных оперативных вмешательств у пациентов и предотвращает развитие осложнений заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиника и диагностика эндокринных нарушений: Учебно-метод. пособие / Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Пронин В. С. и др. — М., 2005. — С. 112—128.
2. Минушкина Л. О., Затеицкова А. А. // Кардиология. — 2000. — № 9. — С. 23—27.
3. Мухин Н. А., Кутырина С. В., Моисеев С. В. и др. // Клинические разборы. Внутренние болезни. — М., 2003. — С. 159—178.
4. Павленко А. К., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. // Пробл. эндокринол. — 2001. — № 2. — С. 15—25.
5. Подзолков В. И., Родионов А. В. // Артериальная гипертензия. — 2004. — Т. 10, № 2. — С. 1—11.
6. Bornstein S. R., Stratakis C. A. et al. // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 130. — P. 759—771.
7. Brilla C. G. et al. // Circ. Res. — 1990. — Vol. 67. — P. 1355—1364.
8. Brown N. J. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2005. — Vol. 14. — P. 235—241.
9. Castro O. L. et al. // Hypertension. — 2002. — Vol. 39. — P. 935—938.
10. Dluhy R. G., Lifton R. P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 4341—4344.
11. Fallo F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 454—459.
12. Fardella C. E., Mosso L., Gomez-Sanchez C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1863—1867.
13. Fogari R., Preti P. et al. // Hypertens. Res. — 2007. — Vol. 30. — P. 111—117.
14. Gordon R. D. et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1994. — Vol. 21. — P. 315—318.
15. Hamlet S. M. et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1985. — Vol. 12. — P. 249—252.
16. Harper R. et al. // Quart. J. Med. — 1999. — Vol. 92. — P. 643—650.
17. Hiramatsu K. et al. // Arch. Intern. Med. — 1981. — Vol. 141. — P. 1589—1593.
18. Kaplan N. M. // J. Hypertens. — 2004. — Vol. 22. — P. 863—869.
19. Mattsson C., Young W. F. Jr. // Nat. Clin. Pract. Nephrol. — 2006. — Vol. 2, N 4. — P. 198—208.
20. Milliez P. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 45. — P. 1243—1248.
21. Montori V. M. et al. // Mayo Clin. Proc. — 2001. — Vol. 76. — P. 877—882.
22. Montori V. M., Young W. F. Jr. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2002. — Vol. 31. — P. 619—632.
23. Mosso L., Carvajal C. et al. // Hypertension. — 2003. — Vol. 42. — N 8. — P. 161—165.
24. Mulatero P. et al. // Hypertension. — 2002. — Vol. 40. — P. 897—902.
25. Mulatero P. et al. // J. Hypertens. — 2004. — Vol. 22. — P. 663—670.
26. Nishka T., Saito J. // Hypertens. Res. — 2007. — Vol. 30. — P. 103—104.
27. Oliveri O. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 9. — P. 4221—4226.
28. Omura M. et al. // Hypertens. Res. — 2006. — Vol. 29. — P. 883—889.
29. Pitt B. et al. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 1309—1321.
30. Rajagopalan H. et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 2212—2216.
31. Rayner B. // Cardiovasc. J. South Afr. — 2002. — Vol. 13. — P. 166—170.
32. Rocha R. et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2002. — Vol. 283. — P. 1802—1810.
33. Rossi G. P., Bernini G. et al. // Hypertension. — 2006. — Vol. 48. — P. 232—238.
34. Rossi H. et al. // Am. Surg. — 2002. — Vol. 68. — P. 253—256.
35. Schwartz G. L., Turner S. T. // Clin. Chem. — 2005. — Vol. 51. — P. 386—394.
36. Seccia T. M. et al. // Endocr. Relat. Cancer. — 2005. — Vol. 12. — P. 149—159.
37. Seiler L. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 329—337.
38. Takeda Y. et al. // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19. — P. 635—639.

39. Tiu S. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 72—78.
 40. Unger N., Pitt C. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 517—523.
 41. Weinberger M. H. et al. // Am. J. Hypertens. — 2002. — Vol. 15. — P. 709—716.

42. Yoshimoto T., Hirata Y. // Endocr. J. — 2007. — Vol. 4. — P. 1—16.
 43. Young W. F. Jr. // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144. — P. 2208—2213.
 44. Young W. F. Jr. // Growth Horm. IGF Res. — 2003. — Vol. 13. — Suppl. A. — P. 102—108.

Поступила 28.12.07

Пресс-релиз

ADVANCE

КРУПНЕЙШЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ОБЛАСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ДОКАЗАВШЕЕ РОЛЬ ИНТЕНСИВНОГО КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСНОВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТА

Результаты исследования ADVANCE выходят за пределы известных данных

Сан-Франциско, США, 6 июня 2008

Новые результаты исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease PreterAx and Diamicon MR Controlled Evaluation) — крупнейшего в области сахарного диабета, представленные на конференции Американской ассоциации диабета (ADA — American Diabetes Association) и опубликованные в журнале "New England Journal of Medicine", показывают, что стратегия интенсивного лечения способна принести пользу миллионам пациентов с диабетом во всем мире. Интенсивный контроль гликемии (уровня глюкозы крови), основанный на применении гликлазида с модифицированным высвобождением (диабетона МВ 30 мг) и, при необходимости, других препаратов, защищает пациентов от развития серьезных диабетических осложнений. В частности, интенсивный режим лечения позволяет снизить риск развития нефропатии практически на 20%.

