

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2.2009

Том 55

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, несут
рекламодатели

Редактор *О. Н. Красникова*
Переводчик *Т. А. Четкина*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *В. С. Смирнова*
Технический редактор *Н. А. Шпак*

Сдано в набор 12.01.2009.
Подписано в печать 12.03.2009.
Формат 60 × 88¹/₄
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 1,00 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,84.
Усл. кр.-отт. 12,74.
Уч.-изд. л. 10,24.
Заказ 227.

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. 2009. Т. 55. № 2. 1—58.

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 55

март—апрель

2 • 2009

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)
СТАРΟΣЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)
СТРОНГИН Л. Г. (Нижний Новгород)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТРУСОВ В. В. (Ижевск)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

- Титович Е. В.* Профилактика сахарного диабета: прошлое, настоящее и будущее 3
- Емельянов А. О.* Помповая инсулинотерапия при сахарном диабете 10
- Орлова Е. М., Карева М. А.* Клинический полиморфизм врожденной X-сцепленной гипоплазии надпочечников 15
- Шеремета М. С., Беловалова И. М., Свириденко Н. Ю.* Радиоiodтерапия болезни Грейвса как фактор риска эндокринной офтальмопатии 19

Клиническая эндокринология

- Вербовой А. Ф., Решетова О. Н.* Грелин и гормонально-метаболические показатели у юношей с ожирением и избыточной массой тела 23
- P. Cohen, A. D. Rogol, C. P. Howard, G. M. Bright, A.-M. Kappelgaard, R. G. Rosenfeld* от имени Американской исследовательской группы по препарату "Нордитропин". Дозирование гормона роста по уровню инсулиноподобного ростоого фактора-1 у детей: рандомизированное контролируемое исследование 27
- Древал А. В., Ковачев Б. П., Мисникова И. В., Ковалева Ю. А., Древал О. А.* Исследование новых возможностей в оценке контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа 35
- Бондарь И. А., Шабельникова О. Ю., Алина А. Р.* Антиоксидант дибикор в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа 41
- Маленченко А. Ф., Махлина Е. С., Татчихин В. В., Хлусова И. В., Луковская Н. Д.* Исследование вкусовой чувствительности к фенилтиокарбамиду при заболеваниях щитовидной железы 45

Заметки из практики

- Петеркова В. А., Васюкова О. В., Тюльпаков А. Н.* Неиммунный тиреотоксикоз, обусловленный активирующей мутацией гена рецептора тиреотропного гормона (первое описание в России) 48
- Новикова Е. О., Рубцов П. М., Свердлова П. С., Тюльпаков А. Н.* Клиническая характеристика и молекулярно-генетическая верификация синдрома Фрейзера — ложного мужского гермафродитизма и хронического гломерулонефрита (первое описание в России) 51

Юбилеи

- Владимир Васильевич Потемкин* (к 75-летию со дня рождения) 54
- Андрей Семенович Ефимов* (к 80-летию со дня рождения) 55
- Анатолий Анатольевич Войткевич* (к 100-летию со дня рождения) 56

CONTENTS

Reviews

- Titovich Ye. V.* Prevention of diabetes mellitus: past, present, and future 3
- Yemelyanov A. O.* Pump insulin therapy for diabetes mellitus 10
- Orlova Ye. M., Kareva M. A.* Clinical polymorphism of congenital X-linked adrenal hypoplasia 15
- Sheremeta M. S., Belovalova I. M., Sviridenko N. Yu.* Radioiodine therapy for Grave's disease as a risk factor of endocrine ophthalmopathy 19

Clinical Endocrinology

- Verbovoy A. F., Reshetova O. N.* Ghrelin and hormonal and metabolic parameters in young males with obesity and overweight 23
- Cohen P., Rogol A. D., Howard C. P., Bright G. M., Kappelgaard A.-M., Rosenfeld R. G.* on behalf of the American Norditropin Study Group. Insulin growth factor-1-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study 27
- Dreval A. V., Kovachev B. P., Misnikova I. V., Kovaleva Yu. A., Dreval O. A.* Study of new capacities in the evaluation of glycemic control in patients with type 2 diabetes 35
- Bondar I. A., Shabelnikova O. Yu., Alina A. R.* The antioxidant Dibicor in the treatment of vascular complications of type 2 diabetes 41
- Malenchenko A. F., Makhlina Ye. S., Tatchikhin V. V., Khlusova I. V., Lukovskaya N. D.* Study of gustatory sensitivity to phenylthiocarbamide in thyroid diseases 45

Clinical Notes

- Peterkova V. A., Vasyukova O. V., Tyulpakov A. N.* Non-immune thyrotoxicosis caused by thyroid-stimulating hormone receptor activating gene mutation (the first description in Russia) 48
- Novikova Ye. O., Rubtsov P. M., Sverdlova P. S., Tyulpakov A. N.* Clinical and molecular genetic verification of Fraser's syndrome, false male hermaphroditism and chronic glomerulonephritis (the first description in Russia) 51

Anniversaries

- Vladimir Vasilyevich Potemkin* (on the occasion of the 75th anniversary of his birth) 54
- Andrei Semenovich Yefimov* (on the occasion of the 80th anniversary of his birth) 55
- Anatoly Anatolevich Voitkevich* (on the occasion of the 100th anniversary of his birth) 56

◆ ОБЗОРЫ

© Е. В. ТИТОВИЧ, 2009

УДК 616.379-008.64-084

Е. В. Титович

ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

ФГУ Эндокринологический научный центр (директор — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) Росмедтехнологий, Москва

Заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа (СД1) увеличивается во многих странах мира, средний ежегодный прирост частоты заболевания у европейских детей составляет 3,4% в возрасте от 0 до 14 лет и 6,3% в возрастной группе от 0 до 5 лет [8, 27]. В Российской Федерации прирост заболеваемости составил 8,2% в группе детей от 0 до 4 лет, 10,3% в группе от 5 до 9 лет и 4,7% в группе от 10 до 14 лет [3]. Национальный регистр сахарного диабета Швеции также выявил сдвиг в сторону увеличения заболеваемости в младшей возрастной группе, без изменения заболеваемости в возрастной группе от 15 до 34 лет [63]. Рост заболеваемости СД1 в раннем возрасте имеет определенное влияние на все общество в целом, увеличивая нагрузку как на самих пациентов, так и на их семьи, в частности приводя к более раннему развитию осложнений. Поскольку эти сдвиги в развитии СД произошли слишком быстро, чтобы быть обусловленными изменениями на генетическом уровне, скорее всего, они являются следствием изменения окружающей среды.

I. Можно ли избежать развития СД1?

В последние 2 десятилетия выявлено множество генетических факторов риска, участвующих в развитии СД1, изучаются также возможные взаимодействия между различными генами и окружающей средой, приводящие к развитию аутоиммунной реакции против β -клеток. Данные о заболеваемости у близнецов и эпидемиологические исследования показали, что факторы окружающей среды играют доминирующую роль в индукции СД1. Такие негенетические факторы могут инициировать возникновение аутоиммунного процесса и разрушение β -клеток в поджелудочной железе.

Известно, что аутоиммунные нарушения в течение многих лет предшествуют возникновению заболевания [2, 57]. При этом не у всех антителоположительных родственников I степени родства больных СД1 развивается аутоиммунный диабет, у некоторых иммунологические нарушения с течением времени исчезают [1, 47, 73]. Интересно, что распространенность аутоантител у родственников I степени родства одинакова в разных странах, несмотря на разные уровни заболеваемости [82]. В связи с этим многие ученые пришли к выводу, что как только запускается аутоиммунный процесс в поджелудочной железе, дальнейшее прогрессирующее снижение функции β -клеток зависит от воздействия внешних факторов [6, 16]. Поэтому экспериментальные и эпидемиологические исследования в основном фокусируются на изучении таких факторов окружающей среды, как вирусы [33], перенесенные инфекционные заболевания и компоненты питания (протеины коровьего молока или соединения нитрозамины) [9, 15].

Влияние инфекций и вирусов на риск развития СД1. Относительно молодой возраст при дебюте СД1 и длительная доклиническая фаза предполагают, что факторы

риска окружающей среды могут воздействовать на ребенка еще в перинатальный период жизни, когда иммунная система только начинает созревать [42, 46]. Непосредственное воздействие самих микроорганизмов, а также иммунологические последствия их воздействия могут участвовать в патогенезе СД1. В Финляндии было проведено большое популяционное исследование детей, рожденных между 1996 и 2000 годом, которое изучало риск развития СД1 у ребенка, мать которого получала антимикробную терапию до и во время беременности. Идея этого исследования состояла в том, что использование антимикробных средств является показателем перенесенной инфекции, возможно, участвующей в патогенезе СД1 [2, 46]. Кроме того, использование антибиотиков, особенно тех, которые имеют широкий антибактериальный спектр, и тех, которые не полностью абсорбируются, вызывает выраженные изменения во флоре кишечника. Это может не только нарушать созревание иммунной системы ребенка, но и делать кишечник более уязвимым для других "запускающих механизмов" со стороны окружающей среды. Ведь широко известно благоприятное влияние нормальной микрофлоры человека на работу иммунной системы, которое связано главным образом с бифидобактериями или определенными видами бактерий молочной кислоты — лактобациллами и лактококками, которые очень чувствительны к макролидам, квинолонам и пенициллинам [44]. Поэтому использование беременной данных препаратов может отрицательно сказаться на переносе нормальной микрофлоры от нее ребенку. Помимо этого, определенные антимикробные субстанции могут давать прямые токсические эффекты на β -клетки. Из-за сходства бактерий и митохондрий человека воздействие макролидов и хинолонов может подавлять митохондриальный синтез ДНК в β -клетках, приводя к их апоптозу [33]. Так, в ходе исследования было выявлено, что использование матерью хинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин), феноксиметилпенициллина или макролидов (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин) в течение 1 года до беременности связано с риском развития СД1 у ребенка. Интересно, что используемые макролиды являются липофильными и концентрируются в жировых клетках и тканях до уровней, которые значительно превышают таковые в плазме [28]. Комплекс же хинолонов с кальцием накапливается в костях и ремобилизуется, когда становится необходим кальций, например во время беременности или лактации [67]. Оба эти антимикробные средства легко проникают через плаценту [43, 83], вредно воздействуя на микрофлору кишечника ребенка. Все это может объяснять наблюдаемую положительную связь между использованием макролидов или хинолонов матерью до беременности и риском развития СД1 у детей. Эти данные еще раз подтверждают необходимость разумного использования антимикробных средств при лечении инфекций [42].

До сих пор наиболее вероятными инфекционными агентами в развитии СД1 считаются вирусы — энтеровирусы, ротавирусы и особенно вирус краснухи. Дети, внутриутробно перенесшие краснуху, больше подвержены риску развития СД [31, 37]. Тем не менее в Финляндии, где вакцинация практически искоренила краснуху, уровень заболеваемости СД1 один из самых высоких в мире [61]. Также отмечено, что некоторые энтеровирусы (например, Коксаки В) менее распространены в странах с более высокой частотой случаев СД1 (Финляндия), чем в странах с низкой частотой, но географически сходных (Россия, Карелия) [79]. Это наблюдение подтверждает концепцию гигиенической гипотезы [7, 29], которая предполагает, что средовая подверженность патогенным микробам в раннем возрасте укрепляет иммунную систему, что предотвращает аутоиммунность в будущем. Так, в западных странах многие дети меньше подвержены воздействию инфекционных агентов (хорошая вакцинация, условия жизни), что в будущем может сказаться увеличением частоты атопических и аутоиммунных заболеваний.

Влияние факторов питания на риск возникновения СД1. До сих пор неизвестно, каким образом питание может влиять на развитие аутоиммунной реакции против β -клеток, но этот вопрос продолжает активно исследоваться. Влияние фактора питания может по-разному сказываться у детей в зависимости от возраста [19].

Как показали многие исследования, грудное вскармливание защищает от развития СД1. Предполагаемыми положительными моментами грудного вскармливания считается защита от инфекционных агентов, так как материнское молоко содержит IgA-антитела, а также усиление собственного иммунитета ребенка. У детей на естественном вскармливании отмечается более раннее созревание поджелудочной железы по сравнению с детьми, которые получают искусственное питание. Кроме того, грудное молоко содержит множество цитокинов и ростовых факторов, которые влияют на созревание лимфоидной ткани кишечника (gut-associated lymphoid tissue — GALT).

Питание матери и состав грудного молока могут играть важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний. Грудное молоко содержит в высоких концентрациях инсулин, который, как известно, является важным участником патогенеза СД1. Но маловероятно, чтобы именно концентрация инсулина в грудном молоке имела большое значение в патогенезе заболевания [75].

Недавно проводилось исследование влияния срока грудного вскармливания на образование аутоантител к β -клеткам у здоровых 5-летних детей. Аутоантитела к инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе (GADA) и тирозинфосфатазе (IA-2A) измеряли при помощи радиологических методов. Короткий срок вскармливания был ассоциирован с повышенным риском выявления GADA и/или IAA, и/или IA-2A у 95% обследованных детей. Риск появления этих аутоантител был установлен и для детей с ранним введением коровьего молока в качестве прикорма. Таким образом было установлено, что грудное вскармливание может влиять на развитие аутоиммунной реакции против β -клеток [36].

При исследовании детей с недавно развившимся СД1 у многих из них были обнаружены антитела к белкам коровьего молока — лактоглобулинам [78]. Но полученные результаты противоречивы: в австралийском исследовании выявлена положительная связь, в шведском — отрицательная, а в финском — не обнаружено связи вообще [14].

Согласно данным последних работ, фактором риска образования антител к β -клеткам у обследованных детей было раннее введение коровьего молока в качестве прикорма и большое количество коровьего молока в рационе питания в возрасте до 1 года [81]. Употребление коровь-

его молока в течение долгого срока здоровыми братьями и сестрами тех детей, у которых СД уже развился, также является фактором риска развития болезни [77].

Целью финского исследования Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR) является снижение частоты возникновения СД у детей, имеющих высокий генетический риск [8, 45]. Младенцам проводят скрининг на генетическую предрасположенность к заболеванию из образцов пуповинной крови. В исследовании включаются лица, положительные на HLA-DQB1 *0302 и/или *02 и отрицательные на защитные аллели *0602/03, *0301. Такие новорожденные имеют очень высокий риск для манифестации СД в возрасте до 10 лет. В соответствии с данными финского исследования DiMe-Childhood Diabetes, 29% таких sibсов к возрасту 6 лет дают положительные тесты на несколько аутоантител, связанных с заболеванием, и у 17% развивается клиническая картина СД1 к 10 годам. Профилактика таким детям проводится путем исключения из питания в течение первых 6 месяцев жизни протеинов коровьего молока в семьях с одним больным СД1. Исследование планируется закончить в 2010 г.

Роль витамина D и других факторов в развитии СД1. До настоящего времени остается спорным вопрос о роли витамина D в развитии СД1. Некоторые исследования предполагают его защитную роль при СД1: прием витамина D матерью во время беременности и употребление его в раннем возрасте после рождения защищает островковые клетки от аутоиммунных реакций [4]. Дети, заболевшие рахитом на 1-м году жизни, подвержены 3-кратному риску развития СД в дальнейшем [54]. Другие исследования свидетельствуют, что протективная роль витамина D весьма сомнительна [55, 58].

Интерес представляют новые данные, полученные в американском исследовании, проведенном на животных. Частые инъекции гормональных форм витамина D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — препятствовали развитию СД у non-obese diabetic (NOD) мышей. В основе эффекта лежала коррекция нарушений антигенпрезентирующих клеток, из-за которых и развивается anomalous T-клеточная реакция при СД1. Показано, что $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ более эффективен в предотвращении СД1 по сравнению с $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, но одновременно с тем вызывает и более тяжелую гиперкальциемию. В перспективе использование новых, более совершенных аналогов витамина D, не вызывающих такого повышения уровня кальция в крови, может обеспечить длительное употребление препарата в дозах, способных предотвратить развитие СД у предрасположенных к нему пациентов [22, 69].

Для более тщательного исследования влияния факторов окружающей среды на развитие СД1 у детей проводится международное исследование — Environmental Determinants of Diabetes in the Young (EDDY) для выявления инфекционных агентов, факторов питания, образа жизни и других факторов, которые являются триггерами аутоиммунных реакций. В исследовании участвуют несколько тысяч детей с высоким генетическим риском развития СД1.

Гипотеза "сверхнагрузки" и увеличивающаяся частота СД1. Важно отметить, что постоянно увеличивающаяся частота распространенности СД1 в мире не может быть связана только с каким-либо запускающим механизмом или факторами, инициирующими аутоиммунность в поджелудочной железе, что, очевидно, приводило бы к возрастанию этого воздействия параллельно с увеличением частоты СД. Например, частота энтеровирусных инфекций не повышается, а скорее отмечаются сезонные всплески этого заболевания, увеличивается и длительность кормления грудью детей, несмотря на возрастающую частоту СД [18, 19].

Основываясь на эпидемиологических исследованиях, предположили, что разные факторы окружающей среды,

действующие после первичного запуска аутоиммунных нарушений в поджелудочной железе, могут ускорять этот процесс путем эффектов сверхнагрузки (высокая скорость роста, инфекции, психологические стрессы, холодный климат), увеличивая потребность в инсулиновой секреции (см. рисунок на вклейке) [16, 19].

Эпидемиологические исследования во многих странах мира свидетельствуют, что частота возникновения СД1 достигает пика в пубертатном периоде у мальчиков и девочек. Существует предположение, что СД связан с ускоренным ростом в пубертатном периоде, что сопровождается относительным увеличением потребности в инсулине на фоне возникающей инсулинорезистентности [5]. Популяционные исследования показали, что дети, заболевшие СД, в течение многих лет до начала заболевания росли быстрее, чем их здоровые сверстники [11]. Это подтверждается более ранними наблюдениями, что при начале СД1 дети имеют тенденцию быть выше, чем здоровые того же возраста, несмотря на период дефицита инсулина перед постановкой диагноза [71]. Таким образом, и пубертатный период, и высокий линейный рост в любой возрастной группе связаны с увеличенным риском СД1. Данные последних исследований, проведенных в нескольких центрах, включающих разные европейские популяции, подтверждают, что даже небольшое увеличение роста, массы тела и индекса массы тела (ИМТ) является достоверным определителем риска развития СД [59]. При этом не выявлено никакой значительной гетерогенности в разных участвующих центрах Европы. В одном из европейских исследований по типу случай—контроль до 24% риска развития СД1 связывалось с массой тела детей в возрасте от 12 до 24 мес. Поскольку рост ребенка зависит от генетических, гормональных факторов и факторов питания, нельзя исключить, что связь между высокой скоростью линейного роста и СД объясняется влиянием всех предрасполагающих к СД1 генов, например гена инсулина (расположен на хромосоме 11p15.5, для него определен участок, содержащий различное число тандемных повторов — variable number of tandem repeats — VNTR), который играет роль как в развитии СД, так и в процессе роста [76].

Наиболее важным критерием увеличения детского роста и массы тела является питание. Отмечено, что детей, у которых развился СД, как бы перекармливали по отношению к норме суточной калорийности употребляемой пищи [19, 64]. Кроме того, частое употребление моносахаридов и дисахаридов в питании также было связано с риском развития СД [32]. Так, перекармливание детей приводит к увеличению массы жировых клеток, к увеличенному линейному росту, что регулируется повышенной выработкой гормона роста и возникающей инсулинорезистентностью, приводя к острой и хронической перенагрузке на β -клетки. Ухудшение функции β -клетки вызывается ускоренным апоптозом, что является важным патогенетическим признаком развития СД1. Известно, что апоптоз вызывается комбинированным влиянием иммунологических, воспалительных и метаболических сигналов [25]. Например, токсичность цитокинов увеличивается в среде с гипергликемией *in vitro* [52]. Медленное, постоянно продолжающееся разрушение β -клетки (предположение группы Steno) должно быть ускорено этой перегрузкой. Кроме того, гипергликемия увеличивает экспрессию глутаматдекарбоксилазы (GAD) на поверхности β -клеток, приводя к повышению аутоиммунной активности и более ускоренному разрушению β -клеток [10].

Очень интересные данные, полученные некоторыми учеными, привели к гипотезе, что риск возникновения СД у ребенка формируется, когда он еще находится в утробе матери [19]. Проведенное масштабное исследование позволило проанализировать связь между массой тела ребенка при рождении, скорректированной на геста-

ционный возраст, и риском развития СД1 [17]. Дети с низкой массой тела при рождении по своему гестационному возрасту имеют более низкий риск развития СД1, в то время как те, у которых отмечалась большая масса тела при рождении для своего гестационного возраста, имеют повышенный риск. Эти данные подтверждаются и другими европейскими исследованиями, в частности из Норвегии [59, 72]. Выдвинута гипотеза, что масса тела при рождении, так же как и риск возникновения СД1, определяется генами HLA 2-го класса, но результаты опубликованных популяционных исследований противоречивы. В одном исследовании выявлена обратная связь между массой тела при рождении и предрасполагающими генотипами HLA [72], в другом — достоверная прямая корреляция [48].

Таким образом, плод, избыточно питающийся в утробе матери, подвержен риску развития СД1, в то время как "голодающий плод" больше подвержен СД2. Это может быть объяснено тем, что у плода, которого перекармливают, может развиться фенотип β -клеток, более подверженный апоптозу и более чувствительный к изменяющемуся метаболизму глюкозы [19, 62].

В настоящее время быстро развивающиеся нутригеномика и эпигенетика предлагают очень интересный взгляд на пути сохранения здоровья ребенка, в котором раннее питание может оказать фундаментальный и прогнозируемый эффект на здоровье человека и на риск возникновения СД1 и СД2 [30].

Дилемма — "сверхизобилие" и что с этим делать. Рост и масса тела ребенка, а также влияние питания матери на развитие плода могут быть сопоставимы с увеличением частоты новых случаев возникновения СД и более ранним возрастом при начале заболевания [19]. Масса тела при рождении и рост в детском возрасте являются признанными оценками образа жизни и передания, которые различаются внутри этнических групп. Например, в Швеции наблюдается увеличение валового национального продукта (ВНП), и это увеличение идет параллельно с увеличением массы тела при рождении, а именно — излишней массы тела [53]. При этом выявлена прямая корреляция между увеличением ВНП и частотой СД в детском возрасте за последние 20 лет [18, 19]. Анализ более 40 регистров из разных европейских центров подтверждает данную корреляцию [60]. Таким образом, есть искушение предположить, что привычки и стиль жизни, связанные с богатством и переданием, способствуют увеличению частоты возникновения СД у детей во многих странах. Как можно справиться с этой ситуацией?

Одним из подходов к решению данного вопроса является применение таких фармакологических препаратов у детей, как метформин. Но необходимо помнить, что это не безвредный препарат, недостаточно опыта по его применению у детей очень маленького возраста. Конечно, у большей части пациентов, которые получают лечение в таких исследованиях, не развивается СД, но необходимо помнить, что лишь в 20% случаев СД в детском возрасте связан с увеличением инсулинорезистентности. Следовательно, возникает резонный вопрос: следует ли пожизненно лечить детей медикаментами для спасения их от последствий передания вместо того, чтобы фокусировать внимание только на передании [19].

Лучший путь, по которому следует идти в настоящее время, — это развитие и разработка популяционных программ, включающих молодые семьи и нацеливающих их на изменение стиля жизни: питания, сидячего образа жизни. Как показывает опыт, консультирование по питанию, которое проводится родителям, когда их ребенку всего 7 мес и повторяется с 6-месячными интервалами до возраста 7 лет, изменяет привычки питания детей по сравнению с контрольной группой, где с родителями не проводилось никаких бесед [19, 65]. Поэтому первичная профилактика СД должна быть нацелена на молодые се-

мы и начинать во время беременности, что может оказаться более эффективным, поскольку изменение стиля жизни принесет огромную пользу для ожидаемого ребенка. Такие программы абсолютно безвредны, они могут охватить всех детей из групп риска и в популяции, что позволит избежать затрат повторного скрининга и проблем, связанных с применением прогностических маркеров. Они окажут благоприятное влияние на будущее здоровье подрастающего поколения.

II. Излечим ли сахарный диабет 1-го типа?

В 70-е годы XX века, когда стало известно, что СД1 — это аутоиммунное заболевание, для его излечения стали использовать так называемую иммунную терапию. Сначала у детей и подростков, заболевших СД1, был апробирован плазмаферез, который приводил к незначительному положительному эффекту [49]. Применение же стероидов давало минимальный благоприятный эффект, которому противодействовало увеличение инсулинорезистентности. Большие дозы иммуноглобулинов тоже давали минимальный эффект [34]. Первый прорыв в диабетологии был достигнут с применением циклоспорина, который замедлял аутоиммунный процесс в β -клетках и увеличивал остаточную секрецию инсулина, хотя положительный эффект исчезал, как только лечение прекращалось [23]. Однако побочные явления, возникающие при приеме этого препарата, особенно нефротоксичность, сделали его применение невозможным. Другие исследования по применению иммуносупрессивных препаратов или давали минимальный эффект у детей, или приводили к слишком серьезным побочным явлениям [13]. Так, антитимоцитарный глобулин давал незначительный эффект, нанося при этом слишком сильный удар по иммунной системе детей [24].

Применение никотинамида и риск развития СД1. В связи с отсутствием хорошей иммунной терапии внимание исследователей переключалось на использование "защитных агентов β -клеток". Никотинамид в высоких дозах, как предполагалось, должен был защищать β -клетки, что подтверждалось в ряде исследований, но в основном у взрослых [26]. В 2006 г. была завершена крупная европейская работа по изучению применения больших доз никотинамида — The European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) — для предотвращения развития СД, которая проводилась в 18 европейских странах, Канаде и США [9]. Это исследование длилось 5 лет и заключалось в ежедневном пероральном введении 1200 мг никотинамида родственникам I степени родства с высоким генетическим и иммунологическим риском. В результате не была доказана эффективность применения никотинамида, и этот препарат в настоящее время снят с производства. Исследование ENDIT показало, что хотя в экспериментах на животных никотинамид и оказывал протективное действие, пероральное введение его больших доз не влияет на скорость прогрессирования доклинической стадии СД у антителоположительных родственников I степени родства. Комбинация антиоксидативных препаратов также не давала положительного эффекта у родственников больных СД1 [50].

Применение инсулина, иммунодепрессантов и риск развития СД1. Активное лечение инсулином в начальном периоде СД1, как было выявлено, продлевает частичную ремиссию на достаточно длительное время, что подтверждается улучшением остаточной инсулиновой секреции. Было сделано предположение, что интенсифицированное лечение инсулином не только улучшает функцию β -клеток на короткое время [68], но и может оказывать длительное положительное действие по предотвращению возникновения СД у лиц с высоким риском [20]. Такое активное лечение откладывало развитие СД1 у экспериментальных животных [40]. Однако когда данную тера-

пию применили в исследовании The American Diabetes Prevention Trial 1 (DPT-1), был получен отрицательный результат [74]. Это исследование включало 2 направления: 1) родственникам I степени родства с риском СД выше 50% было назначено в течение 4 лет парентеральное введение инсулина. Всего было обследовано 84 228 родственников I степени родства с большими СД1. Из них только у 339 человек был выявлен высокий генетический, иммунологический риск в сочетании с низкой инсулиновой секрецией. Частота развития СД1 составила 15,1% в год в группе лечения по сравнению с 14,9% в группе контроля; 2) родственникам I и II степени родства с большими СД1 с риском заболевания менее 50% проводилось лечение пероральным введением инсулина в дозе 7,5 мг/день. Всего было обследовано 103 391 человек. У 388 обследованных был выявлен высокий генетический и иммунологический риск с сохранной инсулиновой секрецией. При этом частота возникновения СД1 составила 6,4% в группе лечения по сравнению с 8,2% в группе, получавшей плацебо [21].

Возникает вопрос: почему же данная терапия оказалась столь неэффективной? На сегодняшний день существует несколько предположений: 1) такое введение инсулина не влияет на иммунологические реакции; 2) доза вводимого препарата слишком мала; 3) превентивная терапия назначена, когда уже иммунологические реакции необратимы.

Одновременно с исследованиями по применению инсулина, основываясь на идее, что "обеспечение покоя β -клетки" приводит к предупреждению развития СД, были созданы новые препараты, блокирующие инсулиновую секрецию. Диазоксид, изначально использовавшийся для лечения гипертензии, блокировал эндогенную секрецию инсулина и обеспечивал покой β -клеток, что как можно дольше сохраняло остаточную инсулиновую секрецию у взрослых пациентов с СД1. Но когда произошла апробация данного препарата у детей, стало ясно, что его применение лишь "откладывало" снижение инсулиновой секреции, что обычно наблюдается в I-й год после постановки диагноза, и результаты практически не отличались от группы контроля [54]. Учитывая возникающие побочные эффекты при использовании диазоксид, наблюдавшиеся у детей, эти исследования были прекращены.

Хотя и ENDIT, и DPT-1, и другие исследования дали отрицательные результаты, они все же стали примером для разработки дальнейших программ по профилактике СД и продемонстрировали необходимость проведения крупных международных работ. В результате было организовано исследование, в котором принимают участие 18 клиник Европы, США и Австралии — TrialNet [<http://www.trialnet.com>].

В исследовании изучается, дает ли защитный эффект прием докозагексаеновой кислоты (ω -3 полинасыщенные жирные кислоты, которые являются предшественниками широкой серии биологически активных веществ: простагландинов, простацклинов, тромбоксанов и лейкотриенов — гормонов местного действия, влияющих практически на все физиологические функции организма) детьми, имеющими повышенный риск развития СД. В рамках этого исследования проводятся работы по изучению применения иммунодепрессантов: ритуксимаба, даклизумаба и микофенолата мофетила.

Ритуксимаб — генно-инженерные химерные моноклональные антитела, специфически связывающиеся с трансмембранным антигеном CD20, который расположен на пре-B-лимфоцитах и зрелых B-лимфоцитах. Связываясь с антигеном CD20 на B-лимфоцитах, препарат инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис B-клеток. Даклизумаб — рекомбинантные гуманизированные антитела IgG₁ — угнетают опосредованную ИЛ-2 активацию лимфоцитов. Микофенолата мофетил —

новый иммуносупрессивный препарат цитостатического механизма действия, нарушает синтез гуанозинового нуклеотида, ингибируя инозинмонофосфатдегидрогеназу. Угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, а также продукцию антител. Исследование по изучению этих препаратов началось недавно, его результаты пока неизвестны [http://www.trialnet.com.].

Трансплантация и СД1. Сохранение функции β -клеток у пациентов с длительно существующим СД1, несмотря на наличие аутоиммунного процесса, предполагает, что образуются новые формы β -клеток. Регенерация β -клеток — это еще один возможный метод предотвращения СД, поэтому в последнее время эта область активно изучается. В настоящее время проводятся работы по изучению дифференциации клеток-предшественниц в клетки поджелудочной железы [51].