Сахарный диабет 2-го типа является одной из основных угроз здоровью населения во всем мире. В глобальном масштабе число пациентов с сахарным диабетом 2-го типа составляет около 250 млн, причем, согласно прогнозам, к 2025 г. эта цифра возрастет до 380 млн человек.

Руководитель исследования ADVANCE, проф. Стивен Мак-Махон (Stephen MacMahon), являющийся генеральным директором Института международного здоровья в Австралии (George Institute for International Health), заявил: "Мир стоит перед лицом глобальной эпидемии диабета. Результаты исследования ADVANCE выходят за пределы известных данных, поскольку теперь у нас есть свидетельства того, что снижение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в сыворотке крови (одного из маркеров эффективности контроля гликемии) до 6,5% является безопасным и эффективным подходом к уменьшению риска развития серьез-

ных осложнений диабета, в частности нефропатии — одного из наиболее опасных и инвалидизирующих последствий диабета, от которого умирает каждый пятый пациент с сахарным диабетом 2-го типа".

"Гипогликемия (чрезмерно низкий уровень глюкозы крови) редко наблюдалась в исследовании ADVANCE, хотя предполагалось, что она будет весьма частой среди пациентов, получающих интенсивное лечение", — отметила директор исследования доктор Анушка Патель (Anushka Patel) из Института Джорджа. — "Эти наблюдения укрепляют нашу уверенность в том, что интенсивное снижение уровня глюкозы крови при диабете является безопасным и должно занимать значимое место в профилактике серьезных осложнений".

"Кроме того, в отличие от недавно приостановленного исследования ACCORD, в исследовании ADVANCE не получено доказательств сколько-нибудь выраженного повышения риска смерти среди пациентов, получающих интенсивное лечение".

Исследование ADVANCE было задумано и спроектировано практическими врачами из Института международного здоровья Джорджа и включало группу независимых медицинских исследователей из 20 стран. В нем приняли участие 11 140 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, которые получали лечение и наблюдались на протяжении 5 лет. Целью исследования было снижение уровня HbA_{1c} до 6,5% или ниже. Интенсивное лечение включало применение у всех пациентов препарата сульфонилмочевины — гликлазида с модифицированным высвобождением (диабетона МВ 30 мг), а также, при необходимости, других препаратов для достижения указанного целевого уровня HbA_{1c}.

Основные результаты исследования ADVANCE демонстрируют, что интенсивная сахароснижающая терапия:

- позволяет безопасно контролировать концентрацию глюкозы крови с достижением среднего уровня HbA_{1c} 6,5% и менее;

- достоверно снижает общий риск серьезных диабетических осложнений на 10%, риск нефропатии — на 21% и протеинурии — на 30% (протеинурия является одним из наиболее надежных маркеров высокого сердечно-сосудистого риска);

- проявляется благоприятной тенденцией к снижению риска сердечно-сосудистой смерти (12%).

"На сегодняшний день совершенно ясно, что профилактика основных сосудистых осложнений диабета требует многофакторного подхода, предполагающего коррекцию всех модифицируемых факторов риска, в рамках которого интенсивный контроль глюкозы крови играет важнейшую роль, особенно в отношении профилактики почечных осложнений", — сказал в заключение проф. Джон Чалмерс (John Chalmers), председатель оргкомитета исследования.

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ" В 2008 г.

Клиническая эндокринология

- Аметов А. С., Доскина Е. В., Мащенко Е. А. Оценка эффективности бивалоса в лечении постменопаузального остеопороза при сахарном диабете 2-го типа 6, 8—12
- Антонова К. В., Недосугова Л. В., Балаболкин М. И., Ланкин В. З., Тихазе А. К., Коновалова Г. Г. Антиоксидантные эффекты пробукола в комплексной терапии сахарного диабета 2-го типа 4, 7—11
- Бондарева Е. Ю., Шапкина Л. А., Мухоморова А. Г., Морозова А. М. Нарушения менструального цикла в сочетании с инсулинорезистентностью у девушек-подростков 5, 7—11
- Гончаров Н. П., Кацяя Г. В., Марова Е. И., Колесникова Г. С., Арапова С. Д., Рожинская Л. Я. Использование ультразвукового метода определения биологически активного свободного кортизола в слюне для оценки глюкокортикоидной функции коры надпочечников 3, 27—35
- Гончаров Н. П., Кацяя Г. В., Добрачева А. Д., Мальшева Н. М. Андрогенный дефицит и проблемы его диагностики современными неизотопными методами определения тестостерона 5, 30—39
- Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. Параметры надпочечникового стероидогенеза у женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением 6, 21—25
- Гринева Е. Н., Дора С. В., Малахова Т. В., Малахова З. Л. Влияние амиодарона на структуру и функцию щитовидной железы 3, 17—21
- Гринева Е. Н., Малахова Т. В., Цой У. А. Диагностика и лечение кистозно-измененных узлов щитовидной железы 6, 12—16
- Губина Е. В., Шипилов А. А. Феномен макропролактинемии 1, 20—23
- Дзеранова Л. К., Гончаров Н. П., Добрачева А. Д., Колесникова Г. С., Гиниятуллина Е. Н., Мальшева Н. М., Дедов И. И. Клинико-диагностические аспекты макропролактинемии 1, 24—28
- Древаль А. В., Старостина Е. Г., Мисникова И. В., Редькин Ю. А., Древаль О. А. Корреляция между показателями непрерывного исследования гликемии и данными самоконтроля 1, 9—12
- Древаль А. В., Покрамович Ю. Г., Нечаева О. А., Камынина Т. С. Московский областной регистр больных акромегалией 4, 27—31
- Древаль 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 5, 3—7
- Древаль А. В., Мисникова И. В., Барсуков И. А. Восемь моделей скрининга на нарушения углеводного обмена 6, 3—8
- Дурыгина Е. М., Стронгин Л. Г., Некрасова Т. А. Гемодинамика при сочетании артериальной гипертензии с субклиническим гипотиреозом 1, 13—16
- Измозжерова Н. В., Попов А. А., Тагилцева Н. В., Козулина Е. В., Гаврилова Е. И., Фоминых М. И., Санникова О. Ю. Сравнительная оценка критериев метаболического синдрома у женщин в климактерическом периоде 3, 11—14
- Ильичева Е. А., Воронкова Е. В., Махутов В. Н. Хирургическое лечение доброкачественных заболеваний щитовидной железы в эндемическом районе 2, 46—49
- Кияев А. В., Сумин М. Н., Савельев Л. Н. Выбор метода лечения болезни Грейвса у детей 1, 29—36