Замещение β -клеток с помощью пересадки поджелудочной железы или изолированных островков является терапевтической альтернативой ежедневным инъекциям инсулина в лечении СД. Хотя известны неплохие результаты, получаемые при пересадке поджелудочной железы в последние несколько лет, все же трансплантация сталкивается с такими важными проблемами, как пожизненная иммуносупрессия, неадекватное кровоснабжение участка трансплантата, риск повреждения экзокринного участка, содержащего ферменты, подбор донора [12]. Альтернативный метод — пересадка донорских β -клеток в печень — показал также положительные результаты: выживаемость β -клеток в течение 1 года наблюдалась у 80% пациентов и у 20% пациентов — в течение 5 лет. Но этот метод вызывает те же затруднения, что и трансплантация поджелудочной железы. Дополнительными препятствиями в пересадке β -клеток стали проблемы, связанные не только с возможным снижением иммунитета, но и с образованием опухолей, а также возникающие этические проблемы (использование абортингового материала и др.). Достигнут значительный прогресс в методике трансплантации островков, но пока отдаленные результаты плохие.

Кроме того, трансплантация у детей проблематична, так как их иммунная система более активна, а длительная иммунная супрессивная терапия в этом возрасте представляется менее привлекательной, чем применяемое лечение СД.

Трансплантации, осуществляемые в настоящее время, далеки от того, чтобы быть широко распространенными. Авторы недавно проведенного исследования, известного как Эдмонтонский протокол, попытались решить некоторые из этих проблем, используя улучшенные методы лечения: внутривенное введение правильно подобранного количества свежeweделенных клеток и применение "недиабетогенных иммуносупрессоров". И хотя все эти нововведения были использованы, возникающая иммунная реакция организма ограничивала выживаемость трансплантата в течение 3—5 лет, что вновь продемонстрировало необходимость поиска дальнейших улучшений данной методики.

Таким образом, на сегодняшний день требуются новые источники получения β -клеток для решения возникающих проблем — регенерации инсулинпродуцирующих β -клеток для проведения трансплантации. Разработаны несколько подходов для получения инсулинпродуцирующих клеток из эмбриональных или стромальных стволовых клеток. Секретию инсулина полученными клетками оказалось недостаточно, так как помимо продукции гормона "конечные клетки" должны экспрессировать группу белков, необходимых для имитации физиологической работы β -клеток и редукции СД в экспериментальных моделях у животных. Хотя достигнуты значительные успехи в этой области за последние 6 лет, четкий протокол для получения *in vitro* функционирующих β -клеток все еще не разработан [12].

Опубликованы результаты недавно проведенной ауто-трансплантации немиелобластных гемопоэтических стволовых клеток у 15 пациентов с впервые выявленным СД1 в возрасте 14 лет—31 года [80]. И хотя 5 пациентов не получали инсулинотерапию более 21 мес, а еще 7 — более 6 мес, эти результаты должны быть осторожно оценены в связи с возникшими серьезными побочными эффектами у некоторых обследованных. При этом необходимо помнить о летальном исходе, возникшем при применении этого типа лечения при других аутоиммунных заболеваниях. Кроме того, использование такого тяжелого цитостатического лечения (например, циклофосфида в дозе 2 г/м² поверхности тела) вызывает значительный риск развития поздних осложнений, таких как вторичный рак. Таким образом, необходимо провести как можно больше исследований у взрослых пациентов с СД1, прежде чем этот тип лечения может быть рассмотрен как этически и клинически оправданный у детей, даже в экспериментальных ситуациях. Есть надежда, что проводимые исследования по применению стволовых клеток в лечении СД должны решить проблему обеспечения достаточного количества β -клеток для проведения трансплантаций.

Специфическая иммунотерапия при СД1. С увеличением знаний об аутоиммунном процессе, происходящем в β -клетках, стало возможным более точно определять иммунные вмешательства на специфические Т-клетки, участвующие в патогенезе развития СД1. Анти-CD3-антитела могут блокировать аутоиммунный процесс, что было доказано проведенными в последние годы многообещающими исследованиями у пациентов в дебюте заболевания. И североамериканские, и французские исследователи, использующие для лечения моноклональные анти-CD3-антитела, показали, что таким образом можно блокировать аутоиммунный деструктивный процесс или по крайней мере отсрочить ухудшение функции β -клетки [35, 38]. Снижение остаточной секреции инсулина значительно замедлялось, но, к сожалению, выглядело это так, как будто снижение просто было отложено на 1 год, в то время как снижающаяся кривая С-пептида через 1 год лечения шла параллельно снижающейся кривой с плацебо. Возникло предположение, что, возможно, снижение функции β -клеток могло бы быть отсрочено на более длительный срок при использовании бустера (единой большой дозы препарата). В настоящее время эти исследования проводятся.

Следует отметить, что лечение анти-CD3-антителами до сих пор является наиболее успешной иммуносупрессивной (иммуномодулирующей) терапией, но не обладает узкоспецифичным влиянием на иммунную систему, чтобы избежать побочных эффектов. На сегодняшний день большинство пациентов испытывали так называемый синдром освобождения цитокинов, который, если будет проявляться более выраженно, может привести к летальному исходу. У большинства обследованных наблюдались такие побочные эффекты, как рвота, повышение температуры, мышечные боли, тромбоцитопения, лейкоцитопения с повышенной частотой возникновения инфекций и анемий. Поскольку в данной терапии реален благоприятный исход для функции β -клеток, возникающие побочные эффекты могут быть "приемлемыми" до тех пор, пока возможно будет избежать тяжелых осложнений. Но если возникнут серьезные побочные явления, то применение такого лечения трудно будет оправдать у детей, даже при благоприятном действии на функцию β -клеток.

Таким образом, на сегодняшний день представляется маловероятным, что этот вид лечения может являться терапией выбора для общего клинического использования. Также маловероятно, что этот тип терапии может быть принят как превентивное лечение у здоровых людей, у многих из которых никогда не возникнет СД.

Иммунная терапия аутоантигенами при СД1. При лечении аллергии уже давно было доказано, что введение специфического антигена может вызывать модуляцию иммунного ответа и регулировать функцию Т-клеток, которая будет предупреждать возникновение аллергической реакции. Эксперименты на животных продемонстрировали, что применение протеинов теплового шока может отсрочить развитие СД1 у особей, подверженных этому заболеванию. Пептид, называемый Diarper 277 (Пептор, Израель), был апробирован во второй фазе исследования у взрослых и доказал свою эффективность (сохранение инсулиновой секреции) почти без развития побочных явлений [64]. Более поздние исследования у детей и подростков с СД1 не дали результата [68], еще раз доказывая существующее большое различие между развитием заболевания СД1 у взрослых и детей. В настоящее время проводится исследование по лечению Diarper 277 латентного аутоиммунного диабета взрослых — Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood (LADA).

Протеины теплового шока не могут рассматриваться как антигены в аутоиммунном процессе при СД1, по крайней мере они не являются специфическими аутоантигенами для β -клеток. Инсулин, конечно, специфический аутоантиген, и, как упоминалось выше, использовался в исследовании DPT-1 и парентерально, и перорально для предотвращения СД без особого эффекта [21, 74]. В настоящее время проводятся новые исследования по применению интраназального инсулина у родственников больных.

Финское исследование The Diabetes Intervention in Prevention in Population (DIPP) изучает возможности профилактики СД в общей популяции [81]. Для этого все младенцы, родившиеся в 3 университетских больницах Финляндии, были подвергнуты скринингу на маркеры HLA-DQB1 из образцов пуповинной крови. Младенцы с высоким генетическим риском взяты под наблюдение. У них проводится скрининг на иммунологические маркеры с интервалом 3—12 мес до возраста 10 лет. Дети, имеющие высокий иммунологический риск, были приглашены участвовать в интервенционном исследовании с интраназальным введением инсулина, данные которого до сих пор не опубликованы.

Другой известный антиген — GAD может рассматриваться как аутоантиген, он продуцируется в островках, его уровень повышается при стимуляции β -клетки. Несколько исследований продемонстрировали, что действительно инъекции моноклональных антител, агонистов GAD, могут предотвратить возникновение СД у экспериментальных животных и данный эффект способен сохраняться и после начала аутоиммунного процесса, что делает использование данного препарата привлекательным у человека даже после начала заболевания. В исследовании второй фазы у пациентов с LADA обнаружено, что применение небольшой дозы этого антигена (20 мкг) приводило к улучшению функции β -клетки, наблюдавшееся в течение 2 лет, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Побочных эффектов не выявлено [4]. В процессе лечения отмечалось изменение соотношения CD4⁺ CD25⁺/CD4⁺ CD25-клеток, что указывало на механизм действия.

С такими многообещающими результатами было проведено исследование второй фазы у пациентов в возрасте от 10 до 18 лет, у которых только развился СД1. На основании того, что раннее лечение GAD давало эффект у пациентов с LADA, в исследование были включены пациенты с длительностью заболевания до 18 мес. Полученный результат был очень значительный, статистически и клинически достоверный. У пациентов с длительностью СД до 3 мес отмечалось отсутствие или минимальное снижение функции β -клеток во время последующего наблюдения в течение 15 мес при отсутствии эффекта у тех, у кого длительность СД была более 12 мес.

При этом данная терапия не сопровождалась развитием побочных явлений, что делает ее очень привлекательной [12].

Лечение GAD действительно оказывает влияние на состояние иммунного баланса, приводя к положительным сдвигам в отношении некоторых видов цитокинов, хемокинов и Т-клеток, которые сохраняются в течение 15 мес после вакцинации GAD. Если такие эффекты сохранятся в течение длительного времени и/или они могут быть подкреплены более высокой дозой препарата, то можно будет добиться более длительного сохранения остаточной функции β -клеток [12].

Таким образом, если пациенту установлен диагноз СД1 достаточно рано, когда еще отмечается хорошая инсулиновая секреция, то вполне возможны регенерация β -клеток спонтанная, или стимулированная, вызванная препаратами) и надежда на полную ремиссию. Если ремиссия станет достаточно длительной, можно будет подумать об использовании такого слова, как "излечение", что станет реальным прорывом в современной науке, занимающейся проблемами СД. И если применение вакцинации GAD не будет давать побочных эффектов, то ее использование станет возможным у лиц с высоким риском и, возможно, приведет к тому, что такие индивидуумы с хорошей инсулиновой секрецией смогут избежать клинических проявлений СД. Дальнейшие исследования покажут, можно ли подтвердить полученные данные. Если они подтвердятся, то есть надежда, что вакцинация GAD будет вызывать ремиссию СД1, и тогда излечение или предупреждение этого грозного заболевания станет реальным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кураева Т. Л., Титович Е. В., Колесникова Г. С., Петеркова В. А. // Сахарный диабет. — 2002. — Т. 2, № 15. — С. 2—5.
2. Титович Е. В., Кураева Т. Л. // Сахарный диабет. — 2002. — Т. 2, № 15. — С. 18—22.
3. Ширяева Т. Ю., Сунцов Ю. И., Щербачева Л. Н. // Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. "Задачи детской эндокринологии в реализации национального проекта "Здоровье". — Уфа, 2008. — С. 116—130.
4. Agardh C.-D., Corrado M. C., Lethagen A. L. et al. // J. Diabet. Complications. — 2005. — Vol. 19. — P. 238—246.
5. Amiel S. A., Sherwin R. S., Simonson D. C. et al. // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 315. — P. 215—219.
6. Atkinson M. A., Eisenbarth G. S. // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 221—229.
7. Bach J. F. // J. Autoimmun. — 2005. — Vol. 25. — P. 74—80.
8. Bingley P. J., Knip M., Gale E. A. M. // Pediatr. Adolescent. Endocrinol. — 1993. — Vol. 23. — P. 147—156.
9. Bingley P. J., Gale E. A., the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49. — P. 881—890.
10. Bjork E., Kampe O., Karlsson F. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 574—576.
11. Blom L., Persen L. A., Dahlquist G. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35. — P. 528—533.
12. Burke G. W., Ciancio G., Sollinger H. W. // Transplantation. — 2004. — Vol. 15, N 77. — P. 62—67.
13. Coutant R., Landais P., Rossillo M. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 1040—1046.
14. Dahlquist G., Blom L. G., Persson L.-A. et al. // Br. Med. J. — 1990. — Vol. 300. — P. 1302—1306.
15. Dahlquist G. G. // Causes of Diabetes: Genetic and Environmental Factors / Ed. R. D. G. Leslie. — Chichester, 1993. — P. 125—132.
16. Dahlquist G. G. // Diabet. Metab. Rev. — 1995. — Vol. 11. — P. 37—46.
17. Dahlquist G., Bennich S. S., Kallen B. // Br. Med. J. — 1996. — Vol. 313. — P. 1174—1177.
18. Dahlquist G. G., Mustonen L. for the Swedish Childhood Diabetes Study Group // Acta Paediatr. — 2000. — Vol. 89. — P. 1231—1237.
19. Dahlquist G. // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49. — P. 20—24.

20. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 128. — P. 517–523.
21. The Diabetes Prevention Trials — Type 1 Study Group // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28. — P. 1068–1076.
22. Driver J. P., Foreman O., Mathieu C. et al. // *Clin. Exp. Immunol.* — 2008. — Vol. 151, N 1. — P. 76–85.
23. Dupre J., Stiller C. R., Gent M. et al. // *Diabetes Care.* — 1988. — Vol. 11. — Suppl. 1. — P. 37–44.
24. Eisenbarth G. S., Sricanta S., Jackson R. et al. // *Diabet. Res.* — 1985. — Vol. 2. — P. 271–276.
25. Eizirik D. L., Darville M. I. // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50. — Suppl. 1. — P. 64–69.
26. Elliot R. B., Chase H. P. // *Diabetologia.* — 1991. — Vol. 34. — P. 362–365.
27. EURODIAB ACE Study Group // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 873–876.
28. Foulds G., Shepard R. M., Johnson R. B. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1990. — Vol. 25. — Suppl. A. — P. 73–82.
29. Gale E. A. // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45. — P. 588–594.
30. Gallou-Kabani C., Junien C. // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — P. 1899–1906.
31. Ginsberg-Fellner F., Witt M. E., Fedun B. et al. // *Rev. Infect. Dis.* — 1985. — Vol. 7. — Suppl. 1. — P. 170–176.
32. Hagglof B., Blom L., Dahlquist G. et al. // *Diabetologia.* — 1991. — Vol. 34. — P. 757–762.
33. Hayem G., Petit P. X., Levacher M. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1994. — Vol. 38. — P. 243–247.
34. Heinze E. // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 14. — Suppl. 15. — P. 99–102.
35. Herold K. C., Gitelman S. E., Masharani U. et al. // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — P. 1763–1789.
36. Holmberg H., Wahlberg J., Vaarala O., Ludvigsson J., ABIS Study Group // *Br. J. Nutr.* — 2007. — Vol. 97, N 1.
37. Honeyman M. C., Coulson B. S., Stone N. L. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49. — P. 1319–1324.
38. Hyppönen E., Laara E., Reunanen A. et al. // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 1500–1503.
39. Jun H. S., Yoon J. W. // *Diabet. Metab. Res. Rev.* — 2003. — Vol. 19. — P. 8–31.
40. Keller R. J., Eisenbarth G. S., Jackson R. A. // *Lancet.* — 1993. — Vol. 10. — P. 927–928.
41. Keymeulen B., Vandemeulebroucke E., Ziegler A. G. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 2598–2608.
42. Kilkkinen A., Virtanen S. M., Klaukka T. et al. // *Diabetologia.* — 2006. — Vol. 49. — P. 66–70.
43. Kim J. C., Bae C. S., Kim S. H. et al. // *Toxicol. Lett.* — 2003. — Vol. 142. — P. 103–109.
44. Kimura K., McCartney A. L., McConnell M. A. et al. // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1997. — Vol. 63. — P. 3394–3398.
45. Knip M. // *Acta Paediatr.* — 1998. — Suppl. 425. — P. 54–62.
46. Knip M., Veijola R., Virtanen S. et al. // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — Suppl. 2. — P. 125–136.
47. Kulmala P., Savola K., Reijonen H. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49. — P. 48–58.
48. Larsson H. E., Lynch B., Lernmark B. et al. // *Diabetologia.* — 2005. — Vol. 48. — P. 1484–1491.
49. Ludvigsson J., Heding L., Lieden G. et al. // *Br. Med. J.* — 1983. — Vol. 286. — P. 176–178.
50. Ludvigsson J., Samuelsson U., Johansson C. et al. // *Diabet. Metab. Res. Rev.* — 2001. — Vol. 17. — P. 131–136.
51. Ludvigsson J. // *Pediatr. Diabet.* — 2007. — Vol. 8. — Suppl. 6. — P. 34–39.
52. Mandrup-Poulsen T. // *Diabetologia.* — 1996. — Vol. 39. — P. 1005–1029.
53. Marid S., Bondestam M., Bergstrom R. et al. // *Acta Paediatr.* — 2004. — Vol. 93. — P. 1588–1595.
54. Mathieu C., Badenhop K. // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 16. — P. 261–266.
55. Nejentsev S., Cooper J. D., Godfrey L. et al. // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 2709–2712.
56. Orqvist E., Bjork E., Wallensten M. et al. // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 2191–2197.
57. Palmer J. P., McCulloch D. K. // *Diabetes.* — 1991. — Vol. 40. — P. 943–947.
58. Pani M. A., Knapp M., Donner H. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49. — P. 504–507.
59. Patterson C., Dahlquist G., Soltesz G. for the EURODIAB Study Group // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 1755–1760.
60. Patterson C. C., Dahlquist G., Soltesz G. et al. on behalf of the EURODIAB ACE Study Group // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44. — Suppl. 3. — P. B9–B16.
61. Peltola H., Davidkin I., Paunio M. et al. // *J. A. M. A.* — 2000. — Vol. 284. — P. 2643–2647.
62. Pipeleers D., Hoorens A., Marichal-Pipeleers M. et al. // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50. — Suppl. 1. — P. 52–57.
63. Pundziute-Lycka A., Dahlquist G. G., Nystrom L. et al. // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45. — P. 783–791.
64. Pundziute-Lycka A., Persson L. A., Cedermarck G. et al. // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 12. — P. 2784–2789.
65. Rasanen M., Niinikoski H., Keskinen S. et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 58. — P. 162–172.
66. Raz I., Ellas D., Avron A. et al. // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 1749–1753.
67. Rimmele T., Boselli E., Breilh D. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2004. — Vol. 53. — P. 533–535.
68. Schloot N. C., Meierhoff G., Lengyel C. et al. // *Diabet. Metab. Res. Rev.* — 2007. — Vol. 23. — P. 276–285.
69. Seenia V., Peechakara, Pittas A. G. // *Nat. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 4. — P. 182–183.
70. Shan S. C., Malone J. I., Simpson N. E. // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 320. — P. 550–554.
71. Songer T. J., LaPorte R. E., Tajima N. et al. // *Br. Med. J.* — 1986. — Vol. 292. — P. 1419–1422.
72. Stene L. C., Rolv P. M., Lie R. T. and the Norwegian Childhood Diabetes Study Group // *Br. Med. J.* — 2001. — Vol. 322. — P. 889–892.
73. Tun R. Y. M., Peakman M., Alviggi L. et al. // *Br. Med. J.* — 1994. — Vol. 292. — P. 1063–1068.
74. Type 1 Diabetes Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 1685–1691.
75. Tzigounis V., Katsilambros N., Prevedourakis C., Papaevangelou G. // *J. Reprod. Med.* — 1997. — Vol. 19. — P. 259–261.
76. Undliken D. E., Bennett S. T., Todd J. A. et al. // *Diabetes.* — 1995. — Vol. 44. — P. 620–625.
77. Virtanen S. M., Saukkonen T., Savilahti E. et al. // *Diabetologia.* — 1994. — Vol. 37. — P. 381–407.
78. Virtanen S. M., Laara E., Hyppönen E. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49. — P. 912–917.
79. Viskari H., Ludvigsson J., Uibo R. et al. // *Diabetologia.* — 2005. — Vol. 48. — P. 1280–1287.
80. Voltarelli J. C., Couri C. E., Stracieri A. B. et al. // *J. A. M. A.* — 2007. — Vol. 297. — P. 1568–1576.
81. Wahlberg J., Vaarala O., Ludvigsson J., ABIS Study Group // *Br. J. Nutr.* — 2006. — Vol. 95, N 3. — P. 603–608; Vol. 96, N 5. — P. 991; discussion P. 992.
82. Williams A. J., Bingley P. J., Moore W. P., Gale E. A., ENDIT Screening Group // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45. — P. 217–223.
83. Witt A., Sommer E. M., Cichna M. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 188. — P. 816–819.

Поступила 10.11.08

© А. О. ЕМЕЛЬЯНОВ, 2009

УДК 615.357:577.175.722].03:616.379-008.64].032

А. О. Емельянов

ПОМПОВАЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Институт детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) ФГУ Эндокринологический научный центр (дир. — академик РАН и РАМН И. И. Дедов) Росмедтехнологий, Москва

Инсулиноterapia — фармацевтическое лечение, используемое у больных диабетом для снижения уровня глюкозы крови. У пациентов, получающих инсулиноterapia, оптимизация уровня глюкозы крови может быть достигнута с помощью различных типов инсулина и разными методами, такими, как MDI (multiple daily injections) — режим множественных ежедневных инъекций, CSII (continuous subcutaneous insulin infusion) — длительная подкожная инфузия инсулина и традиционная терапия.

Режим CSII был предложен в 1970-х годах как путь для достижения и поддержания жесткого контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа (СД1) [32]. С этого времени разработано множество различных инсулиновых помп и решено множество технических проблем. В последнее десятилетие эти устройства стали гораздо безопаснее, меньше в размерах и удобнее для применения на практике. Как MDI, так и CSII относятся к режимам интенсифицированной инсулинотерапии. Однако за счет продолжительного введения инсулина в режиме базисной секреции метод CSII более физиологичен. Режим CSII может обеспечить более эффективный способ доставки инсулина в кровяное русло и минимизировать риск гипогликемий. Он может оказаться предпочтительным для тех, кто испытывает сложности со следованием режиму MDI. В то же время при использовании данного метода могут развиваться побочные эффекты, включая техническую неисправность помпы, инфицирование в местах установки катетера, раздражение или дискомфорт [7, 19]. Согласно некоторым последним публикациям [18, 34, 37], такие нежелательные явления теперь возникают реже.

Последний опубликованный метаанализ исследований, сравнивающих CSII и MDI [33, 36], продемонстрировал улучшение гликемического контроля с использованием помповой терапии у пациентов с СД1. В настоящее время только несколько обзоров посвящено применению CSII у взрослых, подростков и маленьких детей с СД1, а также у пациентов с СД2.

Были проанализированы рандомизированные контролируемые исследования пациентов любого пола и возраста, страдающих СД1 или СД2 и получающих инсулиноterapia (исключая беременных). При этом продолжительность исследования была не менее 4 нед и в нем участвовали не менее 10 пациентов. Были приняты в расчет исследования, которые сравнивали круглосуточное использование CSII с MDI (таким образом, исследования с применением помповой терапии только ночью были исключены). Инсулиноterapia классифицировали как MDI, если более 50% всех пациентов в группе сравнения получали 3 инъекции инсулина короткого действия в день и более. Вид инсулина короткого действия должен был быть одинаковым в обеих группах, будь это инсулин регулар или аналог. Исследования, проведенные в смешанных группах пациентов (больные с СД1, СД2, дети), были исключены из анализа независимо от результатов, представленных отдельно для каждой группы обследованных.

Взрослые пациенты с СД1. Все исследования имели открытый дизайн: 7 — параллельный и 10 — перекрестный. В общей сложности 908 пациентов приняли участие в 17 рандомизированных исследованиях. Продолжитель-

ность наблюдения составляла от 5 нед до 2 лет. В 12 исследованиях использовался регулярный человеческий или свиной инсулин, а в 5 — аналоги инсулина ультракороткого действия в режимах MDI и CSII. В 1 исследовании [31] режим MDI сравнивался с двумя режимами CSII, в одном из которых базальная доза в течение всей ночи была фиксирована, а во втором увеличена в ранние утренние часы (5–8 ч).

Качество 15 исследований было оценено по категории С (достаточных доказательств нет — имеющихся данных недостаточно для вынесения решения, но рекомендации могут быть даны с учетом других обстоятельств) и только 2 — по категории В (относительная убедительность доказательств — достаточно аргументов в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение). Одно исследование имело такой серьезный дефицит качества [31], что его результаты не были включены в соответствующий анализ. В этой работе пациентов опрашивали на предмет удовлетворенности лечением немедленно после процесса рандомизации ($n = 96$), если они соглашались с назначенным лечением. Если они отказывались, их немедленно исключали из исследования. Это не является стандартной процедурой, и фактически 32 пациента в этом исследовании были исключены еще до начала терапии.

Исследования с участием пациентов с СД2. Оба исследования имели открытый параллельный дизайн [22, 35], было рандомизировано 234 пациента. Продолжительность исследований составила 24 и 54 нед соответственно. В обоих исследованиях использовались аналоги инсулина ультракороткого действия для MDI- и CSII-режимов. Подробная информация о типах инсулина и моделях инсулиновых помп представлена в таблице. Качество одного исследования было оценено по категории С, а другого — по категории В.

Исследования с участием детей, больных СД1. Из всех доступных нам рандомизированных контролируемых исследований 1 имело перекрестный дизайн [40], а 2 других — параллельный [17, 48]. В общей сложности 74 ребенка приняли участие в 3 рандомизированных контролируемых исследованиях. Продолжительность периодов лечения и наблюдения в 2 исследованиях была 16 нед, а в 1 — 52 нед. В 2 исследованиях участвовали подростки [17, 40]. Одно из них включало детей младшего возраста, в среднем 4 лет. В исследовании с более старшими детьми использовали инсулин регулар [40], в 2 других с участием детей младшего возраста — аналоги инсулина в инсулиновых помпах и в качестве болюса в режиме MDI в группе сравнения. Инсулин гларгин применяли в качестве базального инсулина у всех пациентов в группе MDI в одном исследовании [40] и у 60% детей в конце другого [48], в то время как оставшиеся больные в этом исследовании в качестве базиса использовали инсулины NPH и ультраленте. Качество одного исследования было оценено по категории С и 2 других — по категории В.

Гликемический контроль — гликированный гемоглобин. В метаанализ [29] были включены 12 работ по изменению уровня гликированного гемоглобина в конце исследования. Когда было подсчитано стандартизованное среднее различие (standardised mean difference — SMD), эффект между группами лечения составлял $-0,6$ (95% CI: $-0,87, -0,22$) при сравнении групп CSII и MDI в пользу

Характеристика исследований, включенных в обзор

Исследования	Дизайн	Продолжительность	n	Возраст обследованных	CSII-режим		MDI-режим	Результаты в конце исследования, mean (p value)				Качество исследования	
					длительность диабета, годы	тип инсулина		модель помпы	короткий/длинный инсулин	малые гипогликемии против общего числа гипогликемий	HbA _{1c} , %		общая доза инсулина
					<i>Adults, type 1</i>								
J. Vak и соавт., 1987 [1]	Перекрестное	6 мес	20	24	6	Regular	G-MS-36	Regular/NPH	n.a.	n.a.	46,6 vs 51,9 (p < 0,05)	76,6 vs 74,8 (p < 0,01)	C
I. Berg и соавт., 1998 [4]	Параллельное	24 мес	33	18—19, median	10—12, median	n.a.	n.a.	n.a./n.a.	n.a.	8,6 vs 9,6 (p < 0,02)	0,95 vs. 0,91	n.a.	C
J. Chiasson и соавт., 1984 [8]	Перекрестное	3 мес	12	27	15	Regular	MHI	Regular/ultralente	n.a.	9,1 ^d vs 8,7 ^d (NS)	43,9 vs 56,1 (p < 0,01)	n.a.	C
A. Ciavarella и соавт., 1985 [9]	Параллельное	12 мес	14	33	14—16	n.a.	MJ-MC-2	Regular/n.a.	n.a.	9,0 ^d vs 11,4 ^d	45 vs 45	n.a.	C
J. DeVries и соавт., 2002 [16]	Параллельное	16 мес	79	36—37	18	Insulin analogue	HTr-PI	Analogue/NPH	3,1 vs 2,0	n.a.	n.a.	77,9 vs 80,7	C
H. Hanaire-BROUTIN и соавт., 2000 [20]	Перекрестное	4 мес	41	44	20	Insulin analogue	MM-506/507, HTr-D/V	Analogue/NPH	2,0 vs 2,2 (NS)	7,9 vs 8,2 (p < 0,001)	38,5 vs 47,3 (p < 0,0001)	68,7 vs 69,0 (NS)	C
I. Hirsch и соавт., 2005 [24]	Перекрестное	5 мес	10	43	22	Insulin analogue	Prestudy insulin pump	Analogue/glargine	1,2 vs 1,1 (NS)	n.a.	40,9 vs 46,1 (p = 0,08)	n.a.	C
Home и соавт., 1982 [25]	Перекрестное	10 нед	11	40	22	Regular	MHI-1001, AS-6C	Regular/ultralente	0,3 vs 0,4 (n.a)	10,0 ^d vs 11,7 ^d (p = 0,026)	51 vs 80 (p = 0,004)	68,9 vs 67,0 (p = 0,023)	C
R. Hoogma и соавт., 2006 [26]	Перекрестное	18 мес	27	35—37	14—15	Insulin analogue	HTr-VIOO, HTr-PI-VIOO	Analogue/NPH	0,9 vs 1,1 (S)	7,5 vs 7,7 (p < 0,001)	0,53 vs 0,71 (p < 0,0001)	n.a.	C
R. Nosadini и соавт., 1988 [31]	Параллельное	1 год	96	32—36	7—8	n.a.	MJ-MC-20, BTr-II	Regular/n.a.	0,7 vs 1,1 (S)	6,3 vs 7,1 (unclear)	n.a.	n.a.	C
N. Saurbrey и соавт., 1988 [38]	Перекрестное	10 нед	21	32	15	Regular	AS-6C, Med-209	Regular/monotard	n.a.	7,6 vs 7,6 (NS)	0,62 vs 0,64	n.a.	C
A. Schiffrin и соавт., 1982 [39]	Перекрестное	6 мес	20	25	10	Regular	MHI-1001	Regular/NPH	n.a.	8,2 ^d vs 8,4 ^d (NS)	41,0 vs 44,0 (NS)	n.a.	C
A. Schmitz и соавт., 1989 [42]	Перекрестное	6 мес	10	37	24	Regular	Nor-1	Regular/NPH	n.a.	7,0 vs 7,7 (p = 0,002)	0,55 vs 0,60 (p = 0,02)	73,0 vs 72,8 (NS)	C
Y. Schottenfeld-Naor и соавт., 1985 [43]	Перекрестное	4 мес	11	29	15	Regular	Nor-I, Med-209-100, AS-6MP	Regular/NPH	2,6 vs 3,3 (NS)	7,8 ^d vs 8,9 ^d (p < 0,001)	38,0 vs 46,3 (p < 0,01)	n.a.	C
E. Tsui и соавт., 2001 [46]	Параллельное	9 мес	27	36	15—17	Insulin analogue	MM-507	Analogue/NPH	2,0 vs 1,9 (NS)	7,4 vs 7,6 (NS)	0,6 vs 0,7 (NS)	n.a.	B
Ziegler и соавт., 1990 [49]	Параллельное	2 года	96	32, median	15—18, median	Regular	Nor-I, BTr-I + II, AS-8MP, Pro-EI	Regular/NPH	n.a.	8,7 ^d vs 8,4 ^d (NS)	n.a. (NS)	24,2 vs 22,5 kg/m ² (S)	C
Oslo Study 1985—1988 [6, 11—15, 21]	Параллельное	2 года	30	26—27	13	Regular	Nor-I, AS-6C	Regular/NPH	1,7 vs 1,2 (NS)	8,7 ^d vs 9,1 ^d (n.a.)	0,68 vs 0,72 (NS)	70,5 vs 75,1 (NS)	B
					<i>Patients, tupe 2</i>								
W. Herman и соавт., 2005 [22]	Параллельное	52 нед	107	66—67	15—17	Insulin analogue	MM-508	Analogue/glargine	1,1 vs 1,2 (NS)	6,6 vs 6,4 (NS)	108 vs 108 (p = 0,998)	n.a.	B
P. Raskin и соавт., 2003 [35]	Параллельное	24 нед	127	55—56	12—14	Insulin analogue	MM-507	Analogue/NPH	0,2 vs 0,3 (n.a.)	7,6 vs 7,5 (NS)	0,7 vs 0,8 (n.a.)	98,1 vs 97,6 (NS)	C
					<i>Children, tupe 1</i>								
E. Doyle и соавт., 2004 [17]	Параллельное	16 нед	32	13	6—7	Insulin analogue	MM-508, Par-511	Analogue/l glargine	n.a.	7,2 vs 8,1 (p < 0,05)	0,9 vs 1,2 (p = 0,003)	n.a.	B
A. Schiffrin и соавт., 1983 [40, 41]	Перекрестное	16 нед	20	15	9	Regular	MHI-2703	Regular/NPH or lente	n.a.	8,9 ^d vs 9,7 ^d (p < 0,05)	0,73 vs more (p < 0,001)	n.a.	C
D. Wilson и соавт., 2005 [48]	Параллельное	1 год	22	4	1	Insulin analogue	MM-508	Analogue/glargine ^o	Similar	7,9 vs 7,7 (NS)	0,62 vs 0,73 (n.a.)	n.a.	B

Примечание. n.a. (not applicable) — неприменимо; vs (versus) — против; NS (non significant) — статистически незначимо; median — средний.

метода MDI, что соответствует значению $-0,6\%$ в оригинальных единицах. I_2 -статистика методом Хиггинса (оценка процента вариабельности) была оценена в 75% , что указывает на существенную гетерогенность.

В 6 из 12 исследований использовался HbA_{1c} , в то время как в 6 других — HbA_1 при измерении гликированного гемоглобина. Анализ различных методов показал, что в исследованиях, использующих HbA_{1c} , различия между группами CSII и MDI были статистически значимыми в пользу CSII с взвешенным средним различием (weighted median difference — WMD) $-0,4\%$ (95% CI: $-0,65, -0,20$; $I^2 = 72\%$). Для других исследований, в которых измерялся HbA_1 , WMD составлял $-0,6\%$ (95% CI: $-1,34, 0,14$; $I^2 = 84\%$).

В исследованиях продолжительностью меньше 6 мес для гликированного гемоглобина при сравнении режимов CSII и MDI SMD был $-0,4$ (95% CI: $-0,82, -0,01$), что эквивалентно $-0,4\%$ в оригинальных единицах. В исследованиях большей длительности (6 мес и более) при сравнении методов CSII и MDI SMD составлял $-0,7\%$ (95% CI: $-1,24, -0,19$), что соответствует $-0,8$ в оригинальных единицах. В обоих исследованиях были доказательства гетерогенности для коротких ($I^2 = 55\%$) и продолжительных ($I^2 = 82\%$) исследований. Для исследований, использующих параллельный дизайн, SMD для гликированного гемоглобина был $-0,9\%$ (95% CI: $-1,64, -0,10$; $I^2 = 85\%$) при сравнении методов CSII и MDI, что соответствует $-1,2\%$ в оригинальных единицах. Для исследований с перекрестным дизайном SMD для гликированного гемоглобина был $-0,4\%$ (95% CI: $-0,68, -0,07$; $I^2 = 52\%$), что соответствует $-0,4\%$ в оригинальных единицах. Для исследований, опубликованных в 2000 г. и позднее, WMD был $-0,4\%$ (95% CI: $-0,60, -0,14$; $I^2 = 69\%$) при сравнении методов CSII и MDI.

Пациенты с СД2. В обоих исследованиях [22, 35] не было значительных различий в уровне HbA_{1c} между группами лечения в конце исследования (см. таблицу).

Исследования с участием детей, больных СД1. Гликированный гемоглобин снижался более выражено у пациентов группы CSII во всех трех анализируемых исследованиях. В конце наблюдений HbA_{1c} / HbA_{1e} был значительно ниже в группе CSII в исследованиях, проведенных у подростков [17, 40]. В исследовании, включающем детей младшего возраста [48], гликированный гемоглобин был немного выше в группе CSII, но не достигал статистической значимости (см. таблицу).

Потребность в инсулине

Взрослые пациенты с СД1. Из 14 исследований, публикующих данные о потребности в инсулине в конце исследования, в 12 докладывалось, что доза инсулина была ниже в группах, получающих лечение методом CSII [13, 18, 20, 24–26, 38, 39, 42, 43, 46]. В 7 из этих исследований [1, 8, 20, 25, 26, 42, 43] различия были статистически значимыми.

В одном исследовании [9] не выявлено различий между группами лечения, а в другом [4] было показано статистически незначимое увеличение потребности в инсулине в группе пациентов, использующих помповую инсулинотерапию. В более поздних исследованиях пациенты, рандомизированные в группу CSII, начинали терапию с более высокой дозы инсулина, и в дальнейшем у них отмечалось более значимое ее снижение или меньшее увеличение по сравнению с больными группы MDI.

Исследования с участием пациентов с СД2. К концу исследования не было показано значительного различия в потребности в инсулине. P. Raskin и соавт. [35] показали небольшое снижение потребности в инсулине в группе CSII по сравнению с группой MDI, в то время как W. Netman и соавт. [22] не нашли таких различий.

Дети с СД1. Во всех 3 исследованиях отмечалась более низкая потребность в инсулине в группе CSII по сравнению с MDI в конце периода наблюдения. При этом в исследованиях с подростками [17, 40] эти различия были статистически значимыми.

Гипогликемии

Различия между исследованиями. В связи с различиями в определениях гипогликемических эпизодов и продолжительности исследований (от 5 до 104 нед), из-за частого пропуска измерений и малого числа пациентов, имевших тяжелые гипогликемии, метаанализ гипогликемических эпизодов не проводился [29].

Тяжелые гипогликемии у взрослых пациентов с СД1. Во всех исследованиях тяжелые гипогликемические эпизоды были редки. В 4 из 17 исследований [4, 8, 9, 25] о них нет упоминаний. В 3 других [38, 42, 43] отмечалось, что тяжелые гипогликемии не развивались. Информация о числе пациентов с тяжелыми гипогликемиями имеется в 6 исследованиях [1, 13, 16, 20, 24, 39], также в 4 [26, 31, 46, 49] представлены менее подробные данные о проценте или числе тяжелых гипогликемических эпизодов в группах лечения. Пропорция пациентов с тяжелыми гипогликемиями колебалась от 0 до 0,13 в группе CSII и от 0 до 0,4 в группе MDI. Только в 2 исследованиях [13, 16] имелась информация о результатах формального статистического теста по числу пациентов с тяжелыми гипогликемиями в группах лечения, которые не имели статистических различий.

Средние/легкие гипогликемии у взрослых пациентов с СД1. В 6 из 17 исследований [1, 4, 8, 9, 38, 42] не было отчета о средних или легких гипогликемиях. В 2 других исследованиях [25, 46] представлены данные только об общем числе гипогликемий, но в последнем [46] может быть подсчитан процент средних/легких гипогликемий, так как указано количество тяжелых гипогликемий. В 6 исследованиях [13, 16, 20, 24, 26, 43] дана информация о числе случаев средней/легкой гипогликемии на 1 пациента за определенный период времени, которое колеблется от 0,9 до 3,1 случая в неделю на пациента в группе CSII и от 1,1 до 3,3 случая в неделю в группе MDI. Среднее значение составляет 1,9 для группы CSII и 1,7 для MDI. Из-за большого числа лиц, вышедших из исследования [31], данные этой работы не включены в итоговый результат. В одном исследовании [39] представлено только общее число случаев гипогликемий средней тяжести за весь период наблюдения. Двухгодичное исследование, проведенное D. Ziegler [49], анализирует только число гипогликемических эпизодов на группу в течение 6-месячного периода; оно выше в группе CSII и статистически значимо в 3 из 4 периодов.

Тяжелые гипогликемии у пациентов с СД2. Информация о тяжелых гипогликемиях представлена в обоих публикациях [22, 35]. Во всех случаях тяжелые гипогликемические эпизоды крайне редки. В одном исследовании [35] не отмечалось тяжелых гипогликемий, а в другом [22] 3 пациента в группе CSII и 6 в группе MDI перенесли тяжелые гипогликемии. По числу эпизодов на 1 пациента в год не было статистических различий, хотя отмечалась тенденция к их уменьшению в группе CSII (CSII — 0,1 и MDI — 0,2 события на 1 пациента в год).

Гипогликемии средней тяжести у пациентов с СД2. Подробные данные по числу гипогликемий средней тяжести представлены в обоих исследованиях [22, 25], с незначительным снижением частоты гипогликемий в группе CSII [22] (CSII — 1,1 и MDI — 1,2 события на 1 пациента в год). В исследовании, проведенном P. Raskin [35], число гипогликемий было также ниже в группе CSII: 0,8 (CSII) и 1,2 (MDI) эпизода на 1 пациента в месяц.

Тяжелые гипогликемии у детей с СД1. Во всех анализируемых исследованиях число тяжелых гипогликемических эпизодов очень мало: только 3 случая были зафиксированы у пациентов в группе CSII и 6 — в группе MDI. В одном исследовании [17] 4 пациента в группе MDI и 1 в группе CSII перенесли тяжелые гипогликемии. Не выявлено различий в группах CSII и MDI в 2 других исследованиях [40, 48], где описывалось по одному эпизоду тяжелой гипогликемии в каждой группе лечения.

Нежелательные явления

Исследования с участием взрослых пациентов с СД1. Информация о нежелательных явлениях, иных, чем гипогликемии, была недостаточной во всех доступных публикациях.

Только в 4 исследованиях фиксировались серьезные нежелательные явления, иные, чем гипогликемии. Число таких случаев было мало, а в 2 исследованиях [43, 44] серьезные нежелательные явления не отмечались. В другом исследовании [49] выявлен только 1 такой эпизод, в результате которого пациент вышел из группы лечения CSII. В другой работе [26] докладывалось о 15 серьезных нежелательных явлениях в группе MDI по сравнению с 20 случаями в группе CSII (включая 4 эпизода кетоацидоза).

Данные о случаях кетоацидоза были представлены в 10 исследованиях. Только в 1 из них [31] докладывалось о статистически значимом увеличении случаев кетоацидоза в группе MDI по сравнению с обеими группами CSII (с фиксированным и изменяемым режимами введения базальной дозы инсулина), но это исследование не принималось в анализ по причине большого количества недочетов в процессе рандомизации. В исследовании D. Ziegler [49] отмечалось, что число эпизодов кетоацидоза на 100 пациенто-лет было выше в группе CSII, но различие не было статистически значимым. Все другие исследования отмечали только несколько эпизодов кетоацидоза: в 3 наблюдениях был 1 случай кетоацидоза в группе CSII [24, 38, 43], в другом исследовании [16] кетоацидоз имел место в обеих группах лечения, и еще в одном [26] докладывалось о 4 случаях кетоацидоза в группе CSII и отсутствии их в группе MDI. В исследовании из Oslo [14] у 2 пациентов развился кетоацидоз в группе CSII и не отмечалось случаев кетоацидоза в группе MDI. Данные по гипергликемии были представлены только в одном исследовании. Однако из-за большого количества неточностей результаты гипергликемических эпизодов этого исследования [31] не могут быть интерпретированы.

В 4 исследованиях отмечались проблемы в местах инфузии инсулина. В исследовании R. Hoogma [26] 8,2% пациентов в группе CSII по сравнению с 0,8% в группе MDI имели проблемы в местах введения инсулина, без предоставления более подробной информации. В другом исследовании [38] имели место 3 эпизода подкожной инфекции в группе CSII (в 1 случае потребовалось хирургическое вмешательство) у тех же пациентов, у которых развился кетоацидоз. В одной работе [43] нежелательные явления в местах инфузии фиксировались дважды, кроме того, имелись проблемы с подачей инсулина (например, проблемы с катетером, остановка помпы или ошибки в введении дозы инсулина, проблемы с батареей, фиксацией резервуара). В исследовании Oslo [14] отмечалось 8 эпизодов развития подкожных абсцессов у 6 пациентов в группе CSII по сравнению с отсутствием таковых в группе MDI. Только в одной публикации [31] была информация о смертности: умер 1 пациент в группе CSII с изменяемым режимом введения базальной дозы инсулина. У пациента отмечался высокий уровень гликемии в течение 2 дней перед смертью, гипертермия и ацетонурия, и уровень глюкозы крови не снижался в ответ на увеличение вводимой дозы инсулина.

Пациенты с СД2. В обеих публикациях представлена информация о местных реакциях в местах введения инсулина. В одном исследовании [22] значительно больше пациентов в группе MDI имели гематомы в местах инъекций по сравнению с группой CSII, где у значительного числа пациентов отмечались воспаления или раздражения в местах инфузии инсулина. В другом исследовании [35] только в группе CSII были реакции в местах введения инсулина, но не представлены данные о статистической значимости. В обоих исследованиях было больше технических проблем в группе CSII. Данные по гипергликемическим эпизодам были представлены в одном исследовании [35]. Эти эпизоды отмечались значительно чаще в группе MDI, хотя информация о статистической значимости не представлена.

Дети с СД1. В исследовании E. Doyle [17] было по одному эпизоду кетоацидоза для обеих групп лечения, в то время как в другом исследовании [48] во всех группах кетоацидоз не зафиксирован. Другая информация о нежелательных явлениях в этих публикациях не представлена.

У взрослых пациентов с СД1 лечение методом CSII по сравнению с MDI ведет к лучшему гликемическому контролю, со снижением потребности в инсулине и без увеличения частоты гипогликемических эпизодов. CSII может быть, таким образом, признан лучшим методом выбора у взрослых пациентов с СД1. У пациентов с СД2 лечение методом CSII не показало результатов лучшего гликемического контроля по сравнению с методом MDI. Также не отмечалось различий по частоте гипогликемических эпизодов и потребности в инсулине. Таким образом, можно сделать заключение, что метод CSII у пациентов с СД2 не имеет преимуществ перед методом MDI. Результаты работ, проведенных у подростков с СД1, показывают лучший эффект CSII-терапии по сравнению с методом MDI в плане изменения уровня гликированного гемоглобина, но вследствие низкого числа обследованных и малой продолжительности исследований можно с меньшей уверенностью говорить о положительном результате терапии у подростков по сравнению со взрослыми. Также нет ясной информации о частоте гипогликемий у подростков из-за недостаточного числа работ. Вследствие ограниченных данных, имеющихся в наличии, невозможно сделать заключение об эффекте CSII-терапии у детей младшего возраста.

Анализ обзоров [23, 29, 47] по оценке эффективности и безопасности помповой инсулинотерапии для 3 групп пациентов представляет определенные сложности при интерпретации значимости результатов. Проводимые исследования и качество публикаций были низкими, а информация об особенностях высококачественных исследований, которые могли быть включены в анализ, в большинстве случаев пропущена. В дальнейшем в метаанализе различий HbA_{1c} у пациентов с СД1 [26] была определена высокая степень гетерогенности. Положительный эффект лечения методом CSII был сходен в исследованиях, продолжавшихся до 6 мес и больше. При сравнении исследований, согласно их дизайну, результаты оставались статистически значимыми в пользу метода CSII как в параллельных, так и в перекрестных исследованиях. В исследованиях, использующих определение HbA_{1c}, метод CSII показал статистически значимое снижение его уровня, а в более старых работах, использующих определение HbA, для оценки гликемического контроля, различия между группами лечения не имели статистической значимости. Три исследования, опубликованных в 2000 г. и позднее, где использовались самые современные устройства введения инсулина (которые были также предложены к применению в амбулаторной практике в клинике медицинского университета Граца), поддержали преимущества лечения методом CSII. Однако даже в тех исследованиях, где использовались аналоги

инсулина ультракороткого действия, не было доказано их явного клинического преимущества [45].

Однако ни один из этих чувствительных методов анализа не может объяснить наблюдаемую гетерогенность, которая скорее всего вызвана комбинацией нескольких сложных факторов (исследования до 1982 г., низкое качество исследований, различный дизайн исследований, малые группы лечения, различные типы помп и т. д.). Необходимо также отметить, что гетерогенность может быть вызвана не только качественно различными результатами, но и количественными различиями. Из этих ограничений ясно, что данные, полученные в результате последних метаанализов [29, 47], должны критически оцениваться, даже если они похожи на показатели прежних метаанализов [10, 33, 36].

В отношении потребности в инсулине метаанализ не проводился, так как сложно интерпретировать данные из разных исследований, где в одних оценивается потребность в инсулине на 1 человека в день, а в других — потребность на массу тела в день.

Дальнейшие проблемы интерпретирования результатов возникают из-за разных определений гипогликемических эпизодов, различной продолжительности исследований, малого числа пациентов с тяжелыми гипогликемиями и часто пропущенных результатов измерений гликемии во время эпизода.

Данные по нежелательным явлениям также неудовлетворительны во всех исследованиях, включенных в обзор. Результаты показывают, что нет различий в частоте нежелательных явлений между группами. Кетоацидоз в некоторых случаях чаще имеет место в группе CSII; процент местных реакций и технические проблемы также выше у пациентов на помповой инсулинотерапии. В одном исследовании показано значительное увеличение гипергликемических эпизодов в группе CSII, а в другом зарегистрирована смерть пациента в группе CSII.

В то время как результаты этого обзора по эффективности метода CSII по сравнению с методом MDI у взрослых пациентов с СД1 и СД2 могут быть признаны ясными, требуются дальнейшие исследования по оценке эффективности CSII-терапии у детей и подростков с СД1.

ЛИТЕРАТУРА

- Bak J. F., Nielsen O. H., Pedersen O., Beck-Nielsen H. // *Diabet. Res.* — 1987. — Vol. 6. — P. 155–158.
- Bangstad H. J., Kofoed-Enevoldsen A., Dahl-Jorgensen K., Hansi K. F. // *Diabetologia.* — 1992. — Vol. 35. — P. 1165–1171.
- Bangstad H. J., Osterby R., Dahl-Jorgensen K. et al. // *Diabetologia.* — 1994. — Vol. 37. — P. 483–490.
- Berg T. J., Nourooz-Zadeh J., Wolff S. P. et al. // *Diabetes Care.* — 1998. — Vol. 21. — P. 1295–1300.
- Brinckmann-Hansen O., Dahl-Jorgensen K., Hanssen K. F., Sandvik L. // *Am. J. Ophthalmol.* — 1985. — Vol. 100. — P. 644–653.
- Brinckmann-Hansen O., Dahl-Jorgensen K., Hanssen K. F., Sandvik L. // *Ophthalmology* — 1988. — Vol. 95. — P. 1358–1366.
- Chantelau E., Spraul M., Muhlhauser I. et al. // *Diabetologia.* — 1989. — Vol. 32. — P. 421–426.
- Chiasson J. L., Ducros F., Poliquin-Hamet M. et al. // *Diabetes Care.* — 1984. — Vol. 7. — P. 331–337.
- Ciavarella A., Vannini P., Flammini M. et al. // *Diabet. Metab.* — 1985. — Vol. 1. — P. 3–8.
- Colquitt J. L., Green C., Sidhu M. K. et al. // *Hlth Technol. Assess.* — 2004. — Vol. 8. — P. 1–171.
- Dahl-Jorgensen K., Brinckmann-Hansen O., Hanssen K. F. et al. // *Br. Med. J.* — 1985. — Vol. 290. — P. 811–815.
- Dahl-Jorgensen K., Brinckmann-Hansen O., Hanssen K. F. et al. // *Br. Med. J.* — 1986. — Vol. 293. — P. 1195–1199.
- Dahl-Jorgensen K. // *Acta Endocrinol.* — 1987. — Vol. 284. — P. 1–38.
- Dahl-Jorgensen K., Hanssen K. F., Kierulf P. et al. // *Acta Endocrinol.* — 1988. — Vol. 117. — P. 19–25.
- Dahl-Jorgensen K., Torjesen P., Hanssen K. F. et al. // *Diabetes.* — 1987. — Vol. 36. — P. 1–5.
- DeVries J. H., Snoek F. J., Kostense P. J. et al. // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 2074–2080.
- Doyle E. A., Weinzierl S. A., Steffen A. T. et al. // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 1554–1558.
- Guilhem I., Leguerrier A. M., Lecordier F. et al. // *Diabet. Metab.* — 2006. — Vol. 32. — P. 279–284.
- Guinn T. S., Bailey G. J., Mecklenburg R. S. // *Diabetes Care.* — 1988. — Vol. 11. — P. 46–51.
- Hanaire-Broutin H., Melki V., Bessieres-Lacombe S., Tauber J. P. // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23. — P. 1232–1235.
- Hanssen K. F., Dahl-Jorgensen K., Brinckmann-Hansen O. // *Acta Endocrinol.* — 1985. — Vol. 272. — P. 57–60.
- Herman W. H., Hag L. L., Johnson S. L. et al. // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28. — P. 1568–1573.
- Higgins J. P. T., Green S., eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 4.2.4* // *TI Cochrane Library.* — Chichester, 2005. — Issue 2.
- Hirsch I. B., Bode B. W., Garg S. et al. // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28. — P. 533–538.
- Home P. D., Capaldo B., Burrin J. M. et al. // *Diabetes Care.* — 1982. — Vol. 5. — P. 466–471.
- Hoogma R. P., Hammond P. J., Gomis R. et al. // *Diabet. Med.* — 2006. — Vol. 23. — P. 141–147.
- Husted S. E., Nielsen H. K., Bak J. F., Beck-Nielsen H. // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1989. — Vol. 19. — P. 90–94.
- Jadad A. R., Moore R. A., Carroll D. et al. // *Control Clin. Trials.* — 1996. — Vol. 17. — P. 1–12.
- Jeitler K., Horvath K., Berghold A. et al. // *Diabetologia.* — 2008. — Vol. 51. — P. 941–951.
- Moher D., Cook D. J., Eastwood S. et al. // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354. — P. 1896–1900.
- Nosadini R., Velussi M., Fioretto P. et al. // *Diabet. Nutr. Metab.* — 1988. — Vol. 1. — P. 289–296.
- Pickup J., Mattock M., Kerry S. // *Br. Med. J.* — 2002. — Vol. 324. — P. 705.
- Pickup J. C., Keen H., Parsons J. A., Alberti K. G. // *Br. Med. J.* — 1978. — Vol. 1. — P. 204–207.
- Plotnick L. P., Clark J. M., Brancati F. L., Erlinger T. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 1142–1146.
- Raskin P., Bode B. W., Marks J. B. et al. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 2598–2603.
- Retnakaran R., Hochman J., DeVries J. H. et al. // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 2590–2596.
- Richardson T., Kerr D. // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2003. — Vol. 4. — P. 661–667.
- Saubrey N., Arnold-Larsen S., Moller-Jensen B., Kuhl C. // *Diabet. Med.* — 1988. — Vol. 5. — P. 150–153.
- Schiffrin A., Belmonte M. M. // *Diabetes.* — 1982. — Vol. 31. — P. 255–264.
- Schiffrin A., Desrosiers M., Moffatt M., Belmonte M. M. // *J. Pediatr.* — 1983. — Vol. 103. — P. 522–527.
- Schiffrin A. D., Desrosiers M., Aleyassine H., Belmonte M. M. // *Diabetes Care.* — 1984. — Vol. 7. — P. 107–113.
- Schmitz A., Christiansen J. S., Christensen C. K. et al. // *Dan. Med. Bull.* — 1989. — Vol. 36. — P. 176–178.
- Schottenfeld-Naor Y., Galatzer A., Karp M. et al. // *Israel J. Med. Sci.* — 1985. — Vol. 21. — P. 822–828.
- Schulz K. F., Chalmers I., Hayes R. J., Altman D. G. // *J. A. M. A.* — 1995. — Vol. 273. — P. 408–412.
- Stiebenhofner A., Plank J., Berghold A. et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — Issue 2.
- Tsui E., Barnie A., Ross S. et al. // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24. — P. 1722–1727.
- Weissberg-Benchell J., Antisdelo-Lomaglio J., Seshadri R. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 1079–1087.
- Wilson D. M., Buckingham B. A., Kunselman E. L. et al. // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28. — P. 5–19.
- Ziegler D., Dannehl K., Koschinsky T. et al. // *Diabet. Nutr. Metab.* — 1990. — Vol. 3. — P. 203–213.

Поступила 10.11.08

© Е. М. ОРЛОВА, М. А. КАРЕВА, 2009

УДК 616.45-007.17-053.1-036.1

Е. М. Орлова, М. А. Карева

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ВРОЖДЕННОЙ X-СЦЕПЛЕННОЙ ГИПОПЛАЗИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Врожденная гипоплазия надпочечников — редкий клинический вариант первичной надпочечниковой недостаточности (НН). Известно две формы этого заболевания, одна из которых наследуется по аутосомно-рецессивному типу (в том числе синдром IMAGE — сочетание гипоплазии надпочечников с внутриутробной задержкой роста, метафизарной дисплазией и аномальным строением гениталий, OMIM 300290) [29], а другая имеет X-сцепленный характер наследования (дефект гена *DAX-1*). Относительно чаще встречается и более подробно изучена X-сцепленная гипоплазия надпочечников.

Врожденная X-сцепленная гипоплазия надпочечников проявляется сочетанием первичной НН и гипогонадотропного гипогонадизма (ГГ) и обусловлена дефектами гена *DAX-1* (dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia congenital, critical region on the X chromosome, gene-1) [33].

История вопроса

Впервые врожденная гипоплазия надпочечников была описана в 1948 г. [28]. До 1970 г. было опубликовано несколько семейных случаев надпочечниковой недостаточности с X-сцепленным вариантом наследования. В 1970 г. L. Weiss и R. Mellinger [31] описали семейный случай врожденной гипоплазии надпочечников у трех единоутробных братьев, у всех троих были разные отцы. В 1980-х годах было описано сочетание надпочечниковой недостаточности и гипогонадизма у мальчиков. В 1994 г. F. Muscatelli и соавт. [17] установили, что мутации в гене *DAX-1* приводят к этому клиническому синдрому. На протяжении более 20 лет накапливаются знания о спектре мутаций в этом гене, типичных и необычных клинических проявлениях дефектов *DAX-1*. На основании клинических данных в совокупности с результатами генетических исследований изучается функция белка *DAX-1* и взаимодействующих с ним других генов.

Структура и функция белка *DAX-1*

Ген *DAX-1* (dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia congenital, critical region on the X chromosome, gene-1; NR0B1) локализован на коротком плече X-хромосомы (Xp21). Ген кодирует белок *DAX-1*, состоящий из 470 аминокислот, содержит два экзона и относится к суперсемейству ядерных рецепторов [6]. Поскольку лиганд для данного рецептора неизвестен, его причисляют к группе так называемых сиротских рецепторов (Nuclear Orphan Receptors). С-концевая часть рецептора имеет типичные для этого семейства характеристики лигандсвязывающего домена, но в отличие от других ядерных рецепторов N-терминальный участок *DAX-1* не имеет ДНК-связывающего домена с цинковыми пальцами. Вместо цинковых пальцев *DAX-1* содержит другой лигандсвязывающий домен, который представляет собой 3,5 аминокислотных повтора из 65–67 аминокислот, каждый повтор содержит LXXLL-мотив (L — лейцин, X — любая аминокислота) [19].

DAX-1 экспрессируется преимущественно в коре надпочечников, тестикулярных клетках Лейдига и Сертоли, яичниках, гонадотрофах гипофиза и вентромедиальном ядре гипоталамуса и играет важную роль в раз-

витии надпочечников и гонад, а также в формировании гипоталамо-гипофизарной оси [10]. Его основная роль, по современным представлениям, заключается в подавлении активности других ядерных рецепторов или их взаимодействия, т. е. он является транскрипторным репрессором и корепрессором. Известно его ингибирующее влияние на SF-1 (steroidogenic factor-1), StaR, андрогеновый рецептор (AR) [8], эстрогеновый рецептор (ER α), рецептор ретиноидной кислоты (RAR) и некоторые другие [10], с каждым из которых *DAX-1* образует гетеродимеры. Ингибирующее влияние *DAX-1* на SF-1 подтверждает тот факт, что фенотип пациентов с дупликацией гена *DAX-1* похож на клинические проявления у пациентов с мутацией SF-1 [9]. При этом у нокаутированной по SF-1 мыши формируются нарушения, аналогичные таковым при дефекте *DAX-1* у человека (т. е. гипоплазия надпочечников и гипогонадизм) [9]. Известно также, что *DAX-1* является негативным регулятором взаимодействия стероидогенного фактора-1 (SF-1) с другими генами, например, тормозит гетеродимеризацию SF-1 с геном опухоли Вильмса (*WT-1*), участвуя тем самым в процессе половой дифференцировки [13].

Система взаимодействия различных факторов, влияющих на формирование и функционирование надпочечников и гонад, очень сложна, и нам пока известны только отдельные свойства *DAX-1*.

Недавно открыта еще одна форма *DAX-1*, образованная в результате альтернативного сплайсинга — *DAX-1A* [7]. При помощи полимеразной цепной реакции в реальном времени удалось выяснить, что количество *DAX-1A* больше, чем *DAX-1*, во всех тканях, в которых экспрессируются эти белки, за исключением яичек, где соотношение *DAX-1*/*DAX-1A* приближается к единице. *DAX-1* и *DAX-1A* также образуют гетеродимеры. У нокаутированных по *DAX-1* мышей, у которых не поврежден *DAX-1A*, развивается поражение герминативного эпителия яичек, тогда как не проявляется повреждение надпочечников. Авторы делают вывод, что, вероятно, *DAX-1A* в большей степени влияет на развитие надпочечников [13]. Однако данные исследований *DAX-1* противоречивы. Одна из последних публикаций, посвященная изучению изоформы *DAX-1A*, демонстрирует, что экспрессия мРНК *DAX-1* в тканях надпочечников, яичек и яичников значительно (более чем в 37 раз) превышает экспрессию мРНК *DAX-1A* [18].

В одном исследовании изучалось влияние *DAX-1* на глюкокортикоидный рецептор. Было установлено, что *DAX-1* ведет себя как селективный модулятор глюкокортикоидного рецептора, ингибируя исключительно лигандзависимую трансактивацию рецептора, но не влияя на трансрепрессию. Этот факт весьма интересен с практической точки зрения — считается, что терапевтический эффект глюкокортикоидов (иммуносупрессивный и противовоспалительный) обеспечивается трансрепрессивными свойствами глюкокортикоидного рецептора, а побочные эффекты (сахарный диабет, катаракта, остеопороз и т. д.) связаны с его трансактивацией. Это создает перспективы оптимизации лечения препаратами глюкокортикоидов в терапевтических дозах со снижением выраженности побочных эффектов [35].