- Кияев А. В., Савельев Л. И., Герасимова Л. Ю., Королева Н. П., Боярский С. Н., Цвиренко С. В. Референтные значения тиреотропного гормона и распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы у подростков в регионе легкого йодного дефицита 4, 14—17
- Кияев А. В., Елисеева Н. А., Королева Н. П. Диагностическая точность тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы под ультразвуковым контролем и морфологическая структура узловатого зоба у детей и подростков 5, 16—20
- Козловене Д., Казанавичюс Г., Круминис В. Концентрации тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата и индекса свободных андрогенов крови у женщин с гирсутизмом 2, 42—46
- Лапшина А. М., Марова Е. И., Абросимов А. Ю., Аблицов Ю. А., Арапова С. Д., Рожинская Л. Я., Кузнецов Н. С. Клинико-морфологическая характеристика опухолей у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом 6, 21—26
- Мазеркина Н. А., Горельшев С. К., Меликян А. Г., Желудкова О. Г., Щербенко О. И., Озеров С. С., Тенедиева В. Д., Трубина И. Е., Стрелкова Н. А., Бородин И. Д. Эндокринные нарушения у детей с медуллярной опухолью после комбинированного и комплексного лечения 2, 35—42
- Маклакова Т. П., Аппельганс Т. В., Зорина В. Н., Бойко О. Н., Колбаско А. В. Метаболизм железа при диффузном зобе у коренных жителей Горного Алтая 1, 36—40
- Марова Е. И., Манченко О. В., Воронцов А. В., Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. Опыт радиохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко—Кушинга без выявленной аденомы гипофиза 3, 21—27
- 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 абергини и бромкриптин у больных с синдромом гиперпролактинемии 5, 20—25
- Меликян М. А., Рубцов П. М., Тюльпакоев А. Н. Врожденная дисфункция коры надпочечников, обусловленная дефицитом 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы: молекулярно-генетическая диагностика и клинические проявления у двух разнополых сибсов 5, 25—29
- 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 5, 12—16
- Провоторов В. М., Глуховский М. Л. О феномене дискретного атриовентрикулярного проведения у пациентов с метаболическим синдромом 4, 12—14
- Рожинская Л. Я., Арапова С. Д., Дзеранова Л. К., Молитвослова Н. Н., Марова Е. И., Шишкина А. А., Сазонова Н. И., Чернова Т. О., Ильин А. В., Беневоленская Л. И., Никитинская О. А., Короткова Т. А., Торопцова Н. В., Смирнов А. В., Демин Н. В., Родионова С. С., Буклемешев Ю. В., Шумский А. А. Влияние стронция ранелата (бивалоса) на минеральную плотность кости, костные маркеры и качество жизни при лечении постменопаузального остеопороза 4, 31—37
- Светлова Г. Н., Кураева Т. Л., Ходжамирзан Н. Л., Петеркова В. А. Эффективность и безопасность новой схемы терапии диабетической периферической сенсомоторной полинейропатии у детей и подростков 1, 3—9