В нескольких исследованиях проводился анализ экспрессии DAX-1 в клетках гормонально-активных и неактивных опухолей коры надпочечников. Работа M. Reincke и соавт. [24] показала высокую экспрессию DAX-1 в "немых" опухолях, очень низкую экспрессию в клетках альдостеромы и умеренную экспрессию в кортизолпродуцирующих опухолях. Японские исследователи показали, что экспрессия DAX-1 повышена в опухоли, продуцирующей дезоксикортикостерон, на примере двух клинических случаев этого редкого варианта опухоли, но снижена в кортизолпродуцирующих аденомах [26]. Такие исследования демонстрируют, что DAX-1 играет определенную роль в стероидогенезе опухолей надпочечников наряду с другими ядерными рецепторами [27]. Предстоит в дальнейшем уточнить механизмы влияния различных транскрипторных факторов, в том числе DAX-1, на гормональный профиль опухолей коры надпочечников.

Дефекты гена DAX-1

Мутации или делеции гена DAX-1 у человека приводят к гипоплазии надпочечников и ГГ [17].

Дупликация участка X-хромосомы Xp21, содержащего DAX-1, приводит к инверсии мужского пола на женский — формированию женского фенотипа у пациентов с генотипом 46XY или недоразвитию наружных мужских половых органов [3].

Описано более 60 разных мутаций в гене DAX-1 [22, 23], в том числе "нонсенс", "миссенс", "сдвиг рамки считывания", которые приводят к разной степени потере функциональной активности белка. Большинство мутаций затрагивает С-концевую часть рецептора, хотя описаны также и мутации N-концевого фрагмента, которые, вероятно, приводят к меньшим потерям функциональной активности и соответственно к более легким или поздним клиническим проявлениям [30]. Однако четкой корреляции между характером мутации и особенностями клинических проявлений не прослеживается.

Частых или типичных для какой-либо популяции мутаций гена DAX-1 не выявлено.

Частота дефектов гена DAX-1

X-сцепленная врожденная гипоплазия надпочечников относится к редким генетическим синдромам. Ни одна из публикаций не предоставляет точных данных о частоте данного синдрома в популяции. Частота дефектов гена DAX-1, на основании данных из разных крупных исследовательских центров, оценивается как 1 случай на 140 000—120 000 (от 70 000 до 600 000) новорожденных мальчиков [12, 21]. Для сравнения частота врожденной гиперплазии надпочечников оценивается как 1 случай на 10 000—16 500, по данным разных стран.

С целью оценить частоту дефектов генов DAX-1 у пациентов с первичной НН было проведено исследование, включавшее 117 пациентов, у которых НН проявилась в разные возрастные периоды — от 1-го года жизни до взрослого возраста. У всех пациентов, вошедших в это исследование, были исключены другие возможные причины НН — врожденная гиперплазия надпочечников, аутоиммунный полигландулярный синдром, адренолейкодистрофия; отсутствовали признаки, сопутствующие другим известным генетическим синдромам (например, синдром Алгроува). У 64 мальчиков дебют НН пришелся на неонатальный период или детский возраст до 15 лет с классическими клиническими проявлениями сольтяряющего криза. У 17 мальчиков (кариотип 46XY) отмечалось сочетание первичной НН с неправильным строением наружных гениталий. Также в исследование было включено 7 девочек до 15 лет с первичной НН неустановленной этиологии. Группу из 29 взрослых пациентов составили 14 мужчин и 15 женщин (от 15 до 70 лет) с де-

бютом НН позже периода пубертата, у одного из них был частичный ГГ. В результате гетерозиготные мутации гена DAX-1 были выявлены у 37 мальчиков с манифестацией НН до 15 лет. Ни у одного пациента с неправильным строением наружных гениталий, так же как ни у одного пациента женского пола или с манифестацией заболевания после 15 лет мутаций в гене DAX-1 не выявлено. Авторы подчеркивают, что у всех пациентов ($n = 8$), в семьях которых уже отмечались случаи НН у мальчиков по материнской линии (т. е. прослеживается X-сцепленный характер наследования), а также у всех мальчиков с гипогонадизмом были обнаружены мутации гена DAX-1 [12]. Это исследование подтверждает представления о характере типичных клинических проявлений мутаций в гене DAX-1, которые имеются в подавляющем большинстве случаев этого заболевания.

Морфология надпочечника при врожденной гипоплазии

Гипоплазированный надпочечник при X-сцепленной форме характеризуется отсутствием зрелой коры и представлен крупными вакуолизированными клетками, близкими по структуре к клеткам фетальной коры [10, 22]. Использовать такие методы визуализации надпочечников, как компьютерная томография и ультразвуковое исследование, для диагностики врожденной гипоплазии надпочечников не имеет смысла. Некоторые авторы рекомендуют эти методы для исключения двустороннего кровоизлияния в надпочечники [22].

Клинические проявления X-сцепленной врожденной гипоплазии надпочечников

Мутации гена DAX-1 являются причиной врожденной X-сцепленной гипоплазии надпочечников. В большинстве случаев заболевание проявляется у мальчиков в период новорожденности типичными симптомами сольтяряющего криза и гипогликемическими состояниями. В период полового созревания не происходит формирования вторичных половых признаков и при клинико-гормональном обследовании выявляется ГГ. Сочетание первичной НН с манифестацией в раннем детском возрасте и ГГ у мальчика — классическое клиническое проявление дефекта гена DAX-1. Но международный клинический опыт последних 20 лет продемонстрировал случаи стертых форм с поздним дебютом НН [11, 32], нормальным половым развитием или парциальным ГГ, наоборот, изолированным гипогонадизмом без НН, а также проявления заболевания у женщин [16].

Клинические проявления у женщин — носительниц мутаций DAX-1

Существует ряд сообщений о мутациях гена DAX-1 у женщин с клиническими проявлениями НН и ГГ. Опубликовано описание семьи, в которой у двоих братьев были признаки первичной НН (у одного с дебютом в возрасте 2 нед, у второго — в 16 лет) и задержки полового развития, а у тетки по материнской линии (сестры матери) в 16 лет был установлен гипогонадизм и первичная аменорея при отсутствии признаков НН. Женщина обследована в возрасте 50 лет, когда было подтверждено наличие ГГ и исключена НН. У всех пациентов была выявлена одна и та же нонсенс-мутация в гене DAX-1 (замена гуанина на аденин в 172-м положении): у братьев в гемизиготном состоянии, а у тетки в гомозиготном. Интересно, что данная мутация также обнаружена у деда по материнской линии, хотя у него не было никаких клинических проявлений заболевания. Мать мальчиков была здоровым носителем с идентичной мутацией в гетерозиготном состоянии [16]. Этот необычный клинический пример говорит о возможном внутрисемейном клиниче-

ском полиморфизме проявлений одного и того же дефекта гена *DAX-1* и возможном влиянии других генетических (возможно, других генов, взаимодействующих с *DAX-1*) или эпигенетических факторов, влияющих на степень пенетрантности мутации.

Дефект гена *DAX-1* подразумевает X-сцепленный рецессивный вариант наследования, т. е. клинические проявления должны развиваться только у пациентов мужского пола или у женщин с гомозиготной мутацией в этом гене, как в случае, описанном выше. Тем не менее у женщин — носительниц гетерозиготной мутации *DAX-1* также могут развиваться симптомы заболевания, как правило, в стертой форме. Во многих публикациях указано, что у женщин-носительниц в семьях пациентов с врожденной гипоплазией надпочечников отмечается задержка полового развития и позднее менархе (после 17 лет) [25].

P. Bernard описал семью, в которой у девочки в 8 лет впервые развились симптомы НН. При обследовании у больного ребенка, а также у ее клинически здоровых сестры и отца обнаружена миссенс-мутация С200W в гене *DAX-1*, которая приводит к потере 20% функциональной активности белка. Автор предполагает, что незначительная потеря функциональной активности рецептора может объяснять позднюю манифестацию клинических симптомов, а также бессимптомное течение заболевания. Тем не менее весьма необычно проявление симптомов у женщин [4].

Изолированный гипогонадизм при дефекте *DAX-1*

Описаны случаи, когда единственным проявлением дефекта *DAX-1* был гипогонадизм, тогда как функция надпочечников не нарушена. G. Mantovanni и соавт. [14] опубликовали случай диагностики ГГ у мужчины 28 лет без клинико-лабораторных признаков НН, у которого была выявлена миссенс-мутация в гене *DAX-1*. Данная мутация приводит к частичной функциональной потере белка, что, вероятно, обуславливает неполную клиническую картину и поздний дебют. В данном сообщении подчеркивается, что длительное лечение гонадотропными гормонами не привело к стимуляции сперматогенеза.

Опубликовано много других клинических случаев дефекта *DAX-1*, в которых длительная терапия гонадотропинами (12 мес и более) не привела к желаемому эффекту в отношении сперматогенеза [15].

Гипогонадизм у пациентов с дефектами *DAX-1* связан не только с дефицитом гонадотропных гормонов, но и с нарушениями сперматогенеза, что обуславливает более пессимистичный прогноз успешного лечения и достижения фертильности в этой группе пациентов по сравнению с другими вариантами гипогонадизма у мужчин.

Преждевременное половое развитие и *DAX-1*

Несколько публикаций рассказывают о признаках преждевременного полового развития (ППР) у пациентов с дефектами *DAX-1*. S. Domenice и соавт. [5] описывают случай гонадотропиннезависимого ППР в сочетании с НН у мальчика с мутацией гена *DAX-1*. Брат пациента умер в возрасте 7 лет в результате пневмонии, на фоне которой отмечалось потемнение кожных покровов, признаков ППР не было. В описанном случае у ребенка с 6 мес отмечалось пубархе и увеличение размеров яичек. В 2 года SDS роста составлял +2,28, костный возраст соответствовал 6 годам, оволосение на лобке соответствовало стадии P2 по шкале Таннера, был повышен уровень тестостерона (1,9–4,8 нмоль/л при норме менее 1,0 нмоль/л), базальные и стимулированные гонадолиберинном уровни ЛГ и ФСГ были низкими, лечение препаратами люлиберина не привело к регрессу признаков ППР. В 3 года на фоне респираторного заболевания у ре-

бенка потемнели кожные покровы и появились признаки сольтерющего криза, НН была подтверждена высоким уровнем АКТГ, ренина и низким содержанием кортизола на фоне стимуляции АКТГ. На фоне лечения глюко- и минералокортикоидами неожиданно снизился уровень тестостерона до препубертатных значений, уменьшился размер яичек, что позволило авторам предположить АКТГ-зависимый характер ППР. Были исключены другие причины НН (врожденная гиперплазия надпочечников, аденолейкодистрофия, аутоиммунный полигландулярный синдром), а также объемные образования в яичках. Генетический анализ выявил мутацию в 1-м экзоне *DAX-1* (430–431 ins) со сдвигом рамки считывания и образованием стоп-кодона в 71-м положении.

Опубликовано еще несколько аналогичных клинических случаев, в том числе описание российского пациента с первичной НН, развившейся на 1-м месяце жизни, у которого в 2 года отмечалось увеличение размеров яичек до 5 мл и полового члена до 8 см, повышенный уровень тестостерона до 4,8 нмоль/л и низкие уровни ЛГ и ФСГ [20]. Надо отметить, что признаки ППР у данного пациента возникли, несмотря на постоянную терапию глюко- и минералокортикоидами с 1-го месяца жизни, что ставит под сомнение АКТГ-зависимый характер ППР в этом случае. В процессе дальнейшего наблюдения за этим больным признаки ППР регрессировали самостоятельно, в настоящий момент он еще не достиг возраста пубертата, поэтому оценивать половое развитие пока не представляется возможным. Однако в сообщении Y. Katsumata и соавт. [20] описан мальчик с врожденной гипоплазией надпочечников в результате мутации *DAX-1* и признаками ППР, развившимися в 15 мес, у которого в возрасте 13 лет сформировалась картина ГГ. При биопсии тестикул выявлялась гиперплазия клеток Лейдига. На этом основании можно предположить, что *DAX-1* оказывает опосредованное влияние независимо на формирование клеток Лейдига в тестикулах и формирование гонадотрофов или гипоталамо-гипофизарных связей. Однако на сегодняшний день эти механизмы четко не описаны и продолжают изучаться.

Задержка полового развития и *DAX-1*

Задержка полового развития встречается очень часто и во многих случаях носит семейный характер. Известно несколько моногенных заболеваний, которые приводят к гипогонадизму, однако механизмы формирования конституциональной или семейной задержки полового развития четко не описаны. J. Achermann и соавт. [2] предположили, что среди пациентов с идиопатической или семейной задержкой полового развития могут быть выявлены дефекты гена *DAX-1* как одного из ключевых регуляторов формирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Однако в результате исследования гена *DAX-1* у 106 пациентов с этой патологией ни одной мутации не выявлено. Авторы сделали заключение, что дефект *DAX-1* не является частой причиной задержки полового развития.

Изолированный дефицит альдостерона при дефекте *DAX-1*

Степень повреждения стероидогенеза в надпочечниках также может быть разной. Уже упоминалось, что дебют НН может приходиться на разные возрастные периоды — от неонатального до взрослого. Кроме того, известно о клиническом случае изолированной минералокортикоидной недостаточности при дефекте гена *DAX-1*. S. A. Verrijn и соавт. [30] описали пациента, у которого симптомы сольтерющего криза на фоне гипонатриемии (110 нмоль/л) и гиперкалиемии (7,2 нмоль/л) возникли впервые на 4-й неделе жизни, при этом у ребенка отсут-

ствовала гиперпигментация кожных покровов. Ребенок получал вначале лечение глюко- и минералокортикоидами, на затем по неуточненным обстоятельствам лечение глюкокортикоидами было отменено. При обследовании в 11 лет на фоне монотерапии минералокортикоидами уровень АКТГ оставался в пределах нормы, а АКТГ-стимуляционная проба показала нормальный выброс кортизола, тем самым исключив недостаточность глюкокортикоидов. При генетическом исследовании у данного пациента обнаружена миссенс-мутация W105C в аминотерминальном домене гена *DAX-1*. Такая же мутация была обнаружена у матери и 5 других родственников женского пола, а также, что удивительно, у 3 здоровых мужчин в этой семье. Данная мутация не была обнаружена у 100 здоровых лиц. Функциональный анализ показал, что данная мутация приводит к снижению репрессорного влияния на SF-1, но степень потери функциональной активности значительно меньше, чем при других дефектах гена. Для исключения других известных механизмов развития гипoadостеронизма были исследованы гены альдостеронсинтазы и SF-1, но в них мутаций не обнаружено [30]. Особенность данной публикации — необычные клинические проявления: изолированный дефицит минералокортикоидов, отсутствие симптомов заболевания у мужчин — носителей мутации, а также локализация мутации в N-терминальном участке гена. Большинство описанных мутаций в гене *DAX-1* у пациентов с врожденной гипоплазией надпочечников расположены в C-терминальном домене. В связи с этим обсуждается гипотеза о том, что мутации в N-терминальном домене в меньшей степени влияют на функциональную активность.

Синдром делеции участка X-хромосомы, содержащего *DAX-1*

Клинические симптомы, характерные для врожденной надпочечниковой гипоплазии, могут сочетаться с дефицитом глицеролкиназы и X-сцепленной миодистрофией Дюшена, или более легкой формой — миодистрофией Беккера, а также недостаточностью орнитин-транскарбамиллазы и задержкой психомоторного развития. Такой синдром формируется в результате делеции участка на коротком плече X-хромосомы протяженностью 250—500 кб, включающей делецию одновременно нескольких генов — гена *DAX-1*, гена глицеролкиназы, гена дистрофина. Также в делецированный участок может попадать ген протеинподобного вспомогательного рецептора 1 интерлейкина-1 (*IL1RAPL1*), делеция которого приводит к задержке умственного развития [34].

Заключение

X-сцепленная врожденная гипоплазия надпочечников является редким моногенным наследственным синдромом, характеризующимся сочетанием первичной НН и ГГ. Заболевание обусловлено дефектами гена *DAX-1* — ядерного рецептора, роль которого в развитии надпочечников и гонад сложна и многообразна. Фенотипические проявления могут варьировать по степени и спектру симптомов при отсутствии четкой корреляции генотип-фенотип. Вероятно, вариабельность фенотипа обусловлена множеством других генетических и эпигенетических факторов, которые взаимно влияют друг на друга. Для более детального понимания патогенеза этого синдрома, а также других патологических состояний, связанных с эффектами гена *DAX-1*, необходимо продолжить фундаментальные экспериментальные исследования на базе

клинического опыта наблюдения за пациентами с этой редкой наследственной нозологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнов А. Н. Элементы эндокринной регуляции. — М., 2008. — С. 169—204.
2. Achermann J. C., Gu Wen-Xia, Kotlar T. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 12. — P. 4497—4500.
3. Barbaro M., Oscarson M., Schoumans J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, N 8. — P. 3305—3313.
4. Bernard P. // Mol. Genet. Metab. — 2006. — Vol. 88, N 3. — P. 272—279.
5. Domenice S., Latronico A. C., Brito V. N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 9. — P. 4068—4071.
6. Giguere V. // Endocr. Rev. — 1999. — Vol. 20, N 5. — P. 689—725.
7. Ho J., Zhang Y. H., Huang B. L., McCabe E. R. // Mol. Genet. Metab. — 2004. — Vol. 83, N 4. — P. 330—336.
8. Holter E., Kotaja N., Makela S. et al. // Mol. Endocrinol. — 2002. — Vol. 16, N 3. — P. 515—528.
9. Iyer A., Zhang Y.-H., McCabe E. R. B. // Mol. Endocrinol. — 2006. — Vol. 20, N 10. — P. 2326—2342.
10. Lalli E., Sassone-Corsi P. // Mol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 17, N 8. — P. 1445—1453.
11. Lee Y. W., Won J. C., Ki C. S. et al. // J. Int. Med. Res. — 2008. — Vol. 36, N 2. — P. 357—361.
12. Lin Lin, Wen-Xia Gu, Ozisik G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N 8. — P. 3048—3054.
13. McCabe E. R. B. // Mol. Cell. Endocrinol. — 2007. — Vol. 265—266. — P. 179—182.
14. Mantovani G., Ozisik G., Achermann J. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 1. — P. 44—48.
15. Mantovani G., Menis E., Borretta G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 154. — P. 685—689.
16. Merke D. P., Tajima T., Baron J., Cutler G. B. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340, N 16. — P. 1248—1252.
17. Muscatelli F., Storm T. M., Walker A. P. et al. // Nature. — 1994. — Vol. 372. — P. 672—676.
18. Nakamura Y., Vargas Morris C., Sasano H., Rainey W. E. // Horm. Metab. Res. — 2009. — Vol. 41, N 1. — P. 30—34.
19. Niakan K. K. // Mol. Genet. Metab. — 2005. — Vol. 86, N 1—2. — P. 70—83.
20. Orlova E. M., Kuznecova E. S., Petercova V. A., Tuilpakova A. N. // Horm. Res. — 2004. — Vol. 62, N 2. — P. 105.
21. Perry R., Kecha O., Paquette J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 3243—3250.
22. Peter M., Viemann M., Partsch C., Sippel W. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 8. — P. 2666—2674.
23. Phelan J. K., McCabe E. R. // Hum. Mutat. — 2001. — Vol. 18. — P. 472—487.
24. Reincke M., Beuschlein F., Lalli E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 7. — P. 2597—2600.
25. Seminaria S., Achermann J., Genel M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 12. — P. 4501—4509.
26. Shibata H., Ikeda Y., Mukai T. et al. // Mol. Genet. Metab. — 2001. — Vol. 74. — P. 206—216.
27. Shibata H., Kobayashi S., Kurihara I. et al. // Horm. Res. — 2003. — Vol. 59. — Suppl. 1. — P. 85—93.
28. Siki H. // J. Pathol. Bacteriol. — 1948. — Vol. 60. — P. 23—32.
29. Tan T. Y., Jameson J. L., Campbell P. E. et al. // Am. J. Med. Genet. — 2006. — Vol. 140, N 16. — P. 1778—1784.
30. Verrijn S. A. A., Ozisik G., de Vroede M. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 93, N 3. — P. 755—761.
31. Weiss L., Mellinger R. C. // J. Med. Genet. — 1970. — Vol. 7. — P. 27—32.
32. Yang F., Hanaki K., Kinoshita T. et al. // Eur. J. Pediatr. — 2008.
33. Zanaria E., Muscatelli F., Bardoni B. et al. // Nature. — 1994. — Vol. 372. — P. 635—641.
34. Zhang Y. H. // Hum. Mutat. — 2004. — Vol. 24, N 3. — P. 273.
35. Zhou J., Oakley R. H., Cidlowski J. A. // Mol. Endocrinol. — 2008. — Vol. 22, N 7. — P. 1521—1534.

Поступила 10.11.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.441-008.61-085.849.2:546.15]-06:617.7

М. С. Шеремета, И. М. Беловалова, Н. Ю. Свириденко

РАДИОЙОДТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА КАК ФАКТОР РИСКА ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ*

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Еще в 1973 и 1976 гг. R. Wasnich и R. Jackson описали 2 случая эндокринной офтальмопатии (ЭО), возникшей после наружного облучения передней поверхности шеи по поводу опухоли (лимфомы Ходжкина). Дальнейшие наблюдения показали, что лечение болезни Грейвса (БГ) радиоактивным йодом (^{131}I) способно ухудшать течение ЭО. Так, L. De Groot и соавт. [26], наблюдая за 264 пациентами после облучения ^{131}I по поводу БГ, обнаружили прогрессирование ЭО у 4% больных после 1-го курса терапии и у 12% — после последующих сеансов.

L. Bartalena и соавт. [15] констатировали появление или значительное прогрессирование ЭО у 15% из 150 больных, леченных ^{131}I . В то же время на фоне терапии глюкокортикоидами (ГК) ухудшение течения ЭО отмечалось только у 10% больных. В других исследованиях показано, что прогрессирование ЭО после лечения ^{131}I без назначения ГК наблюдалось в 18–30% случаев [62, 63]. Наряду с этим существует мнение, что ^{131}I не влияет на частоту появления клинических симптомов в орбите [37, 70] и к прогрессированию глазных симптомов приводит не облучение, а гипотиреоз, возникший после него [60, 72]. Связь между лечением и появлением или прогрессированием ЭО не ясна. Тем не менее имеются данные о неблагоприятном воздействии повышенного уровня антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови после облучения ^{131}I на течение ЭО [50].

Радиотерапия

Радиотерапия — использование с лечебной целью излучений естественных и искусственных радиоактивных веществ. Вскоре после открытия радиоактивности было обнаружено ее биологическое действие, а в 1901 г. французские врачи E. Benie и A. Danlo применили излучение с лечебной целью. В зависимости от локализации болезненного процесса и его характера для лечебных воздействий используют α -, β - и γ -излучение. γ -Излучение характеризуется малой проникающей способностью и высокой относительной биологической эффективностью, используется в лучевой терапии. β -Излучение представляет собой поток электронов или позитронов, обладающих ионизирующими свойствами, используется в радиоизотопной диагностике и лучевой терапии. γ -Излучение так же, как и рентгеновское, является электромагнитным излучением, но возникает при распаде радиоактивных изотопов, обычно ^{60}Co , ^{137}Cs или ^{226}Ra [4]. Действие ионизирующего излучения связано с образованием свободных радикалов в среде микроокружения клеток. Свободные радикалы и оксиданты взаимодействуют с молекулами ДНК, вызывая большое количество разнообразных нарушений ее структуры. Это ведет к дефектам восстановительных функций клетки и, в конце концов, к ее гибели. Во всех случаях применения лучевой терапии в медицине радиационное воздействие направлено на повре-

ждение опухоли или избыточной массы ткани при сохранении окружающих здоровых тканей [6].

Дозы облучения

Несмотря на более чем полувековой опыт применения ^{131}I , не существует общепринятого алгоритма определения эффективной дозы ^{131}I [36]. Проведены многочисленные исследования по определению оптимальной дозы изотопа с целью предупреждения развития перманентного гипотиреоза. При этом использовали различные режимы: низкие дозы (80 МБк), фиксированные дозы (185, 370 и 555 МБк) [35] и дозы, рассчитанные на основе размера щитовидной железы (ЩЖ) и уровня захвата ^{131}I [44, 61]. Использование дозы радиоизотопа, пропорциональной размеру ЩЖ, теоретически повышает вероятность излучения. Кроме того, измерение уровня захвата изотопа тканями ЩЖ позволяет выявлять пациентов с максимальным и минимальным захватом ^{131}I , что помогает предсказать неудачный исход терапии ^{131}I [47]. Несмотря на преимущество индивидуально рассчитанных доз, увеличения частоты излучения по сравнению с фиксированными дозами не наблюдалось [44]. Более того, не существует четких доказательств преимущества индивидуально рассчитанных доз над режимом фиксированных доз в развитии постлучевого гипотиреоза меньшей лучевой нагрузки [65], поэтому многие центры используют фиксированную дозу [41]. Согласно заключению A. Esfahani и соавт. [30], фиксированная доза 370 МБк оптимальна относительно стоимости лечения, его продолжительности и частоты посещения пациентом клиники (психологический фактор). У пациентов моложе 20 лет, имеющих зуб большого размера, высокий исходный уровень тироксина и увеличенное время захвата йода, а также у больных, получавших тиреостатики, отмечается более низкий процент успешной терапии, поэтому E. Alexander и P. Larsen [8] считают, что фиксированная доза для лечения таких больных должна быть больше или равна 402 МБк, однако и при такой дозе результат unsuccessful лечения составляет 5–10%.

Введенный в организм ^{131}I избирательно поглощается ЩЖ. Это свойство используется при лечении БГ и дифференцированного рака ЩЖ. Разрушающее действие ^{131}I на ткань ЩЖ оказывают β -частицы, которые обладают небольшой длиной пробега в тканях (90% энергии распада β -частиц в тиреоидной ткани поглощается в пределах 1–2 мм). γ -Кванты, испускаемые ^{131}I , не оказывают заметного биологического действия (из-за своей высокой проникающей способности), но позволяют следить за местопребыванием и количеством ^{131}I в организме [3].

Целью лечения БГ [2] является достижение эутиреоидного или гипотиреоидного состояния путем разрушения ткани ЩЖ. Несмотря на то что метод является высокоэффективным, A. Allahabadia и соавт. [9] показали, что невозможно рассчитать индивидуально дозу, позволяющую достичь эутиреоидного состояния.

*В № 1 2009 г. допущена ошибка при верстке списка литературы к данной статье. Приносим извинение авторам и читателям и публикуем статью с правильным вариантом списка литературы.

Течение ЭО после радиоiodтерапии

Данные о воздействии ^{131}I на течение ЭО противоречивы. В ряде исследований показано, что ^{131}I не влияет на прогрессирование заболевания [37], однако результаты других работ противоречат таким заключениям [17, 59]. Следует отметить, что большинство проведенных исследований были ретроспективными и нерандомизированными, с недостаточным контролем. Кроме того, в них использовались разные методы оценки патологии органа зрения [17].

По данным Н. Hamilton и соавт. [40], после лечения ^{131}I ухудшение течения ЭО отмечалось чаще (18%), чем ее возникновение впервые после радиоiodтерапии (5%). Похожие результаты были получены Е. Requegnat и соавт. [56]. J. Křiss и соавт. [49] обнаружили увеличение птоза у 33% больных, леченных ^{131}I , а В. Hetzel и соавт. — у 53% [42]. По данным других авторов [33], прогрессирование ЭО после терапии ^{131}I было зарегистрировано у 19–25% больных, причем, как указывают А. Kung и соавт. [50], в эту группу, как правило, входили пациенты, у которых сохранялся постлучевой гипотиреоз.

По данным D. Agon-Rosa и соавт. [11], ухудшение течения ЭО после лечения ^{131}I было зарегистрировано лишь у 4% пациентов. В исследовании V. Sridama и L. DeGroot [61] влияние ^{131}I на ЭО было сопоставимо с результатами тиреоидэктомии и лечения тиреостатиками. В проспективном нерандомизированном исследовании P. Manso и соавт. [51] прогрессирования ЭО не обнаружено.

Результаты рандомизированных исследований более однородны: прогрессирование ЭО наблюдается в 15–37% случаев [17]. В исследованиях L. Bartalena и соавт. [12] прогрессирование ЭО отмечено у 35% больных, получавших ^{131}I , и отсутствовало у пациентов, получавших помимо ^{131}I терапию ГК. Более того, в группе больных, получавших ГК, было выявлено улучшение состояния органа зрения. Более крупное исследование, проведенное L. Tallstedt и соавт. [62], показало, что частота прогрессирования ЭО выше после лечения ^{131}I (33%), чем после тиреоидэктомии (16%) и терапии тиреостатиками (10%).

М. Gupta и соавт. [38] исследовали влияние ^{131}I на изменение объема экстраокулярных мышц с помощью магнитно-резонансной томографии орбит и экзофтальмометрии по Гертелю. Результаты исследования показали, что ^{131}I не повышает риск возникновения или развития ЭО.

Патогенез ^{131}I -ассоциированной офтальмопатии

Предполагается, что прогрессирование ЭО после лечения ^{131}I связано с выбросом антигенов из поврежденной радиацией ткани ЩЖ с последующей активацией аутоиммунных реакций, направленных против идентичных антигенных детерминант ЩЖ и орбиты [12]. Терапия ^{131}I приводит к выбросу компонентов тиреопероксидазы в кровяное русло [55] и сопровождается повышением активности антител к рецептору ТТГ [32]. Кроме того, после курса ^{131}I отмечается активация Т-лимфоцитов крови [64] и усиленная продукция тиреоидных антител в течение последующих 2 лет [7].

Несмотря на то что однократное введение ^{131}I , возможно, связано с риском ухудшения течения ЭО, повторное введение ^{131}I в организм пациента, по некоторым данным, способно оказать на него положительное влияние за счет снижения уровня антигенов ткани ЩЖ и удаления интратиреоидных активированных Т-лимфоцитов [19].

Рекомендации по проведению радиоiodтерапии, принятые Европейской группой врачей по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO) 2007

По объединенным данным EUGOGO, после терапии ^{131}I примерно у 15% пациентов ЭО прогрессирует [15], что предполагает наличие факторов риска, этому способствующих.

- Прогрессирование ЭО было отмечено в 23% случаев у курильщиков и только в 6% случаев — у некурящих пациентов [16].

Другим фактором риска является тяжесть тиреотоксикоза до начала лечения, так как ЭО выражена у лиц с более высокой концентрацией тиреоидных гормонов.

- Высокий уровень трийодтиронина [62], антител к рецептору ТТГ [28, 50] также повышает риск прогрессирования ЭО после терапии ^{131}I .

Кроме того, прогрессирование ЭО чаще наблюдается у больных с несвоевременной компенсацией гипотиреоза.

- Раннее назначение пациенту левотироксина, не позднее чем через 2 нед после ^{131}I (при условии его назначения в достаточной активности), снижает частоту ухудшения или возникновения ЭО [63].

- Пациентам при среднетяжелом течении БГ рекомендуется проведение терапии ^{131}I на фоне ГК (преднизолон в таблетках в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела в течение 1 мес с постепенным снижением дозы в течение 3 мес до полной отмены).

Необходимость назначения больным с минимальными проявлениями ЭО (компенсированная ЭО, отсутствие ухудшения в предшествующие 2–3 мес, отсутствие хемоза) обсуждается.