- Северская Н. В., Ильин А. А., Чеботарева И. В., Исаев П. А., Румянцев П. О., Медведев В. С.* Оксифильно-клеточные опухоли щитовидной железы 4, 21—27
- Соколов Е. И., Демидов Ю. И., Дудаев В. А.* Особенности утилизации основных метаболических субстратов в условиях аэробной нагрузки у больных сахарным диабетом 1-го типа 4, 3—7
- Суплотова Л. А., Туровина Е. Ф., Шаруха Г. В., Крестина Л. Н., Сметанина С. А., Михальчук В. В.* Система мониторинга йододефицитных состояний в Западно-Сибирском регионе 3, 14—17
- Ушкалова Е. А.* Комментарии к результатам исследования ADOPT 3, 7—11
- Хазиев В. В., Штандель С. А., Караченцев Ю. И.* Распространенность рака щитовидной железы и факторы, влияющие на ее динамику 4, 18—21
- Храмова Е. Б., Суплотова Л. А., Фомина С. В., Прокофьев С. А., Южакова Н. Ю.* Клинико-гормональная и молекулярно-генетическая диагностика неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы у женщин репродуктивного возраста 1, 16—20
- Шишкова В. Н.* Диабетон МВ в лечении сахарного диабета 2-го типа 3, 3—7
- Клинические рекомендации**
- Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы. Клинические рекомендации согласительной комиссии 5, 39—43
- В помощь практическому врачу**
- Петунина Н. А.* Особенности диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы у пожилых пациентов 3, 36—42
- Заметки из практики**
- Абросимов А. Ю., Ильин А. А.* Редкий случай папиллярного рака щитовидной железы у пациента с дисгормональным зубом 3, 46—47
- Бухман А. И., Арапова С. Д., Агламазян Н. Л.* Лечение трофических изменений кожи при синдроме эндогенного гиперкортицизма с помощью рентгенотерапии 3, 44—45
- Древаль А. В., Старостина Е. Г., Камынина Т. С., Ковалева Ю. А.* Психондокринные аспекты диуретик-индуцированных отеков 3, 42—44
- Стронгин Л. Г., Загайнов В. Е., Корнева К. Г., Ежова Е. А., Березова Л. Е., Хазов М. В., Никитина М. Е., Орлинская Н. Ю., Шебашева Ю. В., Кушникова Н. Н.* Тяжелый гиперпаратиреоз. Трудности диагностики (описание случая) 6, 26—28
- Султанова Л. М., Криницкая Н. В., Исхакова Ю. В., Печерица О. Г.* Эффективность и безопасность аналога инсулина "Детемир" (левемир). Клиническое наблюдение 4, 38—39

Экспериментальная эндокринология

- Волчегорский И. А., Рассохина Л. М., Мирошниченко И. Ю.* Антиоксиданты при экспериментальном сахарном диабете 5, 43—49
- Клебановас Ю., Лашас Л., Лашене Д., Бараускас В.* Влияние гормона роста человека на состояние коллагена в области повреждения кожи крыс 6, 28—32
- Попов С. С., Пашков А. Н., Попова Т. Н., Золотев В. И., Рахманова Т. И., Семенихина А. В.* Активность глутатионовой антиоксидантной системы при гипертиреозе и при действии мелатонина 3, 47—50

Письма главному редактору

- Гончаров Н. П.* Скрининг новорожденных на выявление врожденной дисфункции коры надпочечников (Аналитическая справка. Обоснование необходимости включения в программу скрининга метода тандем-масс-спектрометрии) 2, 49—50

Дискуссия

- Мкртумян А. М.* Препараты сульфонилмочевины и консенсус ADA/EASD: все ли учтено? 2, 51—55
- Фадеев В. В.* Верхний референсный уровень ТТГ — достаточно ли аргументов для его изменения? 1, 46—50

Обзоры

- Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремская В. М.* Возможна ли патогенетическая терапия сахарного диабета 2-го типа 5, 1
- Лапина А. М., Марова Е. И., Гончаров Н. П., Арапова С. Д., Рожинская Л. Я.* Исследование свободного кортизола в слюне для оценки функции коры надпочечников 2, 22—27
- Лапина А. М., Абросимов А. Ю., Марова Е. И.* Клиническая и морфофункциональная характеристика опухолей, продуцирующих адренокортикотропный гормон 4, 49—54
- Марова Е. И., Беляева А. В., Иловайская И. А.* Роль эктопированных рецепторов коры надпочечников в патогенезе АКГГ-независимого синдрома Кушинга 1, 40—45
- Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Ванушко В. Э., Румянцев П. О., Платонова Н. М., Кавтарадзе С. Р.* Спорные вопросы лечения дифференцированного рака щитовидной железы 2, 14—22
- Мкртумян А. М., Бирюкова Е. В.* Бисфосфонаты в терапии остеопороза 3, 51—54
- Смирнова О. М., Кононенко И. В., Дедов И. И.* Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых 2, 3—7
- Сыроедова О. Н., Третьяк Е. Б., Неухаус О., Пальцев М. А., Сучков С. В., Анциферов М. Б.* Цитокины и их значение в патогенезе диабетической ретинопатии 2, 7—14
- Табеева К. И., Беловалова И. М., Свириденко Н. Ю.* Оптическая нейропатия: диагностика и лечение 6, 38—42
- Трошина Е. А., Бельцевич Д. Г., Молашенко Н. В.* Первичный гиперальдостеронизм 6, 43—52
- Устюгова А. В., Калашникова М. Ф., Бельцевич Д. Г.* Скрининговое обследование пациентов с инциденталомой надпочечника 4, 45—48
- Шандин А. Н., Тюльпакоев А. Н.* Генетика изолированного гипогонадотропного гипогонадизма 2, 27—35
- Шварц В.* Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 для лечения сахарного диабета 2-го типа 4, 39—45
- Шварц В.* Применение римабанта при сахарном диабете 2-го типа 6, 32—38

Хроника

- Clayton P. E., Cianfarani S., Czernichow P., Johannsson G., Rapaport R., Rogol A.* Терапия детей с малой массой тела при рождении для данного срока беременности (SGA) до достижения ими взрослого возраста: Консенсусное соглашение Международного сообщества детских эндокринологов и Международного общества по исследованию гормона роста 1, 51—55

Пресс-релиз

- ADVANCE. Крупнейшее исследование в области сахарного диабета, доказавшее роль интенсивного контроля гликемии в профилактике основных осложнений диабета 6, 52—53

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

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

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

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

При направлении статьи в редакцию необходимо руководствоваться следующими правилами.

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

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

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

4. Объем оригинальной работы не должен превышать 9 стр. машинописного текста, заметок из практики — 3 стр., лекций — 10 стр., обзора литературы — 20 стр., рецензий и хроники — 3 стр. При подготовке обзорных статей просьба ограничивать список литературы 80 источниками преимущественно последних лет издания.

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

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

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

Требования к рисункам, представленным на магнитоносителях.

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

Программы Word и Excel просьба не использовать.

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

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

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

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

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

обезболивания и умерщвления животных строго в соответствии с "Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных", утвержденными приказом Минздрава СССР.

9. Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела "Материалы и методы". Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости p (например, "критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05"). В каждом конкретном случае указывается фактическая величина допустимого уровня значимости p для используемого статистического критерия (а не просто $p < 0,05$ или $p > 0,05$). Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий $\chi^2 = 12,3$; число степеней свободы $df = 2$, $p = 0,0001$).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

17. Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов (кроме общепринятых) не допускаются. Не следует использовать сокращения (аббревиатуры) в названии статьи, выводах и резюме. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения). Название ферментов тканевых препаратов, буферов суспензионных сред и экспериментальных методов (за исключением ЭПР, ЯМР, ЦД, ДОВ) не сокращаются. Химические элементы и простые неорганические соединения следует обозначать химическими формулами. Названия органических соединений можно заменять формулами, если они короче названия и ясно показывают их структуру. Не допускаются смешанные сокращения, в которые наряду с русскими буквами входят символы атома в латинской транскрипции. В таких случаях всю аббревиатуру следует писать либо латинскими буквами, либо по-русски без сокращения.

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

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

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

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

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

Редакция журнала "Проблемы эндокринологии".

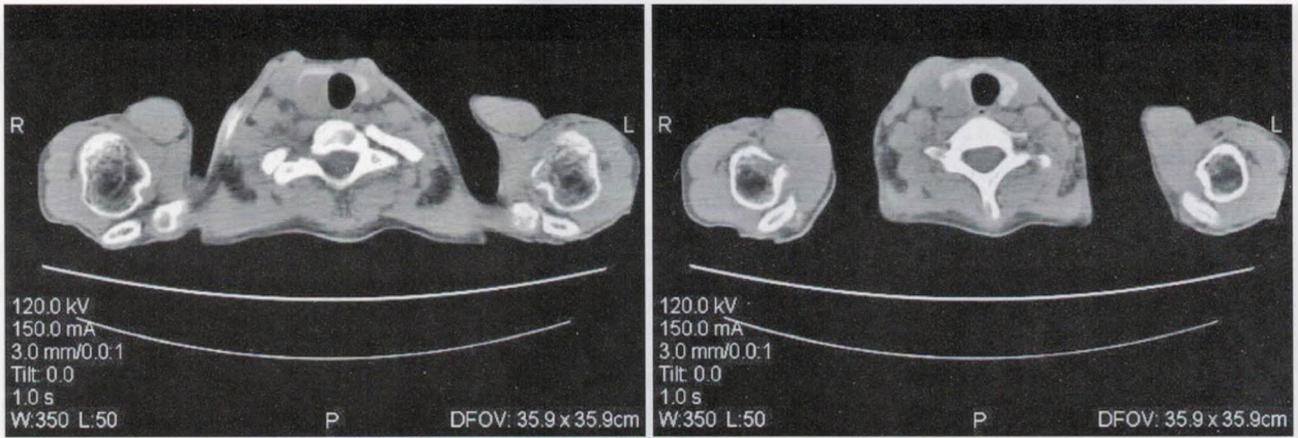


Рис. 1. Спиральная компьютерная томография шеи. Под правой долей щитовидной железы определяется дополнительное образование (описание в тексте).



Рис. 2. Узел паращитовидной железы.

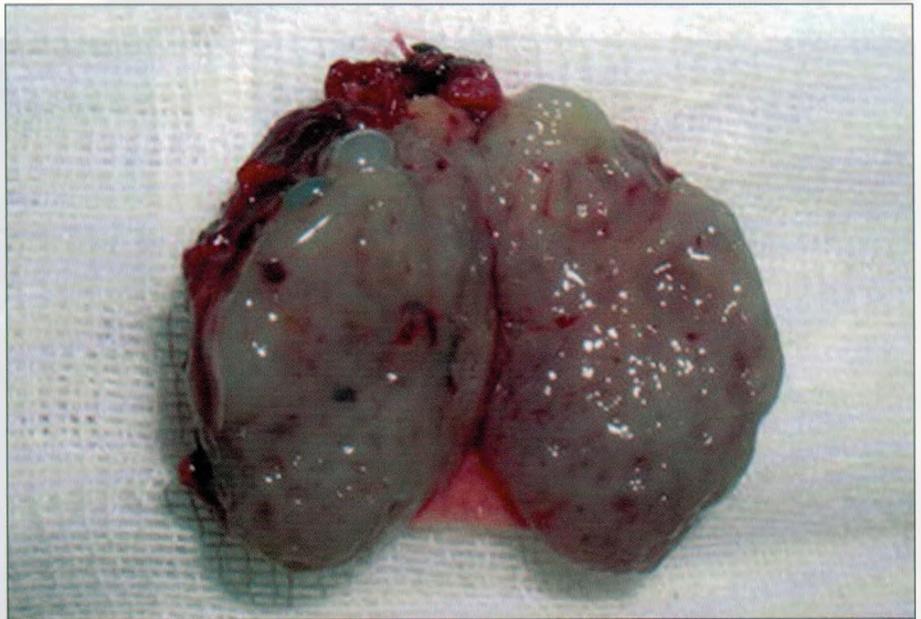


Рис. 3. Морфологическая картина светлоклеточной аденомы паращитовидной железы (объяснение в тексте). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

К ст. Ю. Клебановас и соавт.