- Р. Petros и соавт. [58] считают, что ^{131}I не вызывает прогрессирования ЭО в этой группе пациентов, если у них не допускается развитие гипотиреоза. По мнению авторов, таким больным не показана превентивная терапия ГК, но необходимо предупреждение гипотиреоза.

- Противоположного мнения придерживаются В. De-dereichs и соавт. [25], которые полагают, что ГК в малых дозах показаны даже при отсутствии симптомов ЭО на начало проведения терапии ^{131}I .

- У больных с тяжелой ЭО лечение ^{131}I следует осуществлять после введения высоких доз ГК и/или радиоiodтерапии орбит, или хирургической декомпрессии орбит [14].

Факторы риска развития ЭО

Курение. У пациентов с БГ серьезным фактором риска для развития ЭО является курение [69].

- Согласно данным метаанализа, проведенного P. Vestergaard [69], курильщики с БГ подвержены развитию ЭО в 4 раза чаще некурящих.

- Риск развития ЭО прямо пропорционален количеству выкуриваемых сигарет, причем при отказе от курения риск снижается [21]. Кроме того, показано, что курение повышает риск прогрессирования ЭО после лечения ^{131}I [15].

- Во многих работах отмечены больший процент курящих среди больных со всеми аутоиммунными заболеваниями ЩЖ и увеличение его среди больных ЭО [17, 27, 48].

- Тем не менее связь между количеством выкуриваемых сигарет и тяжестью ЭО остается спорной. Наряду с отсутствием данных о влиянии числа выкуриваемых сигарет на течение заболевания [15], имеются свидетельства об утяжелении ЭО при курении [43]. Также отмечено, что курение влияет на эффективность как лечения БГ ^{131}I , так и лучевой терапии орбиты и терапии ГК [37].

● Прекращение курения — обязательное условие перед началом лечения тиреотоксикоза и ЭО, особенно для женщин [13, 69].

Механизм действия табачного дыма на течение ЭО не ясен, но есть основание предполагать, что курение ассоциировано с повышением уровня тиреоглобулина [57] и развитием гипоксии в тканях, в том числе и орбитальных, что индуцирует дополнительное освобождение цитокинов [15]. R. Utiger [67] полагает, что табачный дым влияет на структуру рецептора ТТГ, делая его более иммуногенным у курящих.

Пол. Согласно данным G. Bartley и соавт. [18], женщины болеют ЭО в 5 раз чаще мужчин, но это, видимо, лишь отражает тот факт, что женщины более подвержены БГ. Мужчины в возрасте старше 60 лет имеют более тяжелые формы заболевания [54].

Беременность. У беременных, особенно во II и III триместрах, даже в период ремиссии тиреотоксикоза меняется уровень цитокинов Th1- и Th2-профиля [45], что, по некоторым данным, повышает вероятность возникновения ЭО. Симптомы ЭО могут появляться и в III триместре [1].

Наследственность. Роль наследственности в развитии ЭО остается неясной, но имеются сообщения о нескольких семейных случаях. При обследовании 114 больных с аутоиммунным заболеванием ЩЖ R. Villanueva [70] выявил отягощенный семейный анамнез при БГ в 86% случаев, из которых только в 3% (все пациенты — родственники II степени родства) имелась ЭО. По мнению автора, столь низкий показатель не исключает наследственность как фактор риска развития ЭО. Пока не найден ген, определяющий предрасположенность к ЭО [31]. Есть предположения, что различные гены, включая и гены HLA, могут быть ответственны за развитие ЭО [39, 41]. Вероятнее всего, в развитии ЭО принимают участие многие гены, на которые оказывают влияние факторы окружающей среды [46, 68].

Использование тиреостатиков при проведении радиойодтерапии

В мировой клинической практике накоплен большой опыт назначения анти тиреоидных средств до или после проведения терапии ^{131}I . Однако отсутствует единое мнение относительно влияния тиреостатиков на исход лечения ^{131}I и продолжительность достигнутого эффекта. В некоторой степени это связано с ретроспективной оценкой, неоднородностью выборки пациентов и вероятностью того, что анти тиреоидная терапия проводилась лишь пациентам с более тяжелым тиреотоксикозом, разными режимами применения ^{131}I и отсутствием исследования уровня тиреоидных гормонов и ТТГ до лечения. Последнее важно, поскольку передозировка тиреостатиков влияет на кинетику йода с потенциальным риском снижения эффективной дозы ^{131}I , удерживаемой в ткани ЩЖ [19]. У пожилых пациентов с тяжелым тиреотоксикозом общепринятым является достижение эутиреоидного состояния до терапии ^{131}I с целью предупреждения обострения тиреотоксикоза из-за возможного выхода большого количества тиреоидных гормонов в кровь из разрушенной ткани ЩЖ [23]. Однако в литературе приведены данные о том, что уровень тиреоидных гормонов не повышается после лечения ^{131}I без применения тиреостатиков [20]. Анти тиреоидная терапия, которую заканчивают незадолго до введения ^{131}I , не предупреждает транзитного увеличения уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови, однако такое повышение клинически практически не проявляется, если добиться нормального уровня этих гормонов до отмены тиреостатиков [20]. В исследованиях R. Mole и соавт. [53] и A. Forssberg [34] было показано, что анти тиреоидные препараты из груп-

пы тиомочевинны так же, как и другие вещества, содержащие сульфгидрильные (-SH) группы, являются радиопротекторами, снижая летальность у подвергшихся радиации лабораторных животных и бактерий. Радиопротективным эффектом пропилтиоурацила можно объяснить значительное (28,6%) снижение эффективности ^{131}I у пациентов, которые принимали препарат за 7 дней до введения ^{131}I , по сравнению с больными, не получавшими анти тиреоидных препаратов (только в 75,5% случаев) [24]. В другом исследовании было показано, что наибольший процент низкой эффективности ^{131}I был у пациентов, продолжавших прием анти тиреоидных препаратов во время лечения ^{131}I [29]. В более поздних исследованиях установлено, что радиопротективный эффект пропилтиоурацила сохраняется в течение 7—55 дней после окончания приема анти тиреоидных препаратов [66].

Очевидно, что пропилтиоурацил приводит к относительной резистентности тканей ЩЖ к ^{131}I . В случае, если прием пропилтиоурацила не был прекращен как минимум за 2 нед до начала терапии ^{131}I , следует применять большие дозы изотопа с целью преодоления радиорезистентности.

Введение ^{131}I больным с БГ ассоциировано с транзитным повышением уровня антител к рецепторам ТТГ [22, 54]. В литературе обсуждается возможный иммуносупрессивный эффект анти тиреоидных препаратов на продукцию антител к рецепторам ТТГ [22, 71]. Некоторые исследования показали что метимазол влияет на продукцию антител к рецепторам ТТГ, снижая их концентрацию [50].

V. Atrade и соавт. [10] установили, что снижение базального уровня антител, вызванное метимазолом до начала терапии ^{131}I , снижает ^{131}I -индуцированное повышение уровня антител. Клиническое значение увеличения уровня антител после применения ^{131}I остается невыясненным. L. Chiovato и соавт. [22] предположили, что повышение уровня антител после терапии ^{131}I вызвано высвобождением молекул рецепторов ТТГ из разрушенных фолликулярных клеток. Поскольку рецепторы к ТТГ являются мембранными белками, ^{131}I -индуцированное повышение уровня антител к ним является маркером разрушения клеток и, возможно, благоприятным прогностическим фактором при лечении ^{131}I . A. Kung и соавт. [50] исследовали влияние введения метимазола до ^{131}I на прогрессирование ЭО. Согласно их данным, несмотря на то что метимазол предупреждает повышение уровня антител после ^{131}I , это не влияет на течение ЭО.

Исследования о влиянии на исход лечения анти тиреоидными средствами, проводимого после ^{131}I , менее многочисленны. Было показано, что высокий уровень свободного T_4 через 1 мес после назначения ^{131}I и/или необходимость временного назначения пациенту тиреостатической терапии сопряжены с высоким риском рецидива тиреотоксикоза [5].

Заключение

Эндокринная офтальмопатия — ассоциированное с БГ самостоятельное аутоиммунное заболевание, которое значительно снижает качество жизни пациента и в тяжелых случаях ведет к потере зрения. Перспективным методом лечения БГ является терапия ^{131}I . Однако его использование ограничено в связи с мнением многих авторов о том, что ^{131}I способствует прогрессированию офтальмопатии. В данной статье проведен обзор имеющихся исследований о влиянии терапии ^{131}I на течение ЭО. Согласно обзору литературы, мнения авторов на проблему не совпадают, что, вероятно, вызвано разной методологией исследований, разными подходами к диагностике офтальмопатии, определению тяжести и активности

процесса, отсутствием общепринятой классификации. В настоящее время основным методом лечения тиреотоксикоза при БГ большинство исследователей признают применение ^{131}I , однако с целью снижения возможного риска прогрессирования офтальмопатии или ее возникновения рекомендуют проводить терапию ГК.

ЛИТЕРАТУРА

- Бровкина А. Ф. // Эндокринная офтальмопатия. — М., 2004. — С. 39—40.
- Гарбузов П. И., Дроздовский Б. Я., Тимохина О. В. и др. // Материалы науч.-практ. конф. "Наследие Чернобыля". — Калуга, 2006. — С. 122—124.
- Дедов В. И., Дедов И. И., Степаненко В. Ф. // Радиационная эндокринология. — М., 1993. — С. 76—89.
- Ильин Л. А. // Радиационная медицина. — М., 2002. — Т. 3. — С. 31—46.
- Фадеев В. В., Дроздовский Б. Я., Гусева Т. Н. // Пробл. эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 1. — С. 3—10.
- Цыб А. Ф., Будагов Р. С., Замулаева И. А. // Радиация и патология. — М., 2005. — С. 341.
- Aizawa Y., Yoshida K., Kaise N. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 4. — P. 517—522.
- Alexander E. K., Larsen P. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 1073—1077.
- Allahabadia A., Daykin J., Holder R. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1038—1042.
- Andrade V. A., Gross J. L., Maia A. L. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 151. — P. 467—474.
- Aron-Rosa D., Perez R., Abitbol Y. // M. Prob. in Ophthalmol. — 1975. — Vol. 14. — P. 432—434.
- Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F. et al. // N. Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 321, N 20. — P. 1349—1352.
- Bartalena L., Bogazzi F., Tanda M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 133. — P. 507—512.
- Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 11. — P. 521—536.
- Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F. et al. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 73—78.
- Bartalena L., Marcocci C., Tanda M. L. et al. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129. — P. 632—639.
- Bartalena L., Marcocci C. et al. Graves Disease — Pathogenesis and Treatment. — Boston, 2000. — P. 279—288.
- Bartley G. B., Fatourechi V., Kadrmas E. F. et al. // Am. J. Ophthalmol. — 1995. — Vol. 120. — P. 511—517.
- Bonnema S. J., Bartalena L., Toft A., Hegedus L. // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 147. — P. 1—11.
- Burch H. B., Solomon B. L., Cooper D. S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 3016—3021.
- Cawood T., Moriarty P., O'Shea D. // Br. Med. J. — 2004. — Vol. 329. — P. 385—390.
- Chiovato L., Fiore E., Vitti P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 40—46.
- Cooper D. S. // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 459—468.
- Crooks J., Buchanan W. W., Wayne E. et al. // Br. Med. J. — 1960. — Vol. 1. — P. 151—154.
- Dederichs B., Dietlein M., Jenniches-Kloth B. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 2006. — Vol. 114. — P. 366—370.
- DeGroof L., Manglabrukes A., McCormick M. // J. Endocrinol. Invest. — 1990. — Vol. 13. — P. 111—118.
- Eckstein A., Quadbeck B., Mueller G. et al. // Br. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 87, N 6. — P. 773—776.
- Eckstein A. K., Plicht M., Lax H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 3464—3470.
- Einhorn J., Saterberg N.-E. // Acta Radiol. — 1962. — Vol. 58. — P. 161—167.
- Esfahani A. F., Kakhki V. R., Fallahi B. et al. // Hell. J. Nucl. Med. — 2005. — Vol. 8. — P. 158—161.
- Farid N. R., Marga M. // J. Endocrinol. Invest. — 2003. — Vol. 26. — P. 570—574.
- Fenzi G. F., Hashizume K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1979. — Vol. 48. — P. 572—576.
- Fernandez-Sanchez J. R., Rosell J. et al. // Br. J. Surg. — 1993. — Vol. 80. — P. 1134—1136.
- Forsberg A. // Acta Radiol. — 1950. — Vol. 33. — P. 296—304.
- Franklyn J. A., Daykin J., Drolc Z. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1991. — Vol. 34. — P. 71—76.
- Franklyn J. A., Daykin J., Holder R., Sheppard M. C. // Quart. J. Med. — 1994. — Vol. 88. — P. 175—180.
- Gorman C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 340—342.
- Gupta M. K., Perl J., Beham R. et al. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11. — P. 959—965.
- Hadj-Kacem H., Ballassoned M., Bougacha-Elleuch N. et al. // Clin. Immunol. — 2001. — Vol. 101, N 3. — P. 361—365.
- Hamilton H. E., Schutz R. O., Gowil E. L. // Arch. Intern. Med. — 1960. — Vol. 105. — P. 675—685.
- Hedley A. J., Lazarus J. H., McGhee S. M. et al. // J. Roy. Coll. Physicians Lond. — 1992. — Vol. 26. — P. 348—351.
- Hetzel B. S., Mason E. K., Kwan W. H. // Aust. J. Med. — 1967. — Vol. 17. — P. 307—311.
- Heufelder A., Joba W. // Strabismus. — 2000. — N 2. — P. 101—111.
- Jarlov A. E., Hegedus L., Kristensen L. O. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1995. — Vol. 43. — P. 325—329.
- Jones B., Kwok L., Kung A. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 8. — P. 701—707.
- Kamizono S., Hiromatsu Y., Seki N. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2000. — Vol. 52, N 6. — P. 759—764.
- Kaplan M. M., Meier D. A., Dworkin H. J. // Endocrinol. Metab. Clin. North. — 1998. — Vol. 27. — P. 205—223.
- Karadimas P., Bouzas E., Mastoranos G. // Acta Med. Austriaca. — 2003. — Vol. 30, N 2. — P. 59—60.
- Kriss J. P., Pleshakov V., Rosenblum A. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1967. — Vol. 27. — P. 582—593.
- Kung A., Yau C., Cheng A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79. — P. 542—546.
- Manso P. G., Furlanetto R. P., Wolosker A. M. et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 49—52.
- Metcalfe R., Weetman A. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1994. — Vol. 40. — P. 67—72.
- Mole R. H., Philpot J., Hodges G. R. V. // Nature. — 1950. — Vol. 36. — P. 166—1515.
- Nygaard B., Knudsen J. H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2926—2930.
- Ozata M., Bayhau H., Bingol N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 3634—3638.
- Pequegnat E. P., Mayberry W. E. et al. // Mayo Clin. Proc. — 1967. — Vol. 42. — P. 802—811.
- Perros P., Crombie A. L., Matthews J. N., Kendall-Taylor P. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1993. — Vol. 38. — P. 367—372.
- Perros P., Kendall-Taylor P., Neoh C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 5321—5323.
- Pinchera A., Bartalena L., Marcocci C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 342—345.
- Stassi G., De Mara R. // Nat. Rev. Immunol. — 2002. — N 3. — P. 195—204.
- Stridama V., DeGroot L. J. // Am. J. Med. — 1989. — Vol. 87. — P. 70—73.
- Tallstedt L., Lundell G., Topping O. et al. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 326. — P. 1733—1738.
- Tallstedt L., Lundell G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130. — P. 494—497.
- Teng W.-P., Stark R., Munro A. J. et al. // Acta Endocrinol. — 1990. — Vol. 122. — P. 233—240.
- Turner J., Sadler W., Brownlie B., Rogers T. // Eur. J. Nucl. Med. — 1985. — Vol. 11. — P. 191—193.
- Tuttle R. M., Patience T., Budd S. // Thyroid. — 1995. — Vol. 5. — P. 243—247.
- Utiger R. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 138. — P. 368—370.
- Vaidya B., Oakes E. J. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2003. — Vol. 58, N 6. — P. 732—735.
- Vestergaard P. // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 146. — P. 153—161.
- Villanueva R., Inzerillo A., Tomer V. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 9. — P. 791—798.
- Volpe R. // Thyroid. — 1994. — Vol. 4. — P. 217—223.
- Weltman A., Wiersinga W. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1998. — Vol. 49, N 1. — P. 11—12.
- Wiersinga W. M., Prummel M. F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 501—503.

Поступила 17.04.08

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© А. Ф. ВЕРБОВОЙ, О. Н. РЕШЕТОВА, 2009

УДК 616-056.257-055.1-053.67-092:612.018.2]-07

А. Ф. Вербовой, О. Н. Решетова

ГРЕЛИН И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЮНОШЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Кафедра эндокринологии (зав. — доктор мед. наук А. Ф. Вербовой) Самарского государственного медицинского университета

Статья посвящена изучению взаимосвязи грелина, гормона роста, инсулина, индекса Каро, липидного спектра, антропометрических показателей у пациентов с ожирением и избыточной массой тела. Обследовано 76 юношей в возрасте 18—23 лет с ожирением. В контрольную группу включено 15 практически здоровых лиц того же возраста. У этой категории больных выявлен достоверно сниженный уровень грелина и прослеживается тенденция к его уменьшению с нарастанием степени ожирения. Установленная гиперинсулинемия и сниженный индекс Каро свидетельствуют об инсулинорезистентности у юношей с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, грелин, инсулин, индекс Каро.

The paper deals with the study of a correlation of grelin, growth hormone, insulin, Caro's index, lipid spectrum, anthropometric characteristics in patients with obesity and overweight. Seventy-six young obese males aged 18 to 23 years were examined. A control group included 15 apparently healthy individuals of the same age. This cohort of patients was found to have a significantly reduced level of grelin that tended to decrease with the increased grade of obesity. The established hyperinsulinemia and decreased Caro's index suggest that young obese young males are insulin-resistant.

Key words: obesity, grelin, insulin, Caro's index.

Частота ожирения и избыточной массы тела повсеместно увеличивается, особенно в возрастных группах старше 50 лет. Но это не делает ожирение чисто гериатрической или далекой от подростковой медицины проблемой, так как почти у 60% взрослых ожирение начинается в детском и подростковом возрасте [2, 5, 9]. Проблема избыточной массы тела у лиц молодого возраста в настоящее время особенно актуальна, так как именно в этой возрастной группе быстро увеличивается распространенность ожирения и связанных с ним гормонально-метаболических нарушений.

На протяжении последнего 10-летия обсуждается роль гормона грелина (Грл) в механизмах центральной регуляции аппетита и массы тела. Установлена способность Грл стимулировать аппетит, эвакуаторную функцию желудка, моторику кишечника, что приводит к увеличению количества потребляемой пищи. Регулярное введение Грл добровольцам способствует увеличению массы тела [10]. В ряде исследований было показано, что Грл является стимулятором секреции гормона роста (ГР) [13].

Имеющаяся у больных с ожирением и избыточной массой тела булимия подчеркивает вовлечение в патологический процесс гипоталамических центров голода [7—9]. Это и послужило основанием для проведения исследования.

Данных о секреции Грл при ожирении в юношеском возрасте практически нет, не изучена его взаимосвязь с инсулином, липидным спектром.

Цель исследования — изучить связь между уровнем Грл и некоторыми метаболическими показателями у юношей с ожирением и избыточной массой тела.

Материалы и методы

Обследован 91 мужчина. Основную группу составили 76 юношей с ожирением и избыточной массой тела, средний возраст $19,5 \pm 1,6$ года. В контрольную группу включено 15 здоровых лиц, средний возраст $20,3 \pm 0,8$ года. Большинство (72,4%) больных с ожирением не считали себя таковыми и жалоб не предъявляли. Жалобы выявлялись при активном расспросе: 60% больных беспокоили головные боли различного характера; 53,8% — одышка и колющие боли в области сердца; 30,4% — потливость; 3,4% — повышенный аппетит; 16,2% — жажда; 3% — головокружение. В анамнезе: 72% пациентов отмечали хаотичное питание с поздними ужинами и избытком в рационе углеводов и жиров. У 81,7% больных имелись близкие родственники, страдающие ожирением, — один или оба родителя, брат, сестра. У 30% лиц в анамнезе выявлен хронический тонзиллит, у 9% пациентов четко прослеживалась связь начала заболевания с произведенной тонзиллэктомией, 5% больных перенесли сотрясение головного мозга; у 13,6% обследованных не выявлено четкой связи ожирения с наследственностью и перенесенными ранее заболеваниями.

Избыточная масса тела или ожирение наблюдались у всех 76 больных, причем у 68,6% из них масса тела продолжала прогрессировать, у остальных 31,4% оставалась стабильной в течение последних 2—3 лет заболевания. Таким образом, в группе юношей преобладали пациенты с прогрессирующим течением заболевания. У 24,3% больных избыточная масса тела имела с раннего детского возраста и нарастала постепенно; 12,2% пациентов отмечали на фоне уже имеющейся с раннего детства избыточной массы тела новую ошутимую при-

Таблица 1

Показатели липидного обмена у юношей с ожирением и избыточной массой тела

Показатель	Контрольная группа (n = 15)	Обследованные с ожирением (n = 76)	p
ХС, ммоль/л	5,6 ± 1,08	5,6 ± 1,25	1,00
ТГ, ммоль/л	1,6 ± 0,63	1,7 ± 0,72	0,50
ЛПВП, ммоль/л	1,5 ± 0,35	1,2 ± 0,25	0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,4 ± 1,18	3,6 ± 1,22	0,56
Коэффициент атерогенности	3,2 ± 1,61	4,0 ± 1,90	0,14

Примечание. Здесь и в табл. 2—4 p — достоверность различий с показателями контрольной группы.

бавку в течение 1-го года пубертатного периода; у 63,5% юношей ожирение впервые возникло в пубертатный период. 25% больных отмечали, что масса тела легко увеличивалась на фоне снижения двигательной активности и повышения калорийности пищи и уменьшалась при повышении физической нагрузки, снижении калорийности питания. Рост обследованных колебался от 165 до 196 см, составляя в среднем $180 \pm 0,10$ см. Мелкие розовые полосы растяжения на коже встречались у 92,3% пациентов. У большей части (87,2%) больных ожирение и высокорослость сочетались с гинекомастией истинного, ложного или смешанного характера, что подтверждалось данными ультразвукового исследования молочных желез. У 12,8% юношей гинекомастия отсутствовала.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м)². Степень ожирения определяли по рекомендациям экспертов ВОЗ (1997): при ИМТ 25—29,9 кг/м² диагностировали избыточную массу тела; ожирение I степени устанавливали при ИМТ 30—34,9 кг/м², II степени — при ИМТ 35—39,9 кг/м², III степени — ИМТ ≥ 40 кг/м². I степень ожирения имел 31 человек, II — 30 юношей, III — 10. Избыточная масса тела диагностирована у 5 пациентов. Для определения характера распределения жира использовали показатель отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). При ОТ/ОБ более 1 у юношей констатировали абдоминальный тип ожирения. У 63 (83%) пациентов с ожирением диагностировано глутеифеморальное ожирение, у 13 (17%) человек — абдоминальное. Длительность заболевания составила 5—14 лет.

Артериальное давление (АД) измеряли трехкратно на правой руке в положении сидя в течение 10 мин и считали повышенным, если оно превышало 140/90 мм рт. ст.

Натощак в сыворотке крови измеряли концентрации Грл, инсулина, триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС), липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), ГР, глюкозы. Уровень Грл измеряли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате Expert Plus ("Asys", Австрия) с помощью иммуноферментного набора фирмы "Diagnostic System Laboratories" (США). Уровни липидов измеряли спектрофотометрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Screen Master plus компании "Hospitex diagnostic"

(Швейцария). Инсулин и ГР определяли методом ИФА на аппарате AxSYM ("Abott", Германия). Содержание глюкозы измеряли глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе Liasys компании "AMS" (Италия). Индекс инсулинорезистентности рассчитывали по методике Каро, как величину отношения уровня глюкозы к инсулину, измеренного у обследуемого натощак [11].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методом вариационного и корреляционного анализа. Рассчитывали среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (σ), коэффициент корреляции Пирсона (r). Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. Результаты в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm \sigma$. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Математическая обработка проведена на IBM PC в среде электронных таблиц Excel фирмы "Microsoft" и с помощью программы SPSS Statistica.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 приведены результаты исследования липидного спектра. Содержание ХС у пациентов с ожирением практически не отличалось от показателей контрольной группы. Уровень ТГ и ЛПНП имел лишь тенденцию к повышению ($p = 0,50$ и $p = 0,56$ соответственно). В то же время показатель ЛПВП достоверно снижался ($p = 0,001$). По-видимому, этим можно объяснить некоторое повышение коэффициента атерогенности ($p = 0,14$). Н. Т. Старкова и Е. В. Бирюкова [8] в своих исследованиях также подчеркивали отсутствие значимых липидтранспортных нарушений плазмы у юношей с ожирением натощак.

Уровень гликемии (табл. 2) был достоверно повышен ($p = 0,02$) у пациентов с ожирением, но в пределах нормальных значений ($4,8 \pm 0,90$ ммоль/л). Концентрация инсулина у них значительно выше ($27,8 \pm 5,82$ мкЕД/мл; $p = 0,01$), чем в контрольной группе ($8,9 \pm 3,73$ мкЕД/мл). Индекс Каро значительно снижен ($p = 0,001$), что свидетельствует об инсулинорезистентности. Нами выявлена корреляция между уровнем инсулина и ростом юношей ($r = +0,31$; $p = 0,01$), ИМТ ($r = +0,28$; $p = 0,02$), ОТ ($r = +0,31$; $p = 0,01$), ОБ ($r = +0,36$; $p = 0,001$), индексом Каро ($r = -0,61$; $p = 0,001$). Ряд авторов также установили инсулинорезистентность при данной патологии [1, 3, 4, 6, 8, 12].

Таблица 2

Содержание Грл, ГР, показатели углеводного обмена у юношей с ожирением и избыточной массой тела

Показатель	Контрольная группа (n = 15)	Обследованные с ожирением (n = 76)	p
Грл, нг/мл	51,9 ± 10,81	33,3 ± 5,67	0,01
ГР, пмоль/л	8,5 ± 3,5	10,3 ± 3,9	0,71
Инсулин, мкЕД/мл	8,9 ± 3,73	27,8 ± 5,82	0,01
Индекс Каро	0,6 ± 0,3	0,24 ± 0,13	0,001
Гликемия, ммоль/л	4,3 ± 0,46	4,8 ± 0,90	0,02

Таблица 3

Базальный уровень гормонов у юношей в зависимости от степени ожирения

Показатель	Контрольная группа (n = 15)	Обследованные с ожирением		
		I степени (n = 31)	II степени (n = 30)	III степени (n = 10)
Грл, нг/мл	51,9 ± 10,81	32,9 ± 6,12 <i>p</i> = 0,03	36,1 ± 7,18 <i>p</i> = 0,12 <i>p</i> ₁ = 0,60	27,9 ± 6,05 <i>p</i> = 0,06 <i>p</i> ₂ = 0,53 <i>p</i> ₃ = 0,41
ГР, пмоль/л	8,5 ± 3,5	10,3 ± 5,87 <i>p</i> = 0,65	8,6 ± 6,22 <i>p</i> = 0,77 <i>p</i> ₁ = 0,75	17,5 ± 8,34 <i>p</i> = 0,53 <i>p</i> ₂ = 0,43 <i>p</i> ₃ = 0,19
Инсулин, мкЕД/мл	8,9 ± 3,73	21,6 ± 7,03 <i>p</i> = 0,001	25,6 ± 5,64 <i>p</i> = 0,001 <i>p</i> ₁ = 0,24	45,6 ± 7,28 <i>p</i> = 0,01 <i>p</i> ₂ = 0,02 <i>p</i> ₃ = 0,06
Индекс Каро	0,6 ± 0,3	0,3 ± 0,10 <i>p</i> = 0,001	0,2 ± 0,10 <i>p</i> = 0,001 <i>p</i> ₁ = 0,01	0,2 ± 0,10 <i>p</i> = 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,02 <i>p</i> ₃ = 1,0
Гликемия, ммоль/л	4,3 ± 0,46	4,8 ± 0,92 <i>p</i> = 0,001	4,7 ± 0,61 <i>p</i> = 0,03 <i>p</i> ₁ = 0,37	4,6 ± 0,53 <i>p</i> = 0,15 <i>p</i> ₂ = 0,05 <i>p</i> ₃ = 0,64

Примечание. *p* — достоверность различия с показателями контрольной группы; *p*₁ — достоверность различия между показателями групп пациентов с I и II степенью ожирения; *p*₂ — достоверность различия между показателями групп пациентов с I и III степенью ожирения; *p*₃ — достоверность различия между показателями групп пациентов с III и II степенью ожирения.

Уровень систолического артериального давления (САД) в группе больных с ожирением и избыточной массой тела составил 139,4 ± 9,70 мм рт. ст., что достоверно превышало (*p* = 0,001) уровень САД в контрольной группе (119,0 ± 7,10 мм рт. ст.). Уровень диастолического артериального давления (ДАД) у пациентов с ожирением (87,0 ± 7,11 мм рт. ст.) также достоверно выше, чем в контрольной группе (78,0 ± 5,20 мм рт. ст., *p* = 0,002). В группе больных с ожирением мы выявили корреляцию АД с массой тела (*r* = +0,39; *p* = 0,001), ИМТ (*r* = +0,43; *p* = 0,001), ОТ (*r* = +0,42; *p* = 0,001), ОБ (*r* = +0,32; *p* = 0,01), ОТ/ОБ (*r* = +0,27; *p* = 0,02), а также с уровнем ХС (*r* = +0,32; *p* = 0,01), ЛПНП (*r* = +0,35; *p* = 0,001), коэффициентом атерогенности (*r* = +0,34; *p* = 0,001). В контрольной группе подобных корреляций не выявлено. Это говорит о роли ожирения в развитии артериальной гипертензии у этих юношей. Известно, что определенную роль в развитии артериальной гипертензии играет гиперинсулинемия [8], однако корреляций между инсулином и уровнем АД нами не обнаружено.

У обследованных с ожирением и избыточной массой тела выявлено достоверное снижение уровня Грл (33,3 ± 5,67 нг/мл, *p* = 0,01) по сравнению с контрольной группой (51,9 ± 10,81 нг/мл). По данным S. Kapurakala и соавт. [15], уровень Грл у лиц с ожирением также снижен.

Аналогичное снижение содержания Грл у больных с ожирением обнаружили и G. Mingone и соавт. [16].

Снижение уровня Грл сопровождалось недостоверным (*p* = 0,44) повышением содержания ГР (см. табл. 2). Наши данные согласуются с результатами исследования Misra Madhustima и соавт. [17]. Авторы в своей работе также отмечают отсутствие зависимости между содержанием Грл и ГР при воздействии на энергетический баланс, выявив отсутствие корреляционных связей между Грл и ГР в различных точках теста. В то же время M. R. Dguse и соавт. [14] обнаружили взаимосвязь уровня Грл и ГР при ожирении. Под влиянием Грл повышение содержания ГР более выражено у лиц с нормальной массой тела, а у лиц с ожирением воздействие Грл на уровень ГР ослаблено.