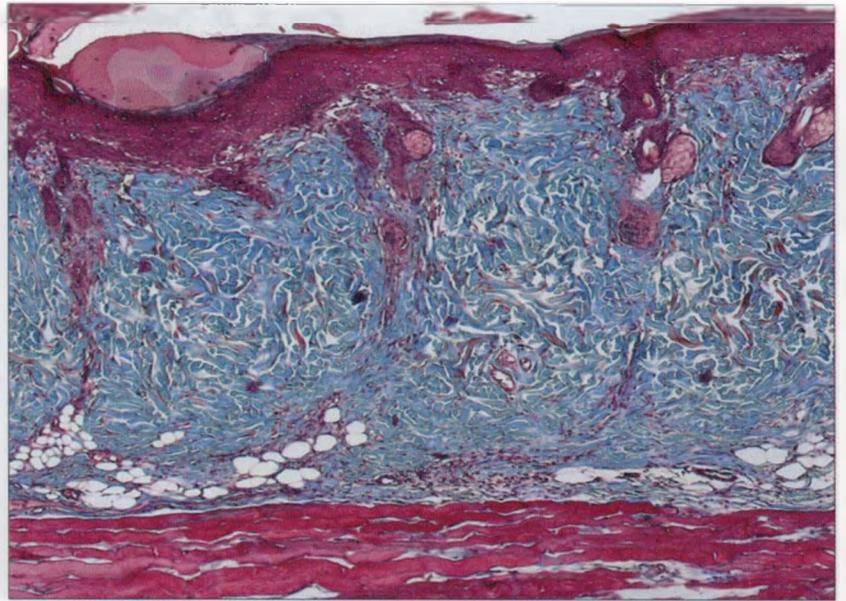


Рис. 3. Препарат раны кожи крысы ИГ, получающей препарат ГР, на 3-и сутки после нанесения раны. Синим цветом окрашены коллагеновые волокна. Ув. 4. Окраска трихромом Массона.

К ст. К. И. Табеевой и соавт.

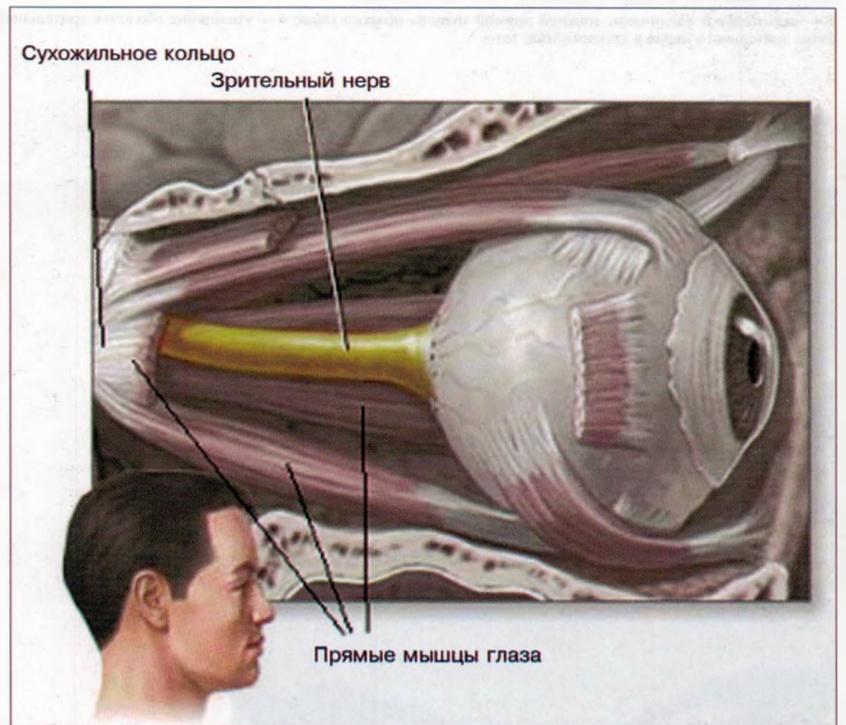


Рис. 1. Анатомия орбиты.



Рис. 2. Данные компьютерной томографии. Отмечается плотное прилегание медиальной прямой мышцы к зрительному нерву в области брюшка и у вершины орбиты со сдавлением нерва.

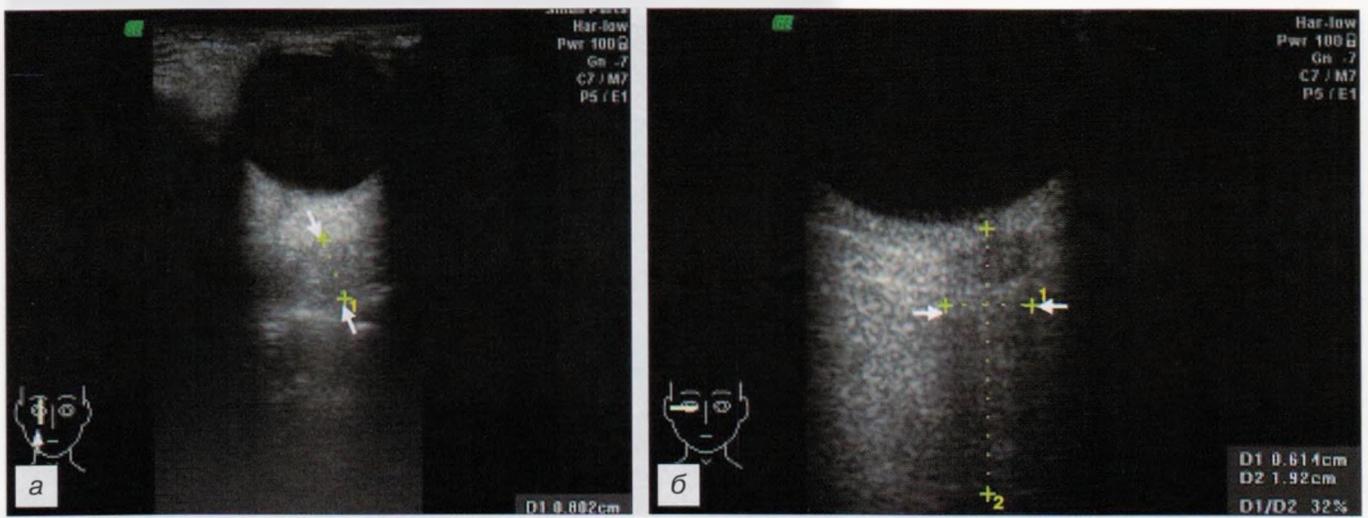


Рис. 3. Данные ультразвукового исследования.

a — значительное увеличение нижней прямой мышцы правого глаза; *b* — утолщение оболочек зрительного нерва, расширение канала зрительного нерва, проминенция сосочка зрительного нерва в стекловидное тело.

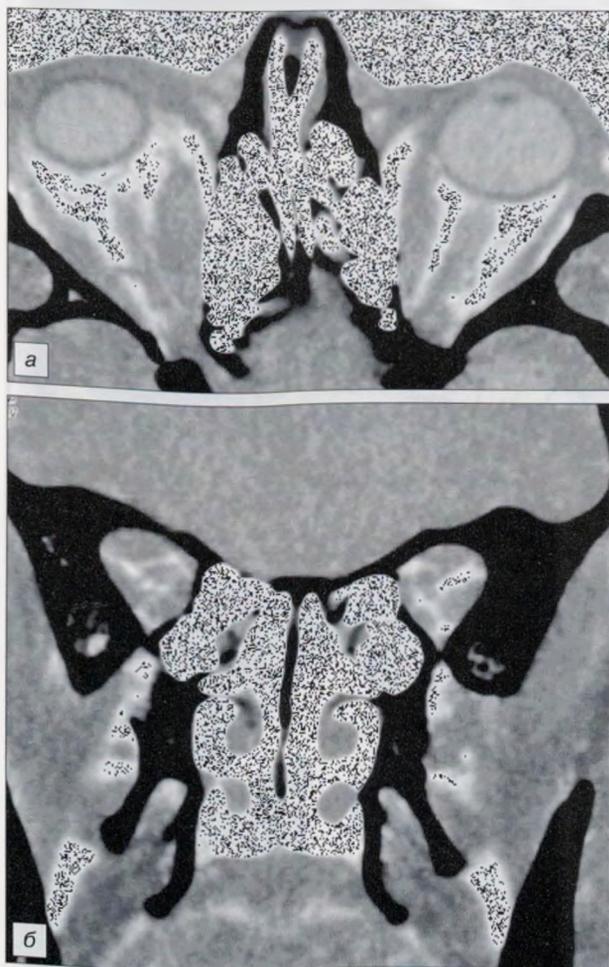


Рис. 4. Компьютерная томография орбит. Аксиальная (*a*) и коронарная (*b*) проекции.

В двух проекциях отмечаются значительное утолщение прямых мышц преимущественно справа, апикальный синдром справа — сдавление зрительного нерва утолщенными мышцами у вершины орбиты, пролабирование внутренней прямой мышцы справа.

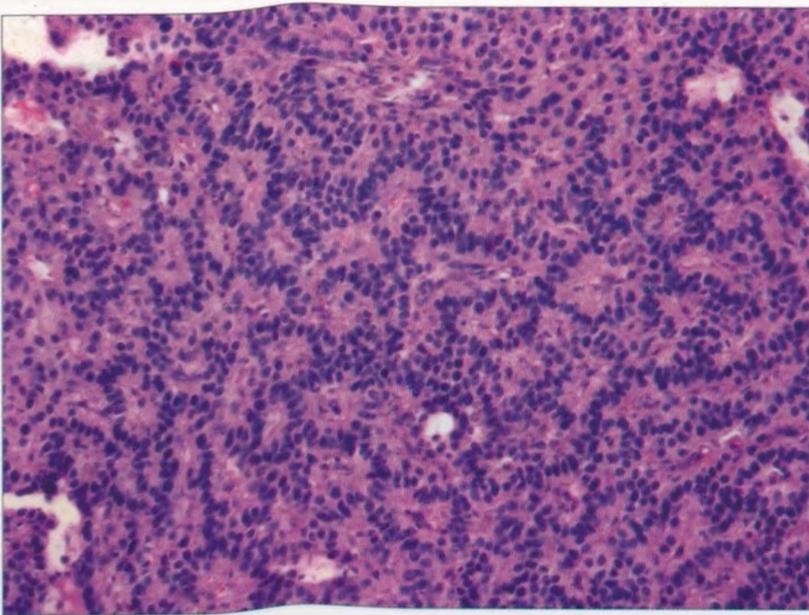


Рис. 4. Морфологическая картина светлоклеточной аденомы паращитовидной железы с участками трабекулярного строения, расположенными периваскулярно. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