Проведение корреляционного анализа в контрольной группе позволило выявить зависимость между уровнем Грл и массой тела (*r* = +0,52; *p* = 0,04), ростом юношей (*r* = +0,59; *p* = 0,02), ОТ (*r* = +0,54; *p* = 0,04), ОТ/ОБ (*r* = +0,57; *p* = 0,03), а также показателями липидного спектра: ХС

Таблица 4

Содержание гормонов у юношей в зависимости от типа ожирения

Показатель	Контрольная группа (n = 15)	Тип ожирения обследованных	
		глутеофеморальный (n = 63)	абдоминальный (n = 13)
Грл, нг/мл	51,9 ± 10,81	33,7 ± 6,83 <i>p</i> = 0,02	31,0 ± 7,29 <i>p</i> = 0,07 <i>p</i> ₁ = 0,72
ГР, пмоль/л	8,5 ± 3,5	9,5 ± 6,24 <i>p</i> = 0,64	8,4 ± 5,22 <i>p</i> = 0,80 <i>p</i> ₁ = 0,83
Инсулин, мкЕД/мл	8,9 ± 3,73	26,1 ± 4,84 <i>p</i> = 0,01	29,9 ± 8,49 <i>p</i> = 0,001 <i>p</i> ₁ = 0,58
Гликемия, ммоль/л	4,3 ± 0,46	4,9 ± 0,90 <i>p</i> = 0,02	4,5 ± 0,71 <i>p</i> = 0,4 <i>p</i> ₁ = 0,16
Индекс Каро	0,6 ± 0,3	0,3 ± 0,10 <i>p</i> = 0,001	0,2 ± 0,10 <i>p</i> = 0,001 <i>p</i> ₁ = 0,03
ХС, ммоль/л	5,6 ± 1,08	5,5 ± 1,21 <i>p</i> = 0,77	6,1 ± 1,32 <i>p</i> = 0,19 <i>p</i> ₁ = 0,13
ТГ, ммоль/л	1,6 ± 0,63	1,7 ± 0,70 <i>p</i> = 0,62	1,8 ± 0,70 <i>p</i> = 0,43 <i>p</i> ₁ = 0,65
ЛПВП, ммоль/л	1,5 ± 0,35	1,2 ± 0,30 <i>p</i> = 0,001	1,1 ± 0,25 <i>p</i> = 0,001 <i>p</i> ₁ = 0,16
ЛПНП, ммоль/л	3,4 ± 1,18	3,5 ± 1,20 <i>p</i> = 0,77	4,1 ± 1,20 <i>p</i> = 0,13 <i>p</i> ₁ = 0,10
Коэффициент атерогенности	3,2 ± 1,61	3,9 ± 1,90 <i>p</i> = 0,19	4,8 ± 1,80 <i>p</i> = 0,02 <i>p</i> ₁ = 0,12

Примечание. *p* — достоверность различия с показателями контрольной группы; *p*₁ — достоверность различия между показателями групп пациентов с глутеофеморальным и абдоминальным типами ожирения.

($r = +0,58$; $p = 0,02$), ЛПНП ($r = +0,57$; $p = 0,03$), ЛПВП ($r = -0,53$; $p = 0,04$); коэффициентом атерогенности ($r = +0,57$; $p = 0,03$).

Корреляционный анализ в группе пациентов с ожирением и избыточной массой тела показал отсутствие достоверных связей между уровнем Грл и гормонально-метаболическими показателями. Такая разная направленность корреляций в контрольной и основной группах, несмотря на снижение концентрации Грл, может свидетельствовать о потере физиологического действия Грл у больных с ожирением, что подтверждает вовлечение этого гормона в развитие гормонально-метаболических нарушений при данной патологии. Наши данные согласуются с результатами исследования М. Perreault и соавт. [18]: в эксперименте на мышах авторы показали, что при алиментарном ожирении секреция Грл и чувствительность к нему нарушены.

В табл. 3 приведены данные о секреции Грл, ГР, инсулина, а также об уровне гликемии в зависимости от степени ожирения. Установлено, что содержание Грл снижается при увеличении степени ожирения, достигая минимальных значений при ожирении III степени. Это сопровождалось лишь тенденцией к повышению уровня ГР при прогрессировании ожирения. Гликемия между подгруппами значимо не изменялась. Концентрация инсулина у пациентов достоверно выше даже при I степени ожирения и нарастает с увеличением массы жировой ткани. Выраженность инсулинорезистентности, о которой свидетельствует индекс Каро, возрастает пропорционально степени ожирения.

В табл. 4 отражены гормонально-метаболические показатели в зависимости от типа ожирения. Более выраженные атерогенные изменения липидного спектра отмечаются у лиц с абдоминальным типом ожирения. Уровень Грл был практически одинаковым и при абдоминальном, и при глутеофеморальном ожирении. Содержание инсулина также не различалось при этих типах ожирения ($p = 0,58$). Но при этом индекс Каро был достоверно ниже ($p = 0,03$) при абдоминальном ожирении ($0,2 \pm 0,10$).

Выводы

1. Содержание Грл у юношей с ожирением и избыточной массой тела достоверно снижено и прослеживается тенденция к его уменьшению с нарастанием степени ожирения.

2. Гиперинсулинемия и снижение индекса Каро свидетельствуют об инсулинорезистентности, которая увеличивается с нарастанием степени ожирения.

3. Абдоминальная форма ожирения у лиц молодого возраста характеризуется атерогенными изменениями липидного спектра и более выраженной инсулинорезистентностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеева В. В., Красильникова Е. И., Зубина И. М., Шляхто Е. В. // Тер. арх. — 2002. — № 10. — С. 12—15.
2. Бутрова С. А. // Лечащий врач. — 2000. — № 5—6. — С. 30—32.
3. Витебская А. В., Васюкова О. В. // Пробл. эндокринологии. — 2006. — Т. 52, № 6. — С. 39—41.
4. Мамедов М. Н. Метаболический синдром — больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения: Пособие для врачей. — М., 2006.
5. Потемкин В. В. // Рос. мед. журн. — 1997. — № 3. — С. 51—53.
6. Соколов Е. И., Старкова Н. Т., Дворяшина И. В. и др. // Рос. мед. журн. — 1997. — № 3. — С. 20—24.
7. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей. — М., 1996.
8. Старкова Н. Т., Бирюкова Е. В. Ожирение у подростков / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М., 2006. — С. 333—352.
9. Строев Ю. И., Чурилов Л. П., Чернова Л. А., Бельгов А. Ю. Ожирение у подростков. — СПб., 2003.
10. Asakawa A., Inui A., Kaga R. et al. // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. 337—345.
11. Caro J. F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73, N 4. — P. 691—695.
12. Chisholm D. J., Campbell L. V., Kraegen E. W. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1997. — VI. 24, N 9—10. — P. 782—784.
13. Date Y., Kojima M., Murakami N. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — Vol. 275, N 2. — P. 477—480.
14. Druce M. R., Wren A. M., Park A. J. et al. // J. Obes. — 2005. — Vol. 29, N 9. — P. 1130—1136.
15. Kanumakala S., Greaves R., Pedreira C. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 5. — P. 2691—2695.
16. Mingrone G., Granato L., Valera-Mora E. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — Vol. 83, N 5. — P. 1017—1024.
17. Misra Madhustima, Miller Karen K., Herzog David B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1605—1612.
18. Perreault M., Istrate N., Wang L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 7. — P. 879—885.

Поступила 04.12.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009
УДК 615.357:577.175.322].015.3-053.2

P. Cohen¹, A. D. Rogo², C. P. Howard³, G. M. Brigh⁴, A.-M. Kappelgaard⁵, R. G. Rosenfeld⁶
от имени Американской исследовательской группы по препарату "Нордитронин"

ДОЗИРОВАНИЕ ГОРМОНА РОСТА ПО УРОВНЮ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО РОСТОВОГО ФАКТОРА-1 У ДЕТЕЙ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹Department of pediatric Endocrinology, Mattel Children's Hospital at UCLA, Los Angeles, CA, United States, 90095; ²Department of Pediatrics, University of Virginia, Charlottesville, VA, United States, 22908; ³Medical Department, Novo Nordisk Inc., Princeton, NJ, United States, 08540; ⁴Medical Department, Novo Nordisk Inc., Princeton, NJ, United States, 08540 (is currently affiliated with Tercica Inc. San Francisco, CA.); ⁵Scientific Marketing GHT, Novo Nordisk A/S, Virum, Denmark, DK, 2830; ⁶Medical Affairs, Lucile Packard Foundation for Children's Health, Palo Alto, CA, United States, 94304

Дозирование гормона роста (ГР) по массе тела является стандартом терапии низкорослых детей, хотя известно, что уровень инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) — основной медиатор действия ГР на рост.

Цель исследования — изучить, являются ли значения ИРФ-1, достигаемые во время терапии ГР, определяющими факторами ростового ответа на терапию ГР.

Проведено двухлетнее открытое рандомизированное, контролируемое по концентрации ИРФ-1 исследование. Низкорослые дети в препубертатном возрасте ($n = 172$, средний возраст 7,53 года, среднее SDS роста (SDS-P) = -2,64) с низкими уровнями ИРФ-1 (среднее SDS ИРФ-1 = -3,56) были рандомизированы на один из двух вариантов дозирования ГР, где доза ГР титровалась до достижения SDS ИРФ-1 среднего уровня (группа с низким ИРФ-1, $n = 70$) или верхнего предела нормы (+2 SDS, группа с высоким ИРФ-1, $n = 68$). В контрольной группе ($n = 34$) назначались традиционные дозы ГР: 40 мкг/кг/сут.

Проведено многоцентровое исследование в центрах амбулаторной практики. Первичный параметр исследования — определение динамики SDS роста в течение 2 лет терапии.

Завершили исследование 147 пациентов. Целевые уровни ИРФ-1 были достигнуты в группах титрационного дозирования ГР в течение 6–9 мес. Динамика SDS роста составила +1,0; +1,1 и +1,6 соответственно в контрольной группе, группах с низким ИРФ-1 и высоким ИРФ-1. В группе с высоким ИРФ-1 был показан достоверно более высокий линейный ростовой ответ ($p < 0,001$ по сравнению с двумя другими группами терапии). Но при этом пациентам группы с высоким ИРФ-1 потребовались дозы ГР, более чем в 2,5 раза превышающие дозы в группе с низким ИРФ-1, и они значительно варьировали (от 20 до 346 мкг/кг/сут). Результаты проведенного мультивариантного статистического анализа позволяют предположить, что повышение SDS ИРФ-1 достоверно влияет на ростовые исходы, а также на дозы ГР и пик стимулированного уровня ГР.

Дозирование ГР по уровню ИРФ-1 клинически оправдано и позволяет поддерживать концентрацию ИРФ-1 в сыворотке крови в пределах желаемых целевых значений. Титрация дозы ГР до достижения верхних пределов целевых значений ИРФ-1 обеспечивает лучший ростовой ответ, но при более высоких средних дозах ГР.

Ключевые слова:

Weight-based dosing of growth hormone (GH) is the standard of therapy in short children although insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is a major mediator of GH actions on growth.

Objective: to test whether the IGF-1 levels achieved during GH therapy are determinants of the growth responses to GH therapy.

This was a two-year open-label, randomized IGF-1 concentration-controlled trial. Prepubertal short children [$n = 172$; mean age 7.53 years; mean height SD score (HT-SDS) - 2.64] with low IGF-1 levels (mean IGF-1 SDS - 3.56) were randomized to receive one of two GH dose-titration arms in which GH dosage was titrated to achieve an IGF-1 SDS at the mean [IGF^(low)] group, $n = 70$) or the upper limit of the normal range [+2 SDS, IGF^(high)] group, $n = 68$) or to a comparison group of conventional GH dose of 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ($n = 34$). The multicenter study was performed in the outpatient centers.

The primary outcome measure was to determine changes in HT-SDS during 2-year therapy. One hundred and forty-seven patients completed the trial. Target IGF-1 levels were achieved in the dose-titration arms within 6–9 months. The changes in HT-SDS were +1.0, +1.1, and +1.6 for conventional, IGF^(low), and IGF^(high), respectively, with IGF^(high) showing significantly greater linear growth response ($p < 0.001$), compared with the two other groups. The IGF^(high) arm required higher doses (> 2.5 times) than the IGF^(low) arm, and these GH doses were highly variable (20–346 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$). Multivariate analyses suggest that the rise in IGF-1 SDS significantly impacted height outcome along with the GH dose and the pretreatment peak-stimulated GH level.

IGF-1-based GH dosing is clinically feasible and allows maintaining serum IGF-1 concentrations within the desired target range. Titrating the GH dose to achieve higher IGF-1 target results in improved growth responses, although at higher average GH doses.

Key words: growth hormone, dosing, insulin-like growth factor-1, children, randomized, controlled trial.

Рекомбинантный человеческий гормон роста (ГР) широко применяется для лечения низкорослости, развившейся в результате дефицита гормона роста (ДГР) или его недостаточности [28, 29], а также при некоторых других нарушениях роста [35]. Дозы ГР подбирают эмпирически, и обычно они варьируют в пределах от 25 до 100 мкг/кг/сут в зависимости от массы тела пациента [6, 7, 9, 11–13, 25]. Хотя и было продемонстрировано наличие взаимодействия доза—ответ, но при этом часто от-

мечается большая вариабельность терапевтического ответа [6, 7, 12, 25].

Инсулиноподобный ростовой фактор-1 (ИРФ-1) является основным медиатором действия ГР на линейный рост [2, 20, 37, 38]. Результаты нескольких контролируемых клинических исследований [3, 6, 18] показали, что уровень ИРФ-1 в сыворотке крови зависит от дозы ГР и при этом коррелирует с повышением SDS роста [6]. Учитывая вышесказанное, предположили, что титрация доз ГР до дости-

жения предварительно установленного целевого уровня ИРФ-1 может обеспечить индивидуальный подход к дозированию ГР, основанный на потребности и чувствительности к ГР каждого конкретного пациента. Кроме того, такой подход к дозированию предоставил бы возможность достигать ростового ответа, связанного с целевым уровнем ИРФ-1.

Терапия ГР в целом безопасна, но некоторые редко встречающиеся побочные эффекты, такие, как злокачественная внутрочерепная гипертензия, соскальзывание головки бедренной кости и прогрессирование сколиоза, требуют постоянного мониторинга в течение всего периода терапии. Хотя не выявлено связи между дозой ГР и развитием этих побочных эффектов, можно предположить, что, вероятно, существует связь между общим уровнем ГР или достигнутой концентрацией ИРФ-1 и развитием вышеперечисленных побочных эффектов. Несмотря на то что результаты некоторых эпидемиологических исследований показали, что частота развития злокачественных новообразований выше у людей с более высоким уровнем ИРФ-1 (верхний квартиль) по сравнению с теми, у кого уровень ИРФ-1 соответствует нижнему квартилю [4, 16, 22], нет убедительных данных о повышении риска развития онкологических заболеваний у пациентов, получающих терапию ГР [5, 8, 26]. Однако необходимо отметить, что в одном исследовании авторы предположили возможное повышение частоты развития рака толстой кишки и лимфомы Ходжкина у пациентов, ранее получавших терапию ГР [34], а в другом исследовании была показана возможная вторичная малигнизация у детей с ДГР и опухолью в анамнезе [33]. Учитывая, что повышение уровня ИРФ-1 сверх нормальных пределов предполагает возможный риск для пациентов, рекомендовано проводить постоянный мониторинг и поддерживать уровень ИРФ-1 в пределах нормы [8].

Таким образом, определение значений ИРФ-1 в ходе терапии ГР необходимо и в плане эффективности, и в плане безопасности терапии. В данной работе обсуждается возможность дозирования ГР на основании уровня ИРФ-1. Целью работы являлась коррекция изначально низкого уровня ИРФ-1, характерного для низкорослых детей, до уровня, соответствующего возрасту и полу, и поддержание этих значений в установленных пределах в ходе всего лечения. Такая стратегия в принципе учитывает возможную вариабельность чувствительности к ГР, а также отражает специфическую потребность в ГР и позволяет индивидуально подходить к терапии ГР у детей.

Материалы и методы

Данное клиническое исследование (37 центров в США) было одобрено Комитетом по этике и проводилось в соответствии с Хельсинкской Декларацией [39]. Информированное согласие было подписано всеми родителями/опекунами пациентов, включенных в исследование.

Дизайн исследования. По дизайну исследование было открытым, рандомизированным, контроли-

руемым по уровню ИРФ-1, длительностью 2 года (дизайн предусматривал рандомизацию пациентов до достижения определенного фармакодинамического ответа). Первичная цель исследования состояла в проверке нулевой гипотезы (т. е. отсутствия разницы между сравниваемыми вариантами) о том, что у низкорослых детей с дефицитом ИРФ-1, разделенных на 2 группы в зависимости от варианта терапии, несмотря на разную динамику уровня ИРФ-1, вызванную терапией ГР, не будет разницы в увеличении роста через 2 года лечения ГР.

Дизайн исследования был составлен так, чтобы сравнить исходы терапии ГР у детей с вероятным ДГР, для которых дозы ГР корректировались регулярно до достижения SDS ИРФ-1 либо от $-0,5$ до $+0,5$ (группа с низким ИРФ, $n = 70$), либо от $+1,5$ до $+2,5$ (группа с высоким ИРФ, $n = 68$). Группа детей, получавших традиционные дозы ГР — 40 мкг/кг/сут ($n = 34$), была включена для сравнения. Таким образом пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 на 3 группы терапии.

Терапию ГР (нордитропин, шприц-ручка — НордиПен, с применением НордиПенМейт; "Ново Нордиск А/С", Багсваерд, Дания) начинали у всех детей с дозы 40 мкг/кг/сут. Для групп терапии с целевой титрацией по уровню ИРФ-1 титрацию проводили по предварительно разработанному алгоритму: дозу меняли на 20% на каждую единицу стандартного отклонения (СО) между реальным и целевым уровнем ИРФ-1. Коррекцию доз ГР начинали через 1 мес после начала терапии при 1-м визите и продолжали на каждом последующем посещении, каждые 3 мес, до завершения исследования. В группе традиционной терапии дозы поддерживались на уровне 40 мкг/кг/сут. В обеих группах титрации доз по уровню ИРФ-1 изменения доз рассчитывали на основании разницы между определяемым и целевым значением SDS ИРФ-1, которое составляло 0 для группы с низким ИРФ-1 и +2 для группы с высоким ИРФ.

Популяция пациентов. Для участия в исследовании отбирали пациентов с SDS роста < -2 , с SDS сыровоточного ИРФ-1 $\leq -1,0$, костным возрастом ≤ 9 лет для мальчиков или ≤ 7 лет для девочек. Все дети были в препубертатном возрасте (по критериям Таннера I для молочных желез у девочек и объема тестикул менее 3 мл для мальчиков при измерении орхидометром Прадера) за 3 мес до 1-го визита [23, 24]. Среди включенных в исследование 12 детей оказались выше ростом, чем предусматривалось в критериях отбора. Основной причиной послужило то, что при скрининге рост этих обследуемых был меньше -2 SDS, а при 1-м визите оказалось, что их рост больше чем -2 SDS. Поскольку эти пациенты уже подписали формы согласия и были включены в исследование, результаты их обследования вошли и в анализ данных. Был проведен подгрупповой анализ, исключивший данные этих детей, и результаты оказались такими же, как и в общем анализе. Поскольку дизайн исследования предусматривал анализ данных всех пациентов, включенных в исследование, то сведения по всем пациентам и были включены в общий расчет.

Развитие лобкового оволосения предусматривалось до II стадии по шкале Таннера при включении

в исследование. Исходное определение уровня ГР не являлось критерием отбора.

Критерии исключения из исследования: предшествующая терапия ГР, предшествующие тесты на определение пика стимулированного ГР, задержка роста в результате других причин (например, диабет, метаболические или костные заболевания, хромосомные нарушения или синдромы, внутриутробная задержка роста и др.).

Критериями вывода из исследования служили: пропуск более 10% назначенных доз ГР в течение 2–3 мес, невозможность проведения тестов на уровень ИРФ-1 в сыворотке крови каждые 3 мес, хроническая терапия глюкокортикоидами.

Клиническая и лабораторная оценка. Сбор данных включал учет сопутствующих заболеваний и медикаментов, физикальный осмотр, осмотр глазного дна (фундускопия), измерение роста пациента в положении стоя (4 измерения подряд на настенном стадиометре), массы тела, уровня ИРФ-1, определение стадии пубертата, наличия сколиоза, рентгенографическое определение костного возраста — КВ (радиография запястья левой руки по Грейлиху и Пайлю) [15], взятие проб крови (функция щитовидной железы, клиническая биохимия, гликемия натощак, уровень инсулина и HbA_{1c}), анализ мочи. Все лабораторные тесты (за исключением уровня ИРФ-1) осуществлялись централизованно (MRLY, Highland-Heights, KY). Стандартизованный тест на стимуляцию ГР (Аргинин/L-Допа) производили с целью определения исходного статуса ГР и для дальнейшего анализа возможного влияния статуса ГР на исходы терапии.

Определение сывороточного уровня ИРФ-1 (DSL-5600), ИРФ-1 связывающего белка — ИРФСБ-3 (DSL-6600), а также уровня ГР (DSL-

1900 двойной моноклональный IRMA) проводились в Диагностических Системных Лабораториях (Diagnostic-System-Laboratories — DSL, Webster, TX). SDS уровня ИРФ-1 рассчитывали там же.

Визиты пациентов начинались с 0-го месяца (рандомизация), далее продолжались на 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 и 24-м месяцах (окончание исследования). Оценку побочных явлений, роста, массы тела, уровня ИРФ-1, данных фундускопии и основных показателей жизнедеятельности осуществляли на всех визитах. Физикальный осмотр на предмет сколиоза также проводили на всех визитах. Рентгенографическую оценку КВ осуществляли исходно и повторяли на последнем визите.

Статистические методы. Первичный анализ выдвинутой нуль-гипотезы проводился по данным всей популяции пациентов, исходно включенных в исследование, которая включила всех рандомизированных пациентов, получавших терапию и имевших как минимум еще одно определение роста и уровня ИРФ-1, кроме исходных значений. Ковариантный анализ применялся для расчета всех эффектов терапии с исходным SDS роста в качестве коварианты для расчета динамики SDS роста на каждом последующем визите. Анализ последнего проведенного обследования проводился для условного расчета данных с учетом возможных потеренных значений всей популяции пациентов, исходно включенных в исследование. С учетом возможного выхода 10% больных из исследования когорты исследуемых была сформирована с учетом обеспечения 80% надежности для определения разницы в 0,4 единицы в SDS роста между двумя группами, с учетом общего СО, равного 0,6 при альфа-уровне 0,05.

Первичным параметром исследования была динамика SDS роста. Все врачи-исследователи и пер-

Таблица 1

Исходные данные пациентов

Показатель	ИРФ-1 _{низкий}	ИРФ-1 _{высокий}	Группа контроля	Всего
Количество рандомизированных пациентов	70	68	34	172
Количество пациентов, которым была назначена терапия	70	67	34	171
Количество пациентов, завершивших исследование	62	55	30	147
Возраст, годы:				
среднее	7,40 (2,48)	7,52 (2,29)	7,82 (2,48)	7,53 (2,40)
мин.-макс.	[2,9; 13,1]	[3,8; 13,5]	[3,2; 12,6]	[2,9; 13,5]
Муж./жен.	54/16	53/15	25/9	132/40
SDS-роста				
n	70	67	34	171
среднее	-2,66 (0,73)	-2,67 (0,56)	-2,51 (0,42)	-2,64 (0,61)
мин.-макс.	[-5,1; -1,3]	[-4,3; -1,5]	[-3,5; -1,8]	[-5,1; -1,3]
SDS ИРФ-1				
n	57	54	29	140
среднее	-3,75 (2,08)	-3,57 (1,47)	-3,17 (1,44)	-3,56 (1,74)
мин.-макс.	[-9,5; 2,5]	[-6,4; -0,8]	[-5,7; 0,3]	[-9,5; 2,5]
Тест на стимулированный ГР, нг/мл				
n	68	63	34	165
среднее	8,93 (6,27)	9,65 (5,26)	10,24 (6,12)	9,47 (5,86)
мин.-макс.	[0,1; 36,1]	[0,2; 21,5]	[2,8; 26,9]	0,1; 36,1]
уровень гормона < 7 нг/мл	29	22	12	63
уровень гормона ≥ 7 нг/мл	39	41	22	102

Примечание. Здесь и в табл. 2 в скобках дано СО.

сонал до завершения исследования не информировались о совокупных изменениях первичного параметра исследования, пока не был вскрыт код рандомизации. Все вычисленные значения p являются двусторонними и не рассчитаны на множественное тестирование.

Результаты

Демографическая исходная характеристика пациентов и данные по числу пациентов, завершивших исследование. Демографические переменные и исходные данные на всех пациентов, включенных в исследование, суммированы в табл. 1. Ко времени включения в исследование средний возраст пациентов составлял $7,53 \pm 2,40$ года, среднее SDS роста было $-2,64 \pm 0,61$, средний уровень SDS ИРФ-1: $-3,56 \pm 1,74$ и средний КВ $5,51 \pm 1,93$ года (на 2 года меньше хронологического возраста — ХВ). Все пациенты пребывали в препубертатном периоде. Группы терапии достоверно не различались по возрасту, полу, этнической принадлежности, росту, уровню ИРФ-1, пиковому уровню ГР и КВ. Всего 172 пациента были включены в исследование (70, 68 и 34; в группы с низким ИРФ-1, с высоким ИРФ-1 и группу контроля соответственно), 171 пациенту была назначена терапия, и 86% из них завершили исследование. Средняя длительность терапии для всех включенных в исследование пациентов составила 22,4 мес (3—25 мес). Около половины пациентов имели пиковый уровень стимулированного ГР выше 10 нг/мл.

Анализ первичной эффективности. SDS роста, SDS ИРФ-1 и дозы ГР. Средние значения динамики (Δ) SDS роста (ΔP -SDS) в ходе всего лечения представлены на рис. 1, а. У пациентов всех 3 групп терапии показано повышение SDS роста в ходе лечения. Таким образом, нуль-гипотеза была отклонена ($p < 0,001$). В группе терапии с высоким ИРФ-1 отмечено наиболее выраженное, статистически достоверное повышение SDS роста по сравнению с другими группами (1,58 SDS) к завершению исследования: SDS-Р 1,08 и 1,00 в группе с низким ИРФ-1 и группе контроля соответственно, $p < 0,001$ для обеих групп). Группа терапии с низким ИРФ-1 и группа контроля достоверно не различались между собой во всех временных точках.

Годовая скорость роста у пациентов групп с низким и высоким ИРФ-1, а также группы контроля составила 9,71, 11,20 и 9,01 см/год через 12 мес и 8,38, 10,03 и 8,16 см/год через 24 мес соответственно.

Значения SDS ИРФ-1 всех 3 групп в течение периода терапии показаны на рис. 1, б. Средние значения SDS ИРФ-1 быстро повысились во всех трех группах в ходе первого месяца после старта терапии ГР. Целевые уровни ИРФ-1 в целом были достигнуты в течение 6—9 мес в группах с заданным алгоритмом титрации доз. В группе с высоким ИРФ-1 целевой уровень SDS ИРФ-1 составлял 2,0 (от 1,5 до 2,5) и был достигнут через 9 мес терапии, а достигнутые значения SDS ИРФ-1 поддерживались на протяжении всего периода исследования. В группе с низким ИРФ-1 целевой уровень состав-

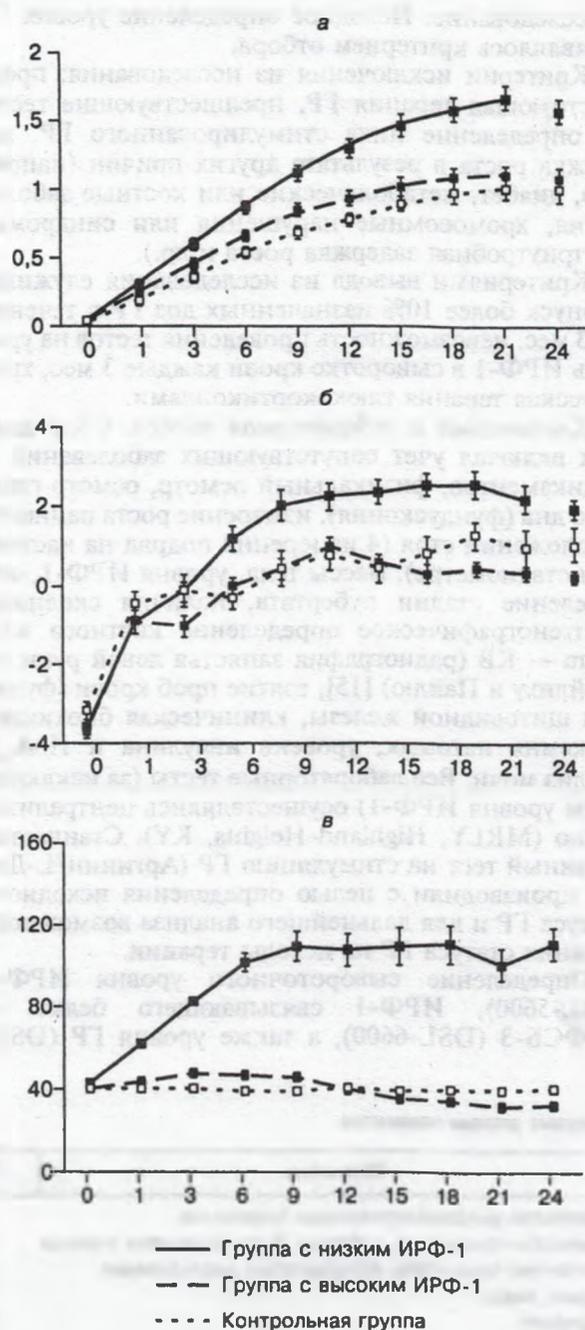


Рис. 1. Динамика SDS роста (а), SDS ИРФ-1 (б) и суточных доз ГР (в) в ходе терапии по сравнению с исходными значениями.

По оси абсцисс — продолжительность терапии, месяцы; по оси ординат — Δ SDS-Р от исходных значений.

лял 0 (от $-0,5$ до $0,5$), он был достигнут через 6 мес и затем поддерживался до завершения исследования. Значения SDS ИРФ-1 для группы контроля не титровались, средний уровень SDS ИРФ-1, достигнутый в этой группе, к окончанию исследования составил 0,97. В группе с высоким ИРФ-1 значения SDS ИРФ-1 оказались достоверно выше по сравнению с двумя другими группами через 6 мес исследования ($p < 0,001$) и не было выявлено разницы по уровню SDS ИРФ-1 в группе с низким ИРФ-1 и группе контроля.

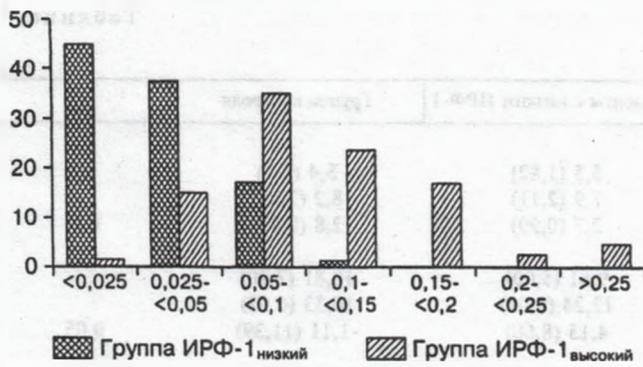


Рис. 2. Гистограмма доз ГР по группам терапии к завершению исследования.