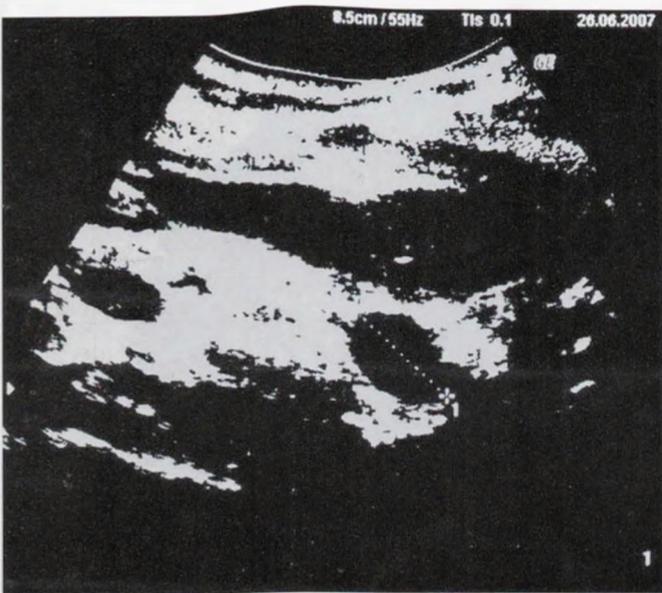


Рис. 5. УЗИ поджелудочной железы. В хвосте железы определяется анэхогенное образование размером $2 \times 1,8$ см.

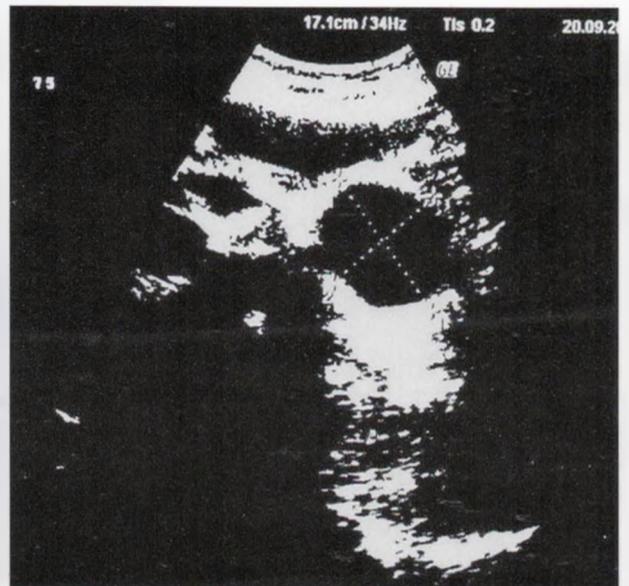


Рис. 6. УЗИ поджелудочной железы. В хвосте железы определяется анэхогенное образование размером $5 \times 4 \times 4$ см.

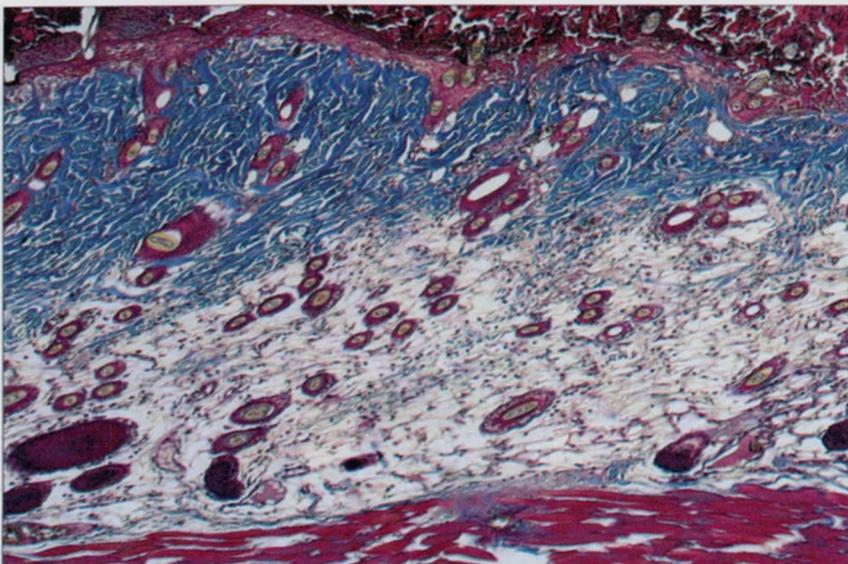


Рис. 2. Препарат раны кожи крысы КГ на 3-и сутки после нанесения раны. Синим цветом окрашены коллагеновые волокна. Ув. 4. Окраска трихромом Массона.