Распределение доз ГР в группах ИРФ-1_{низкий} ($n = 70$) и ИРФ-1_{высокий} ($n = 66$). Вертикальные столбцы показывают процент пациентов в каждом отрезке доз ГР к завершению исследования (по последнему наблюдению). Вариабельность чувствительности к ГР очевидна, особенно в группе пациентов ИРФ-1_{высокий}. По оси абсцисс — дозы ГР (в мкг/кг/сут), по оси ординат — число пациентов.

Уровень ИРФ-1-связывающего белка-3 (ИРФСБ-3) также повысился в ответ на терапию ГР до уровня 0,5 SDS во всех 3 группах исследования, однако в отличие от данных по динамике ИРФ-1, не было выявлено достоверных различий между уровнями ИРФСБ-3 и SDS ИРФСБ-3 во всех 3 группах терапии.

Потребность в ГР. Средние суточные дозы ГР (в мкг/кг/сут) для 3 групп терапии составили: 110 (медиана 98, пределы — от 20 до 346) в группе терапии с высоким ИРФ-1, 33 (медиана 28, пределы от 9 до 114) в группе с низким ИРФ-1 и 41 (медиана 41, пределы от 34 до 45) в группе дозирования по массе тела (рис. 1, в). Расчет по независимому t -значению показал, что пациенты группы с высоким ИРФ-1 получали значительно более высокие средние дозы ГР по сравнению с больными других групп ($p < 0,001$), но не было выявлено достоверной разницы в средней дозе между группой с низким ИРФ-1 и группой контроля ($p = 0,423$). Распределение доз в группах с низким ИРФ-1 и высоким ИРФ-1 показано на рис. 2 и демонстрирует выраженную вариабельность чувствительности к ГР у данных больных.

Корреляция между динамикой SDS роста и динамикой SDS ИРФ-1 или кумулятивной дозой

Динамика SDS роста от исходных значений для всех пациентов была представлена в графическом виде в сравнении с динамикой SDS ИРФ-1 от исходных значений у всех пациентов (рис. 3). Между этими двумя переменными показана достоверная корреляция (коэффициент корреляции $r = 0,5$, $p < 0,001$). Аналогично динамика SDS роста от исходных значений была представлена в графическом виде в сравнении с кумулятивной дозой ГР, которую получал каждый пациент в ходе всего исследования ($r = 0,43$, $p < 0,001$).

Полученные результаты показывают, что динамика SDS роста от исходных значений положительно коррелирует как с динамикой SDS ИРФ-1 от исходного уровня, так и с кумулятивной дозой ГР.

Мультивариантный анализ ростовых исходов. В дополнение к вышеописанному корреляционному анализу проводился мультивариантный анализ с целью выявления исходных прогностических факторов, достоверно повлиявших на динамику SDS роста к завершению 2-летнего периода терапии. Первоначальными исходными прогностическими факторами, включенными в модель, были следующие: группа терапии, пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), SDS роста, пиковый уровень ГР, SDS ИРФ-1 и ИРФСБ-3. Были выявлены 3 фактора, а также степень их влияния на расчетную модель: ростовые исходы соотносились с группой терапии (42%), обратно пропорционально были связаны с исходным пиковым уровнем ГР (39%) и обратно пропорционально соотносились с исходным SDS ИРФ-1 (15%).

Поскольку в аналогичных исследованиях оценивалось влияние некоторых других факторов в динамике [29—31], в данный анализ также было решено включить подобные факторы: динамика SDS ИРФ-1 и ИРФСБ-3 от исходных значений через 24 мес терапии, а также совокупная доза ГР.

В то время как Δ ИРФСБ-3 была недостоверной, то группа терапии и исходные значения SDS ИРФ-1 также стали недостоверными. Поэтому в финальную модель анализа было включено только 3 переменные: исходный пиковый уровень ГР (30%), Δ SDS ИРФ-1 (30%) и совокупная доза ГР (34%).

Оценка безопасности. Через 2 года терапии частота зарегистрированных неблагоприятных явлений составила 95,7% случаев в группе с низким ИРФ, 86,6% в группе с высоким ИРФ и 82,4% в группе контроля. Частота неблагоприятных явлений была одинаковой во всех 3 группах. Наиболее часто отмечались инфекции верхних дыхательных путей, головные боли, лихорадка, кашель и гематомы в месте инъекций. За весь период исследования не было зарегистрировано случаев развития

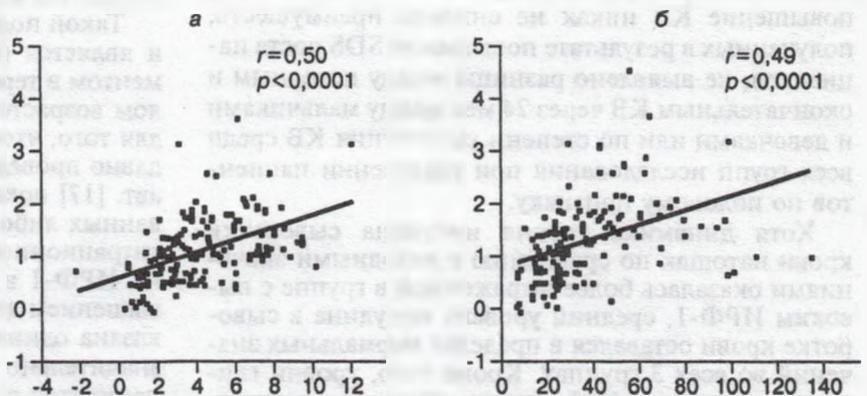


Рис. 3. Связь между стимулированными ГР уровнями ИРФ-1 или кумулятивной дозой ГР и динамикой SDS роста по сравнению с исходными значениями.

а — корреляция между Δ SDS-Р и Δ SDS ИРФ-1 3 группы вместе, б — корреляция между Δ SDS-Р и кумулятивной дозой ГР (в мг/кг), подсчет проводился по всем пациентам, исходно включенным в исследование ($n = 170$). По оси ординат — Δ SDS-Р; по оси абсцисс: а — Δ SDS ИРФ-1, б — кумулятивная доза/масса тела (мг/кг).

Динамика некоторых показателей в ходе лечения ГР

Показатель	Пациенты с высоким ИРФ-1	Пациенты с низким ИРФ-1	Группа контроля	p
Костный возраст, годы:				
исходно	5,6 (2,08)	5,5 (1,82)	5,4 (1,9)	
к завершению исследования	7,9 (2,28)	7,9 (2,11)	8,2 (2,05)	
динамика от исходных значений	2,5 (1,12)	2,7 (0,99)	2,8 (0,95)	0,4
Инсулин, мкЕД/мл:				
исходно	9,12 (5,46)	9,61 (5,00)	10,81 (7,20)	
к завершению исследования	7,77 (9,20)	12,24 (8,04)	10,33 (6,92)	
динамика от исходных значений	-1,63 (10,34)	4,13 (8,60)	-1,11 (11,39)	0,05
Глюкоза сыворотки натощак, мг%:				
исходно	85,9 (12,37)	87,3 (15,41)	91,7 (20,42)	
к завершению исследования	85,2 (6,27)	85,2 (11,12)	87,8 (9,58)	
динамика от исходных значений	-2,0 (12,23)	-1,8 (19,23)	-5,5 (21,55)	0,5
HbA_{1c}, %:				
исходно	5,04 (0,33)	5,00 (0,33)	5,10 (0,32)	
к завершению исследования	5,20 (0,31)	5,23 (0,33)	5,24 (0,32)	
динамика от исходных значений	0,15 (0,22)	0,22 (0,31)	0,18 (0,17)	0,4
Масса тела, кг:				
исходно	18,8 (5,22)	18,6 (4,45)	19,9 (6,16)	
к завершению исследования	26,6 (7,90)	28,3 (6,09)	27,6 (9,69)	
динамика от исходных значений	7,7 (3,58)	9,8 (3,01)	7,9 (3,94)	

Примечание. В скобках $\pm m$.

внутричерепной гипертензии или злокачественного новообразования. Были отмечены 1 случай развития дисплазии тазобедренного сустава в группе с высоким ИРФ-1 и 11 случаев прогрессирования сколиоза (3 в группе контроля, 4 в группе с низким ИРФ-1 и 4 в группе с высоким ИРФ-1). Только 2 пациента (оба из группы с высоким ИРФ-1) вышли из исследования из-за побочных эффектов — боли в глазах и воспаления в месте инъекций.

Слепой централизованный анализ показал, что исходно отставание в КВ составляло около 2 лет у детей всех 3 групп (табл. 2). Соотношение КВ/ХВ исходно составляло 0,71—0,74. Через 24 мес во всех 3 группах терапии соотношение КВ/ХВ уже было 0,84—0,85. Через 2 года терапии ГВ КВ увеличился на 2,45—2,82 года, различия между группами терапии не выявлено. Хотя в среднем созревание скелета превысило соответствующие изменения ХВ, повышение КВ никак не снизило преимуществ, полученных в результате повышения SDS роста пациентов, не выявлено различия между исходным и окончательным КВ через 24 мес между мальчиками и девочками или по степени увеличения КВ среди всех групп исследования при разделении пациентов по половому признаку.

Хотя динамика уровня инсулина сыворотки крови натощак по сравнению с исходными значениями оказалась более выраженной в группе с высоким ИРФ-1, средний уровень инсулина в сыворотке крови оставался в пределах нормальных значений во всех 3 группах. Кроме того, уровни гликемии натощак и HbA_{1c} также оставались в пределах нормы и не различались между группами терапии (см. табл. 2) К окончанию исследования 8 пациентов (4 мальчика и 4 девочки) вошли в пубер-

тат. Через 2 года не было выявлено различия между 3 группами терапии в стадиях по Таннеру.

Обсуждение

При дозировании ГР в терапии детей изначально учитывали массу тела. Однако часто ответы на терапию сильно варьируют, что отражает разницу в тяжести исходного дефицита ГР и чувствительности к терапии ГР. Более высокие дозы ГР позволяют достигать большей динамики роста, но при этом отмечается большая вариабельность как ростового ответа, так и сопутствующего терапии повышения уровня ИРФ-1 [6]. Было показано, что ИРФ-1 является одним из основных медиаторов индуцированного ГР соматического роста. Алгоритм дозирования по уровню ИРФ-1 мог бы, таким образом, лучше отражать потребность пациентов в ГР и позволил бы индивидуализировать терапию ГР.

Такой подход ранее на практике не применялся и является потенциальным клиническим инструментом в терапии ГР. У пациентов с ДГР во взрослом возрасте титрация доз ГР обычно проводится для того, чтобы избежать побочных эффектов. Недавно проведенное исследование А. Hoffman и соавт. [17] показало, что у пациентов, рандомизированных либо на фиксированную дозу ГР, либо на титрационное дозирование, с поддержанием уровня ИРФ-1 в пределах нормы, с постепенным повышением доз в пределах переносимости, была показана одинаковая эффективность терапии, но со значительно меньшими побочными явлениями у пациентов с индивидуальными режимами дозирования ГР. В упомянутом исследовании, однако, не ставилась цель достижения специфических целевых значений ИРФ-1, как это было сделано в настоящем исследовании, соответственно там и не было показано большей эффективности индивиду-

ального подхода к дозированию ГР на основании уровня ИРФ-1.

В данном исследовании в группе пациентов с высоким ИРФ-1, где титрация доз ГР проводилась по верхним границам нормальных значений ИРФ-1, было показано достоверно более выраженное повышение роста по сравнению с группами с низким ИРФ-1 и традиционного дозирования. При этом динамика роста составила от среднего уровня $-2,67$ SDS роста до $-1,09$ SDS роста, что оказалось примерно на $0,5$ SDS больше по сравнению с двумя другими группами терапии. Такое преимущество в положительном ростовом эффекте означает, что пациенты из группы с высоким ИРФ-1 прибавили в росте примерно на 3 см больше, чем пациенты из группы сравнения, через 24 мес терапии. Можно ли получить дальнейшее повышение роста при продлении периода терапии по данному протоколу или же ростовой ответ на терапию, полученный в течение первых 24 мес, являлся периодом быстрого наверстывания роста, который обеспечит долгосрочные преимущества, пока неизвестно. Однако малая разница в увеличении КВ в группе титрации по верхнему уровню ИРФ-1 может означать, что полученная динамика роста, скорее всего, отразится в повышении роста по достижению взрослого возраста.

Дизайн исследования с контролируемыми рандомизированными концентрациями, примененный в данном исследовании, выявил широкий спектр доз ГР, необходимых для достижения специфических целевых значений ИРФ-1. Такой разброс доз означает большую вариабельность в чувствительности к ГР у детей, включенных в исследование. Более того, выявленная вариабельность ростовых ответов в соответствии с определенным целевым уровнем ИРФ-1 означает наличие гетерогенности ответов в соответствии с уровнем сывороточного ИРФ-1. Объяснить обнаруженную разницу в чувствительности на молекулярном уровне можно, проведя соответствующие исследования в будущем, но можно предположить, что здесь вовлечена вариабельность сигнальных систем как ГР, так и ИРФ-1 [1, 10]. Стимулированный уровень ГР до терапии оказался обратно пропорционален ростовому ответу. Может быть, некоторые низкорослые пациенты без ДГР в какой-то степени нечувствительны к ГР, вероятно, в результате слабо выраженных генетических изменений в сигнальной системе ГР, как предполагалось ранее [14, 19, 21, 27, 36]. Учитывая, что низкорослость у таких пациентов не связана с ДГР и при этом они имеют аналогичные значения ИРФ-1, можно предположить, что у таких больных имеется еще и сниженная чувствительность к ИРФ-1 или какие-то другие не связанные с ГР и ИРФ-1 проблемы нарушения роста. Интересно, что ответы уровня сывороточного ИРФСБ-3 на терапию ГР не отличались между тремя группами терапии.

Мультивариантный анализ показал, что более высокие целевые значения ИРФ-1, низкий уровень стимулированного ГР и низкий исходный SDS ИРФ-1 являлись независимыми предикторами лучшего ответа на терапию, что доказывает правильность концепции дозирования по уровню ИРФ-1, а также прогностическую значимость сте-

пени тяжести нарушения секреции ГР. Второй проведенный мультивариантный анализ, включивший параметры, собранные во время терапии, также показал, что ответ на терапию ГР обратно зависит от пикового уровня ГВ, причем в значительно большей степени, чем предполагалось ранее [27]. Кроме того, повышение SDS ИРФ-1 оказалось непосредственно (и независимо) связано с достигнутым ростовым ответом, что также подтверждает гипотезу исследования.

Кроме того, кумулятивная доза ГР сама по себе, независимо от ее влияния на уровни ИРФ-1, была прямо (и независимо) связана с ростовым ответом. Выявленная корреляция между дозой ГР и ростовым ответом позволяет предположить, что как минимум некоторые из стимулирующих ростовых эффектов ГР могут не зависеть от повышения сывороточного уровня ИРФ-1. Эти результаты соответствуют данным, полученным в экспериментах на мышах, которым одновременно блокировали рецепторы к ИРФ-1 и ГР, в результате чего было показано, что отсутствие действия ГР приводило к возможному последующему снижению роста, более выраженному, чем при блокаде только ИРФ-1 [21].

Параметры безопасности в ходе терапии большими дозами ГР в группе с высоким ИРФ-1 не отличались от двух других групп терапии, частота неблагоприятных явлений не отличалась от данных других исследований. При этом поддержание значений ИРФ-1 в пределах нормы путем коррекции доз ГР может уменьшить возможный риск избыточного уровня ИРФ-1 в ходе терапии ГР, включая теоретическую возможность развития в отдаленном периоде злокачественных новообразований. Можно отметить, что в исследованиях с фиксированными дозами ГР $20-50\%$ пациентов достигали уровня ИРФ-1 выше верхнего предела нормальных значений [6, 13]. В настоящем исследовании не предусматривалось изучения безопасности дозирования ГР на основании уровня ИРФ-1 в плане редких побочных эффектов, и соответственно не определялась долгосрочная безопасность таких режимов, в частности, в отношении риска развития раковых заболеваний.

Как свидетельствуют данные литературы, повышенный риск развития злокачественных новообразований у лиц с уровнем ИРФ-1 в верхнем квартале по сравнению с теми, у кого уровень ИРФ-1 соответствует нижнему кварталу, дает повод для осторожного отношения к повышению уровня ИРФ-1 в течение долгого периода времени. В настоящем исследовании было показано, что стратегия дозирования, основанная на повышении уровня ИРФ-1 до верхних пределов нормы, связана с повышением скорости роста и более высокими дозами ГР.

Данное исследование проводилось не с целью обязательного внедрения данной стратегии дозирования в клиническую практику, а для того чтобы продемонстрировать осуществимость титрации доз ГР по уровню ИРФ-1 и подчеркнуть важность мониторинга уровня ИРФ-1 в ходе терапии ГР.

Конечно возможно, что, исходя из вопросов безопасности, в частности риска развития раковых заболеваний, врачи будут стремиться титровать дозы ГР по нижним пределам значений ИРФ-1 на ос-

новании клинического опыта и с учетом вероятных проблем, т. е. поддерживать целевой ИРФ-1 ниже среднего у пациентов, уже имеющих злокачественное новообразование или из групп высокого риска по другим заболеваниям.

Данное исследование имело определенные ограничения, которые должны приниматься во внимание. Во-первых, авторы сравнивали только 2 целевых значения ИРФ-1, а вероятно, что можно достигнуть среднего увеличения роста, титруя дозы по средним значениям ИРФ-1 (например, +1 СО). Во-вторых, невозможно сделать заключение на основании данных 2-летнего исследования о том, что подобная стратегия дозирования приведет к повышению взрослого роста (хотя такая возможность не исключена, учитывая аналогичный КВ во всех трех группах).

В заключение авторы исследования показали, что титрация доз ГР на основании уровня ИРФ-1 клинически осуществима, позволяет достигать необходимых, заранее определенных уровней ИРФ-1 и обеспечивает поддержание концентрации ИРФ-1 в сыворотке крови в пределах целевых значений, а также позволяет избегать колебаний уровня ИРФ-1 вне пределов нормы. Титрация доз ГР до достижения верхних пределов значений ИРФ-1 обеспечивает наиболее выраженные ростовые ответы, в целом при больших дозах ГР. Большой разброс в дозах ГР, необходимых для достижения целевых значений ИРФ-1, показывает вариабельность чувствительности к ГР среди детей с низкорослостью и дает возможность предложить концепцию индивидуализированного дозирования в ходе терапии ГР. Долгосрочные ростовые исходы и безопасность дозирования ГР по уровню ИРФ-1 требуют дальнейшего изучения.

Благодарность

Ниже приведен список исследователей и учреждений, принимавших участие в этом клиническом исследовании

Holley F. Alien (Baystate Pediatric Associates, Springfield, Massachusetts), Svetlana Ten (Maimonides Children's Center, Brooklyn, New York), Barry B. Berou (University of South Florida College of Medicine, St. Petersburg, Florida), Thomas O. Carpenter (Yale University Hospital, New Haven, Connecticut), Steven D. Chermasek (Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio), Susan Clark (Children's Hospital of Orange County, Orange, California), Pinchas Cohen (Mattel Children's Hospital at UCLA, Los Angeles, California), Gertrude Costin (Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California), Leona Cuttler (University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio), Robert Danish (University of Tennessee, Memphis, Tennessee), Larry C. Deeb (Pediatric Endocrinology, Tallahassee, Florida), Martin B. Draznin (Michigan State University Kalamazoo Center for Medical Studies, Kalamazoo, Michigan), John Fuqua (Riley Hospital for Children, Indianapolis, Indiana), Mitchell E. Geffner (Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California), John Andrew Germak (Ohio State University Children's Hospital, Columbus, Ohio), Michael E. Gottschalk (Children's Hospital/San Diego, San Diego, California), Daniel E. Hale (University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas), Margaret H. MacGillivray (Women and Children's Hospital of Buffalo, Buffalo, New York), Robert McVie (Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, Louisiana), Thomas Moshang (Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania), Leslie P. Plotnick (John Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland), Jadranka Popovic (Children's Mercy Hospital, Kansas City, Missouri), Robert Rapaport (Mount Sinai Division of Pediatric Endocrinology and Diabetes, New York, New York), Douglas G. Rogers (Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio), Paul Saenger (Montefiore Med Cent-

er, Bronx, New York), I. David Schwartz (University of South Carolina School of Medicine, Columbia, South Carolina), Janet H. Silverstein (Shands Hospital, Gainesville, Florida), Lawrence Silverman (Morristown Memorial Hospital, Morristown, New Jersey), Martha L. Spencer (International Diabetes Center, Minneapolis, Minnesota), Dennis M. Styne (University of California-Davis Medical Center, Sacramento, California), Darrell M. Wilson (Stanford University, Stanford, California), Thomas A. Wilson (State Univ. of New York, Stony Brook, New York), David T. Wyatt (Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin), Leslie Soyka (UMASS Memorial Hospital, Worcester, Massachusetts), Peter Lee (Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania), David H. Cieller (UCLA School of Medicine-Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, California), Bruce Boston (Oregon Health & Science University, Portland, Oregon).

Это клиническое исследование было выполнено при поддержке Novo Nordisk Inc.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abuzzahab M. J., Schneider A., Goddard A. et al. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 2211–2222.
2. Baker J., Liu J. P., Robertson E. J., Efstatiadis A. // Cell. — 1993. — Vol. 75. — P. 73–82.
3. Boguszewski M., Jansson C., Rosberg S., Albertsson-Wikland K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 3902–3908.
4. Chan J. M., Stampfer M. J., Giovannucci E. et al. // Science. — 1998. — Vol. 279. — P. 563–566.
5. Cohen P., Clemmons D. R., Rosenfeld R. G. // Growth Horm. IGF Res. — 2000. — Vol. 10. — P. 297–305.
6. Cohen P., Bright G. M., Rogol A. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 90–98.
7. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3990–3993.
8. Critical Evaluation of the Safety of Recombinant Human Growth Hormone Administration: Statement from the Growth Hormone Research Society // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 1868–1870.
9. de Muinck Keizer-Schrama S. M., Rikken B., Wynne H. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 74. — P. 898–905.
10. Dos S. C., Essioux L., Teinturier C. et al. // Nat. Genet. — 2004. — Vol. 36. — P. 720–724.
11. Frasier S. D., Costin G., Lippe B. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 53. — P. 1213–1217.
12. Gharib H., Cook D. M., Saenger P. H. et al. // Endocr. Pract. — 2003. — Vol. 9. — P. 64–76.
13. Giustina A., Veldhuis J. D. // Endocr. Rev. — 1998. — Vol. 19. — P. 717–797.
14. Goddard A. D., Covello R., Luoh S. M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 1093–1098.
15. Greulich W., Pyle S. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. — Stanford, 1959.
16. Hankinson S. E., Willett W. C., Golditz G. A. et al. // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 1393–1396.
17. Hoffman A. R., Strasburger C. J., Zagar A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 3224–3233.
18. Kamp G. A., Zwinderman A. H., Van Doorn J. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2002. — Vol. 57. — P. 315–325.
19. Leschek E. W., Rose S. R., Yanovski J. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 3140–3148.
20. Liu J. P., Baker J., Perkins A. S. et al. // Cell. — 1993. — Vol. 75. — P. 59–72.
21. Lupu F., Terwilliger J. D., Lee K. et al. // Dev. Biol. — 2001. — Vol. 229. — P. 141–162.
22. Ma J., Pollak M. N., Giovannucci E. et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 1999. — Vol. 91. — P. 620–625.
23. Marshall W. A., Tanner J. M. // Arch. Dis. Child. — 1969. — Vol. 44. — P. 291–303.
24. Marshall W. A., Tanner J. M. // Arch. Dis. Child. — 1970. — Vol. 45. — P. 13–23.
25. Mauras N., Attie K. M., Reiter E. O. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3653–3660.
26. Ogilvy-Stuart A. L., Gleeson H. // Drug. Saf. — 2004. — Vol. 27. — P. 369–382.

27. Park P., Cohen P. // Growth Horm. IGF Res. — 2005. — Vol. 15. — Suppl. A. — P. S13—S20.
28. Raben M. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1958. — Vol. 18. — P. 901—903.
29. Raben M. S. // N. Engl. J. Med. — 1962. — Vol. 266. — P. 82—86.
30. Ranke M. B., Linberg A., Cowell C. T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 125—131.
31. Ranke M. B., Lindberg A., Martin D. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 4748—4753.
32. Schonau E., Westermann F., Rauch F. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 144. — P. 13—20.
33. Sklar C. A., Meriems A. C., Mitby P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 3136—3141.
34. Swerdlow A. J., Higgins C. D., Adlard P., Preece M. A. // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 273—277.
35. Vance M. L., Mauras N. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 1206—1216.
36. Wit J. M., Rekers-Mombarg L. T., Cutler G. B. et al. // J. Pediatr. — 2005. — Vol. 146. — P. 45—53.
37. Woods K. A., Camacho H., Barter D. et al. // Acta Paediatr. — 1995. — Suppl. 423. — P. 39—45.
38. Woods K. A., Camacho-Hubner C., Savage M. O., Clark A. J. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 1363—1367.
39. World Medical Association Declaration of Helsinki // J. A. M. A. — 1997. — Vol. 277. — P. 925—926.

Поступила 12.11.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.379-008.64-07:616.153.45

А. В. Древаль¹, Б. П. Ковачев², И. В. Мисникова¹, Ю. А. Ковалева¹, О. А. Древаль¹

ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ В ОЦЕНКЕ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

¹Отделение терапевтической эндокринологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского, ²Университет Службы Здравоохранения Вирджинии, Чарлоттсвилл

Целью работы являлся комплексный анализ состояния гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) с впервые назначенной сахароснижающей терапией.

Препараты "Глидиаб МВ" и "Диабетон МВ" привели к сопоставимому снижению показателей гликемического контроля: уровня HbA_{1c}, гликемии натощак и среднего уровня гликемии по результатам ее непрерывного исследования (CGMS). Снижение уровня гликемии не сопровождалось повышением массы тела и привело к улучшению показателей липидного спектра. Результаты месячного самоконтроля гликемии были трансформированы в показатель ее отклонения от целевого диапазона (ADRR), с помощью которого оценивается лабильность гликемии, не отражаемая HbA_{1c}, а также индексами гипер- и гипогликемии, вычисляемыми из данных непрерывного исследования гликемии. В связи с этим ADRR может использоваться для оценки эффективности проводимой сахароснижающей терапии, и в обследованных группах он оказался низким, что в целом отражает стабильное течение заболевания у пациентов с впервые выявленным СД2.

Средний уровень гликемии, вычисленный по данным CGMS, практически совпадает со средней гликемией, вычисленной по данным самоконтроля гликемии как в день исследования непрерывной гликемии, так и в ближайший месяц до и после CGMS-исследования. В связи с этим CGMS-исследование оправдано только в случае комплексного анализа непрерывной кривой гликемии.

Комплексный метод анализа непрерывной гликемической кривой включает: симметризацию шкалы непрерывной гликемии, расчет индексов гипер- и гипогликемии, индекс почасового суточного риска гипергликемии и почасовой степени колебаний гликемии (метод Пуанкаре). Использование данной методики позволило в рамках краткосрочного исследования сопоставить сахароснижающий эффект двух препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, система суточного мониторинга глюкозы крови, Глидиаб МВ, Диабетон МВ, ADRR, дисгликемия, самоконтроль, гликированный гемоглобин, индексы гипер- и гипогликемии, метод Пуанкаре.

The purpose of the study was to comprehensively analyze glycemic control in type 2 diabetes (T2D) patients who were first given glucose-reducing therapy.

Glidiab MB and Diabeton MB caused a comparable reduction in glycemic control parameters: the level of HbA_{1c}, fasting glycemia, and mean glycemic levels as shown by the results of its continuous glucose monitoring system (CGMS) study. The lower glycemic level was not accompanied by weight gain and it improved lipid spectrum parameters.

The readings of monthly self-control of glycemia were transformed to its deviation from the goal range (ADRR) that and the hyper- and hypoglycemia indices calculated from the continuous glycemic control were used to evaluate glycemic lability not reflected by HbA_{1c}. In this connection ADRR may be used to evaluate the efficiency of sugar-reducing therapy and in the examined groups it proved to be low, which generally reflects the stable course of the disease in new cases of T2D.

The mean glycemic value calculated from CGMS data virtually coincides with the mean glycemia estimated from glycemic self-control readings both on the day of continuous glucose monitoring and in the month to come before and after CGMS study. In this connection the latter is justified only when the continuous glycemic curve undergoes a complex analysis.

The complex analysis of the continuous glycemic curve includes symmetrization of the continuous glycemia scale; calculation of hyper- and hypoglycemic indices, hourly diurnal hyperglycemic index and hourly glycemic variations (Poincare method). The use of this procedure could compare the glucose-reducing effect of the two drugs within the framework of a short-term study.

Key words: type 2 diabetes, blood glucose monitoring system, Glidiab MB, Diabeton MB, ADRR, dysglycemia, self-control, glyated hemoglobin, hyper- and hypoglycemic indices, Poincare method.

В последние годы уделяется особое внимание достижению гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) как фактору, определяющему низкий риск макро- и микрососудистых осложнений СД. Вместе с этим имеющиеся

на сегодняшний день методы его оценки (HbA_{1c}, уровень гликемии натощак, пре- и постпрандиальная гликемия) не отражают в полной мере особенности поведения гликемии, в частности на фоне сахароснижающей терапии. В связи с этим нами

предложен комплексный анализ состояния гликемического контроля у больных СД с впервые назначенной таблетированной сахароснижающей терапией. Одной из отличительных особенностей нашего подхода явилось использование в оценке контроля гликемии прибора Continuous Glucose Monitor System (CGMS), который измеряет гликемию каждые 5 мин, т. е. фактически непрерывно. При этом анализ результатов непрерывного исследования гликемии проводился с помощью метода В. Kovatchev и соавт. [1, 3, 6]. Кроме того, в работе использован и новый метод оценки вариабельности гликемии по данным самоконтроля [5].

Материалы и методы

В исследование были включены 20 больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2): 12 (60%) женщин и 8 (40%) мужчин. Средний возраст больных составил $54,3 \pm 7$ лет (от 42 до 68 лет). Диагноз СД установлен в среднем в возрасте $53,6 \pm 6,7$ года. Средняя длительность заболевания составила $8,8 \pm 12,6$ мес. Исходно 2 (10%) больных принимали Диабетон МВ 30 мг, 1 (5%) — Диабетон МВ 60 мг, 17 (85%) пациентов находились на диетотерапии.

У больных измеряли рост, массу тела, артериальное давление (АД) и пульс.

Из лабораторных тестов определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), гликемии натощак, осуществляли общий анализ крови, биохимический анализ, включающий показатели АСТ, АЛТ, щелочную фосфатазу, креатинин, амилазу, билирубин. У 12 случайно отобранных больных оценивали липидный спектр (общий холестерин (ОХС), триглицериды, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)), малоновый диальдегид (МД), общую антиоксидантную активность сыворотки (ОААС).

Непрерывное исследование гликемии. Всем больным до начала и в конце исследования было проведено непрерывное исследование гликемии с использованием прибора CGMS в течение 2—3 сут, с последующим переносом данных с прибора Medtronic в компьютерную программу Excel с помощью специальной программы Minimed Solution Software и статистической обработкой материала.

Для непрерывного исследования гликемии (CGMS) использовался 23-калибровый подкожный катетер, который вводили в подкожно-жировую клетчатку живота на срок до 72 ч. Он соединен проводом с небольшим устройством (Medtronic MiniMed CGMS System Gold (MMT-7102W)), которое функционирует как монитор и накопитель показателей гликемии в процессе исследования. Датчик определяет уровень глюкозы в интерстициальной жидкости каждые 10 с (глюкозооксидазным методом) и выдает средний уровень глюкозы за 5 мин. Датчик автоматически калибруется по результатам определения гликемии глюкометром в капиллярной крови больного, исходя из предположения, что уровни глюкозы в интерстициальной жидкости и крови связаны линейно.

Перед установкой CGMS каждый больной был обучен пользованию прибором и глюкометром. Пациент самостоятельно измерял уровень гликемии глюкометром перед основными приемами пищи и перед сном и вносил в прибор Medtronic информацию о времени приема пищи и уровне гликемии для текущей калибровки сенсора.

Комплексный анализ непрерывной гликемической кривой включал следующие параметры:

1. Симметризацию шкалы непрерывной гликемии.
2. Оценку вероятности риска дисгликемии (гипо- и гипергликемии).
3. Расчет индексов риска гипогликемии (LBGI) и гипергликемии (HBGI).
4. Оценку почасовой динамики риска гипергликемии (hHBGI) в течение суток.
5. Оценку вариабельности гликемии методом Пуанкаре.

Данные CGMS обрабатывали методом, предложенным В. Kovatchev и соавт. [1, 3, 6].

Симметризация шкалы непрерывной гликемии. К шкале измерений гликемии была применена нелинейная трансформация — диапазон от 1,1 до 33,3 ммоль/л был преобразован в симметричный интервал условных значений от -10 до 10 . Точка $6,25$ ммоль/л рассматривается как целевое значение гликемии у больного СД (так называемый клинический центр шкалы гликемии) и потому взята за центр симметризации. Трансформация гликемии (BG) в симметризованный интервал может быть произведена по формуле

$$f(BG) = 1,794 (\ln(BG))^{1,026} - 1,861,$$

где $f(BG)$ — трансформированная гликемия, BG — гликемия в ммоль/л.

Оценка параметров риска возникновения дисгликемии (гипо- и гипергликемии). Риск возникновения дисгликемии определяли из квадратичной функции $g(BG)$:

$$g(BG) = 10 \cdot f(BG)^2.$$

Функция $g(BG)$ меняется от 0 до 100. Минимума она достигает при гликемии $6,25$ ммоль/л, т. е. при целевом значении, а максимума — при предельных значениях гликемии (гипо- или гипергликемических) в выбранном диапазоне значений от 1,1 до $33,3$ ммоль/л. Таким образом, значения $g(BG)$ можно интерпретировать как меру риска гипергликемии (правая ветвь параболы) или гипогликемии (левая ветвь).

Расчет индексов риска гипогликемии (LBGI) и гипергликемии (HBGI). Для расчета этих индексов разделим значения $g(BG)$ на 2 массива, а именно:

1) $g(BG)$, рассчитанный из гликемии менее $6,25$ ммоль/л:

$$gl(BG) = g(BG), \text{ если } f(BG) < 0, \text{ иначе } 0;$$

2) $g(BG)$, рассчитанный из гликемии более $6,25$ ммоль/л:

$$gh(BG) = g(BG), \text{ если } f(BG) > 0, \text{ иначе } 0.$$

В результате LBG1 и HBG1 определяются по формулам

$$LBG1 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r_l(x_i),$$

$$HBG1 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r_h(x_i),$$

где x_1, x_2, \dots, x_n — ряд значений BG.

Итак, LBG1 и HBG1 представляют собой положительные числа, сумма которых может находиться в интервале от 0 до 100. При этом чем выше значения LBG1 или HBG1, тем более часты у больного гипо- или гипергликемические состояния соответственно. Для LBG1 значение более 4,5 указывает на высокий риск, а менее 2,5 — на низкий риск развития гипогликемии. Для HBG1 значение более 9,0 указывает на высокий риск, а менее 4,5 — на низкий риск развития гипергликемии. При промежуточных значениях LBG1 и HBG1 риски умеренные.

Как было показано ранее, оба параметра чувствительны к колебаниям гликемии в сторону повышения и понижения (т. е. отклонения от среднего значения гликемии), которые не отражаются на уровне HbA_{1c} [4]. Параметры LBG1 и HBG1 рассчитывали для каждого больного из непрерывного гликемического профиля (288 точек гликемии за 1 сут).

Оценивалась также hHBG1 в течение суток. С этой целью HBG1 рассчитывали по вышеуказанной формуле за каждый час суток, причем у всех больных эти расчеты начинались с 7-часовой утренней точки (рис. 1).

Метод Пуанкаре. Для оценки вариабельности гликемии был использован метод Пуанкаре, который позволяет оценить устойчивость некоторой динамической системы, а в нашем случае — системы регуляции гликемии. Для анализа данных CGMS метод Пуанкаре используется в модификации В. Kovatchev и соавт [6]. Расчеты проводили по данным CGMS за 1 сут начиная с 1 ч ночи. Рассчитывали разность между максимальной и минимальной гликемией в течение 1 ч (часовой "размах" гликемии) у каждого больного. Далее вычисляли среднее значение "размаха" разности гликемии за определенный час суток у группы больных. После этого строили график (рис. 2), ось абсцисс которого представляет среднее значение "размаха" гликемии в момент t , а по оси ординат — в момент $(t-1)$. Если колебания гликемии на фоне проведенного лечения уменьшаются, то точки на этом графике должны располагаться более концентрированно (рис. 2).

Анализ результатов самоконтроля гликемии. В работе использован метод В. Kovatchev и соавт. [5], с помощью которого определяется вариабельность суточной гликемии (ADRR), легко рассчитываемая по данным самоконтроля. Метод был разработан таким образом, чтобы предсказывать как склонность больного к гипогликемиям (снижению гликемии менее 2,2 ммоль/л), так и высокой гипергликемии (более 22,2 ммоль/л). В предсказание также входили представления об умеренной гипогликемии (гликемия ниже 3,9 ммоль/л) и гипергли-

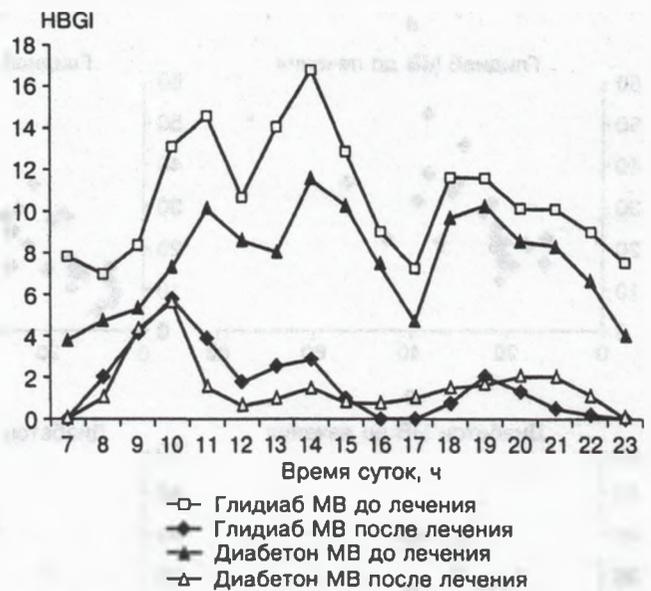


Рис. 1. Почасовая динамика риска гипергликемии у больных в группе Глидиаб МВ и Диабетона МВ до лечения и через 3 мес после его начала.

кемии (гликемия выше 10 ммоль/л). Для расчета ADRR по нижеприведенной формуле достаточно показателей самоконтроля за 14 дней при 3- и более кратном измерении в день. При этом необязательно проводить самоконтроль 14 дней подряд. Формально алгоритм вычисления описывается следующим образом. Вначале данные гликемии самоконтроля преобразовывались по формуле:

$$f(BG) = 1,794 (\ln(BG))^{1,026} - 1,861.$$

Затем рассчитывались значения $r_l(BG)$ и $r_h(BG)$:

$$r_l(BG) = r(BG), \text{ если } f(BG) < 0, \text{ иначе } 0;$$

$$r_h(BG) = r(BG), \text{ если } f(BG) > 0, \text{ иначе } 0.$$

Индекс вариабельности гликемии (ADRR) за каждый месяц наблюдения рассчитывали по формуле

$$ADRR = 1/M \sum_{i=1}^M [LR^i + HR^i],$$

где $LR^i = \max \{r_l(x_{i1}), \dots, r_l(x_{in})\}$ и $HR^i = \max \{r_h(x_{i1}), \dots, r_h(x_{in})\}$ для i -го дня $i = 1, 2, \dots, M$.

Полученные значения ADRR оцениваются по трем категориям: низкий (ADRR < 20), средний (20 ≤ ADRR ≤ 40) и высокий (ADRR > 40) риск лабильности гликемии.

Дизайн исследования. Все больные, включенные в исследование, до проведения процедур исследования подписали информированное согласие. Они отвечали всем критериям включения: длительность СД2 менее 5 лет, возраст от 40 до 70 лет, ИМТ < 40 кг/м², готовность использовать самоконтроль гликемии. Все больные должны были исходно находиться на монотерапии диетой и/или получать небольшие дозы гликлазида (80–160 мг/сут), гликлазида медленного высвобождения (30–60 мг/сут), гликвидона (30–60 мг/сут), репаглинида (3 мг/сут).

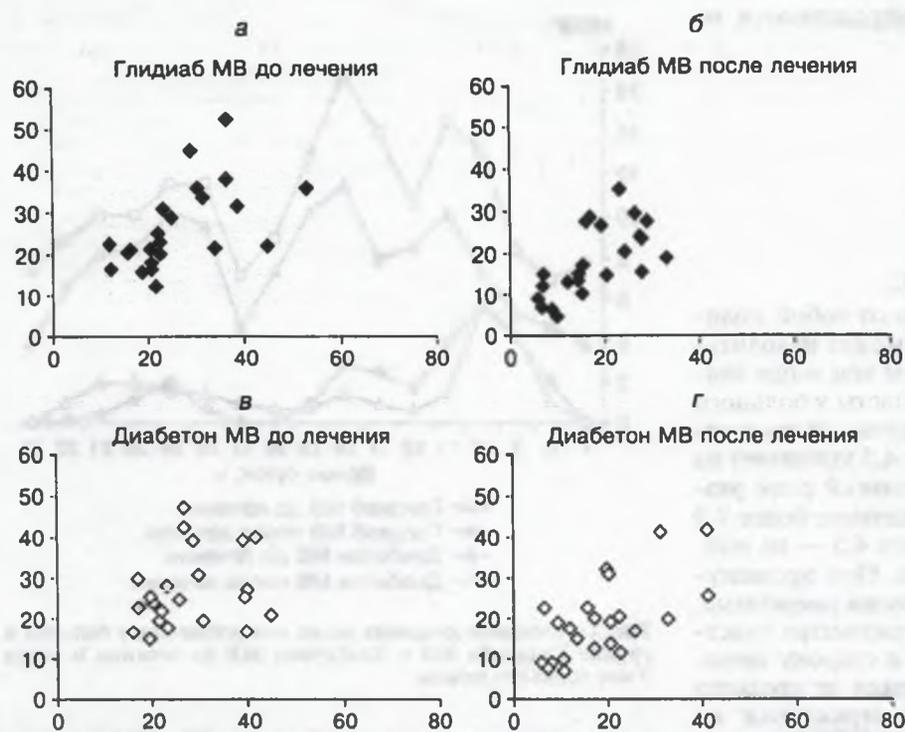


Рис. 2. Почасовая амплитуда колебания уровня глюкозы крови (метод Пуанкаре) у больных в группах Глидиаб МВ и Диабетона МВ до лечения и через 3 мес после его начала.

В исследование не включали больных с нарушениями функции почек (креатинин ≥ 150 ммоль/л (1,7 мг/дл)), а также беременных.

После окончания 1-го суточного мониторирования гликемии методом простой рандомизации сформированы 2 группы, в которых больные были сопоставимы по возрасту, ИМТ, длительности СД уровню HbA_{1c} , гликемии натощак и биохимическим параметрам ($p > 0,05$). Больным одной группы был назначен Глидиаб МВ, другой — диабетон МВ в дозе по 30 мг 1 раз в день перед завтраком. Глидиаб МВ (рег. № ЛС-000002) производится фармацевтической фирмой ОАО "Химико-фармацевтический комбинат "Акрихин" (Россия) и является дженериком оригинального препарата Диабетон МВ (рег. № ПНО11940/01), производимого фирмой "Лаборатории Сервье" (Франция). Титрация дозы обоих препаратов

проводилась на 4–7-м визите, в зависимости от среднего уровня гликемии натощак за последние 3 дня (по дневнику самоконтроля). Целевое значение гликемии натощак 4,4–6,1 ммоль/л. При превышении целевых значений дозу препарата увеличивали на 30 мг. При гликемии ниже целевых значений доза могла быть уменьшена по усмотрению исследователя.

В течение периода наблюдения больные 4 раза посетили клинику для проведения физического осмотра, оценки compliance приема исследуемого препарата (по числу принятых таблеток), всех нежелательных явлений и сопутствующей терапии. Также во время визитов проводилась оценка гликемии по дневнику самоконтроля, при необходимости с последующей коррекцией дозы.

Статистика. Статистические параметры оценивали с использованием компьютерной программы SPSS 16.0.

Результаты и их обсуждение

За период наблюдения в обеих группах больных отмечалось существенное улучшение показателей состояния углеводного обмена, выразившееся в статистически значимом снижении уровня HbA_{1c} и гликемии натощак (табл. 1). При этом достоверного различия между двумя группами в снижении уровня HbA_{1c} и гликемии не отмечено ($p > 0,05$).

По данным самоконтроля был рассчитан ADRR, который отражает склонность больных одновременно к гипер- или гипогликемии (дисгликемии). Он оказался низким ($ADRR < 20$) как до лечения, так и через 3 мес после его начала (табл. 2), что отражает достаточно стабильное течение заболевания (отсутствие выраженных гипергликемий или тяжелых гипогликемических состояний). Это

Таблица 1

Динамика основных показателей

Показатель	Группа Глидиаб МВ			Группа Диабетона МВ			p между группами
	до лечения	через 3 мес	p	до лечения	через 3 мес	p	
HbA_{1c} , %	8,6 ± 1,9	6,5 ± 1,09	0,003	9,1 ± 2,6	6,3 ± 0,9	0,013	0,54
Гликемия натощак, ммоль/л	10,8 ± 3,5	6,9 ± 1,69	0,01	9,5 ± 4,9	6,1 ± 1,09	0,03	0,369
ИМТ, кг/м ²	32,7 ± 4,3	31,9 ± 4,7	0,545	28,9 ± 6,2	27,7 ± 5,9	0,519	0,649
ОХС, ммоль/л	6,84 ± 0,4	5,82 ± 0,8	0,01	5,17 ± 1,3	5,16 ± 0,9	0,855	0,082
ЛПНП, ммоль/л	4,46 ± 0,5	3,82 ± 0,7	0,078	3,35 ± 0,7	3,24 ± 0,7	0,584	0,068
ЛПОНП, ммоль/л	1,22 ± 0,2	0,82 ± 0,4	0,128	0,80 ± 0,7	0,83 ± 0,5	0,465	0,273
ЛПВП, ммоль/л	1,16 ± 0,2	1,21 ± 0,2	0,631	1,05 ± 0,2	1,10 ± 0,2	0,465	1,0
МД, мкмоль/л	3,68 ± 0,3	3,6 ± 0,7	0,356	3,32 ± 0,8	3,27 ± 0,1	1,0	0,712
ОААС, ммоль/л	1,55 ± 0,1	1,59 ± 0,1	0,47	1,54 ± 0,2	1,6 ± 0,02	0,462	0,831

Таблица 2

Динамика показателей компенсации углеводного обмена у больных в группах Глидиаб МВ и Диабетон МВ до лечения и через 3 мес после его начала ($M \pm m$)

Препарат	Показатель	До лечения	Через 2 мес	Через 3 мес
Глидиаб МВ	ADRR	4,34 ± 4,12	4,51 ± 1,72	2,57 ± 1,74
	HbA _{1c} , %	8,59 ± 0,61	—	6,51 ± 0,35**
	Средняя гликемия, ммоль/л (CGMS)	9,62 ± 1,25	—	6,12 ± 0,39*
	HbGI	9,34 ± 4,63	—	0,98 ± 0,697*
Диабетон МВ	LbGI	0,46 ± 0,42	—	1,29 ± 0,42*
	ADRR	3,18 ± 2,9	3,97 ± 2,25	3,83 ± 1,98
	HbA _{1c} , %	9,06 ± 0,81	—	6,32 ± 0,33*
	Средняя гликемия, ммоль/л (CGMS)	8,51 ± 0,65	—	6,26 ± 0,37*
	HbGI	5,68 ± 1,93	—	1,29 ± 0,62*
	LbGI	0,36 ± 0,36	—	1,098 ± 0,39*

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$.

обусловлено тем, что в исследование включались больные с небольшой длительностью заболевания ($8,8 \pm 12,6$ мес), без тяжелых осложнений СД средний уровень HbA_{1c} до исследования составил $8,8 \pm 2,16\%$, средний уровень гликемии натощак — $10,2 \pm 4,23$ ммоль/л.

Поскольку у больных с нормальной препрандиальной гликемией уровень HbA_{1c} не всегда отражает высокую постпрандиальную гликемию, ADRR служит еще одним показателем эффективности устранения у них постпрандиальной гликемии [2]. Это подтверждается отсутствием корреляционной связи между значениями HbA_{1c} и ADRR ($r = 0,1$, $p = 0,174$).

В работе В. Kovatchev и соавт. [5] выделяются следующие преимущества исследования ADRR (дисгликемии):

1) поскольку данный метод базируется на нормализованной шкале гликемии, ADRR является индексом прогнозирования как гипо-, так и гипергликемии (дисгликемии). Причем этот индекс отражает удельную величину нормогликемии в диапазоне возможных значений гликемии у больного независимо от типа СД;

2) предложенный показатель риска ADRR имеет преимущества перед целевыми значениями гликемии, поскольку характеризует колебания гликемии в заданном диапазоне значений — чем выше значение ADRR, тем больше отклонение от этого диапазона. С клинической точки зрения, это означает, что желательнее, чтобы колебания гликемии не выходили за пределы приемлемого диапазона;

3) чем больше гликемия отклоняется от нормальных значений, тем выше ADRR, что, с клинической точки зрения, отражает неблагоприятное влияние как высокой, так и низкой гликемии (дисгликемии). В этом существенное отличие ADRR от традиционно и отдельно вычисляемых индексов риска гипергликемии и гипогликемии, которые не дают интегральной характеристики отклонений от нормы в любую сторону;

4) ADRR не является относительной величиной, и следовательно можно выделить однозначно определяемые критерии риска, которые и представлены в данной статье;

5) при подсчете ADRR используются обычные данные суточного мониторинга уровня гликемии, и его вычисление не более сложно, чем расчет индекса лабильности гликемии или среднесуточного колебания гликемии [7]. Следовательно, показатель ADRR может быть введен в электронные таблицы (например, Excel), программное обеспечение для больных СД, карманные персональные компьютеры (коммуникаторы) или непосредственно в глюкометры, имеющие возможность обработки данных.

По данным непрерывного исследования гликемии вычислены средние значения гликемии в начале и в конце исследования: они также снизились в конце исследования на фоне приема обоих препаратов (см. табл. 2).

Таким образом, традиционный анализ показателей углеводного обмена (тощачовая, среднесуточная гликемии и уровень HbA_{1c}) указывает на положительный эффект назначенной сахароснижающей терапии. Вместе с тем возникает естественный вопрос, не является ли непрерывное исследование гликемии избыточным для такого анализа, в частности, для вычисления среднесуточной гликемии? Для того чтобы ответить на этот вопрос, была рассчитана корреляция между данными CGMS и самоконтроля гликемии в день непрерывного исследования гликемии. Выявлена очень высокая корреляция между этими показателями ($r = 0,951$, $p < 0,005$, $y = 1,048 \cdot x - 0,246$), что не удивительно, так как подкожный сенсор глюкозы титруется по данным самоконтроля. Однако отмечается и высокая корреляция между показателями CGMS в начале исследования и результатами самоконтроля за 1-й месяц исследования, с одной стороны ($r = 0,737$ $p < 0,05$, $y = 0,396 \cdot x + 0,396$), и данными CGMS в конце исследования и результатами самоконтроля в последний месяц исследования — с другой ($r = 0,648$ $p = 0,005$, $y = 0,408 \cdot x + 3,284$).

Более того, средний уровень гликемии, вычисленный по показаниям CGMS, практически совпадает со средним уровнем гликемии, вычисленным по данным самоконтроля за ближайший месяц к CGMS-исследованию ($p > 0,05$). Следовательно, если больной контролирует гликемию как минимум 3 раза в день и не менее 14 дней в месяц, то средний уровень гликемии, вычисленный по ре-

зультатам самоконтроля, не отличается от среднего уровня гликемии по данным CGMS.

Итак, если целью CGMS-исследования является только оценка среднего уровня гликемии, то его вполне может заменить тщательный самоконтроль гликемии. Отсюда возникает естественная задача получения по данным непрерывного исследования гликемии таких результатов, которые невозможно извлечь из самоконтроля гликемии, чему и посвящена нижеследующая часть нашей работы.

До лечения (см. табл. 2) в группе, принимавшей Глидиаб МВ, HbG1 был несколько выше, чем в группе, принимавшей Диабетон МВ ($9,34 \pm 4,63$ и $5,68 \pm 1,93$ соответственно), статистически значимых различий при этом не отмечалось ($p = 0,57$). LBG1 практически не различался в обеих группах ($0,46 \pm 0,42$ и $0,36 \pm 0,36$ соответственно $p = 0,51$). Средняя гликемия по данным CGMS и уровень HbA_{1c} у больных в обеих группах также были сопоставимы: средний уровень гликемии составил в группе Глидиаб МВ $9,62 \pm 1,25$ ммоль/л, в группе Диабетона МВ — $8,51 \pm 0,65$ ммоль/л ($p = 0,624$), уровень HbA_{1c} $8,59 \pm 0,61$ и $9,06 \pm 0,81\%$ соответственно ($p = 0,88$), т. е. до назначения лечения группы были вполне сопоставимы по показателям нарушения углеводного обмена.

Через 3 мес лечения (см. табл. 2) в обеих группах отмечалось выраженное, статистически значимое снижение HbG1 ($0,98 \pm 0,697$ и $1,29 \pm 0,62$ соответственно) ($p < 0,05$). При этом выявлено и статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение LBG1 ($1,29 \pm 0,42$ и $1,098 \pm 0,39$ соответственно). Также отмечалось снижение среднего уровня гликемии ($6,12 \pm 0,39$ и $6,26 \pm 0,37$ ммоль/л соответственно), уровня HbA_{1c} ($6,51 \pm 0,35\%$ $p < 0,005$ и $6,32 \pm 0,33\%$ $p < 0,05$). Вместе с тем между группами статистического различия в изменении вышеуказанных показателей не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, оба препарата дают сопоставимый сахароснижающий эффект.

Как было указано выше, разработанные В. Kovatchev и соавт. [3, 6] индексы гипо- и гипергликемии отражают склонность больных к гипогликемии и гипергликемии соответственно. Оказалось, что через 3 мес после начала лечения высокий индекс риска гипергликемии исчез у больных обеих групп (см. табл. 2). Но при этом увеличился процент пациентов со средним индексом риска гипогликемии, что отражает улучшение компенсации углеводного обмена после назначения терапии. Следует отметить, что уменьшение высокого индекса риска гипергликемии через 3 мес после начала лечения не сопровождалось увеличением высокого индекса риска гипогликемии, что свидетельствовало бы о передозировке сахароснижающих препаратов.

Таким образом, оба препарата одинаково эффективно снижают риск возникновения гипергликемии, при этом только у 11% больных увеличивается риск гипогликемии лишь до умеренной степени.

Анализ hHbG1, представленный на рис. 1 в виде кривых, свидетельствует, что риск гипергликемии существенно снизился на фоне приема обоих препаратов, причем в равной степени. Вместе с тем исходные и конечные кривые обеих групп практиче-

ски совпадают, что указывает на равноценный сахароснижающий эффект обоих препаратов. Среднесуточные значения hHbG1 достоверно снизились ($p < 0,005$): $10,6 \pm 13,16$ до $1,67 \pm 5,25$ в группе Глидиаб МВ и с $7,54 \pm 8,52$ до $1,49 \pm 3,8$ в группе Диабетона МВ. При этом различий в среднем между группами не было ($p > 0,05$).

Анализ результатов CGMS методом Пуанкаре показывает, что колебания гликемии существенно уменьшились на фоне проведенного лечения обоими препаратами, на что указывает существенное снижение среднего значения размаха гликемии — с $26,1 \pm 2,08$ до $17,64 \pm 1,66$ ($p < 0,005$) для Глидиаб МВ и с $27,13 \pm 1,92$ до $19,17 \pm 1,98$ ($p < 0,005$) для диабетона МВ, что получило свое отражение на графиках, где показатели после лечения стали располагаться более концентрированно (см. рис. 2).

При оценке связи HbA_{1c} и разности индексов высокой и низкой гликемии (HbG1-LBG1) выявлена положительная корреляция ($r = 0,392$, $p < 0,005$, HbA_{1c} = $0,159$ (HbG1-LBG1) + $6,997$). Таким образом, индекс компенсации СД хорошо коррелирует с HbA_{1c} ($p < 0,005$).

Существенного изменения ИМТ у больных в обеих группах не наблюдалось (см. табл. 1). Более того, несмотря на то что назначение препаратов сульфанилмочевины способствует повышению массы тела, в данном случае произошло даже некоторое ее снижение, что, вероятно, связано с более высокой комплаентностью больных, участвующих в исследовании.

Показатели биохимии (уровень печеночных трансаминаз, креатинина, щелочной фосфатазы, билирубина и амилазы) практически не изменялись на протяжении всего периода исследования ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии токсического влияния препаратов.

При анализе показателей липидного профиля отмечается снижение уровня ОХС в группе больных, получающих Глидиаб МВ, изменения статистически значимы ($p < 0,05$). В группе, получающей Диабетон МВ, данный показатель практически не изменился (см. табл. 1). Препараты, влияющие на липидный обмен, в ходе исследования не назначались. Снижение уровня ОХС, возможно, связано с тем, что за время наблюдения больные строго выполняли рекомендации по диете. Различия между группами, вероятно, обусловлены маленькой выборкой больных, которым проводилось исследование липидограммы. Изменения уровня остальных показателей липидограммы (ЛПНП, липопротеиды очень низкой плотности, ЛПВП, ОА-АС) в обеих группах являются статистически незначимыми.

Таким образом, использование данного метода позволило в рамках краткосрочного исследования сопоставить сахароснижающую эффективность двух препаратов.

Выводы

1. Глидиаб МВ и Диабетон МВ привели к сопоставимому снижению показателей гликемического контроля: уровня HbA_{1c}, гликемии натощак и

среднего уровня гликемии по результатам непрерывного исследования гликемии (CGMS). Снижение уровня гликемии не сопровождалось повышением массы тела и привело к улучшению показателей липидного спектра.

2. Результаты месячного самоконтроля гликемии были трансформированы в показатель отклонения гликемии от целевого диапазона (ADRR), с помощью которого оценивается лабильность гликемии, не отражаемая HbA_{1c}, а также индексами гипер- и гипогликемии, вычисляемыми из данных непрерывного исследования гликемии. В связи с этим ADRR может использоваться для оценки эффективности проводимой сахароснижающей терапии и в обследованных группах он оказался низким, что в целом отражает стабильное течение заболевания у больных СД2 типа с впервые назначенной сахароснижающей терапией.

3. Средний уровень гликемии, вычисленный по данным CGMS, практически совпадает со средней гликемией, вычисленной по данным самоконтроля гликемии, как в день исследования непрерывной гликемии, так и в ближайший месяц до и после CGMS-исследования. В связи с этим CGMS-исследование оправдано только в

случае комплексного анализа непрерывной кривой гликемии.

4. Комплексный метод анализа непрерывной гликемической кривой включает: симметризацию шкалы непрерывной гликемии, расчет индексов гипер- и гипогликемии, индекс почасового суточного риска гипергликемии и почасовой степени колебаний гликемии (метод Пуанкаре). Использование данной методики позволило в рамках краткосрочного исследования сопоставить сахароснижающий эффект двух препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Древал А. В., Ковачев Б. П., Старостина Е. Г. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2009. — Т. 55, № 1. — С. 3—7.
2. Hirsch I. B., Brownlee M. // J. Diabet. Complications. — 2005. — Vol. 19. — P. 178—181.
3. Kovatchev B. P., Cox D., Gonder-Frederick L. A., Clark W. // Diabetes Care. — 1977. — Vol. 20. — P. 1655—1658.
4. Kovatchev B. P., Cox D. J., Gonder-Frederick L., Clarke W. L. // Diabet. Tech. Ther. — 2002. — Vol. 4. — P. 295—303.
5. Kovatchev B. P., Cox D., Otto E. et al. // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 2433—2438.
6. McCall A. L., Cox D. J., Crean J. et al. // Diabetes Tech. Ther. — 2006. — Vol. 8. — P. 644—653.
7. Ryan E. A., Shandro T., Greten K. et al. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 955—962.

Поступила 04.11.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 615.273.4.03:616.1-02:616.379-008.64].036.8

И. А. Бондарь¹, О. Ю. Шабельникова², А. Р. Алина¹

АНТИОКСИДАНТ ДИБИКОР В ЛЕЧЕНИИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

¹Кафедра эндокринологии Новосибирского государственного медицинского университета, ²Областной диабетологический центр Новосибирской областной клинической больницы

В исследованиях, в которых было включено 20 больных с сахарным диабетом 2-го типа с длительностью заболевания от 1 года до 9 лет, со средней массой тела $93,8 \pm 16$ кг, изучали эффекты препарата "Дибикор" (таурин) на фоне сопутствующей терапии (монотерапию препаратами сульфонилмочевины получали 7 больных, метформин — 4, новонорм — 1, терапию препаратами сульфонилмочевины с метформин — 7, 1 человек находился на диетотерапии). Добавление дибикора к терапии через 3 мес приводило к статистически значимому снижению тощаковой и постпрандиальной гликемии (с 7,9 до 6,3 ммоль/л и с 7,9 до 6,9 ммоль/л соответственно). Уровень гликированного гемоглобина снизился с 7,8 до 7,05% ($p = 0,062$). После 3-месячного курса лечения улучшились показатели липидного обмена. Было обнаружено также статистически значимое падение микроальбуминурии с 0,082 до 0,054 г/сут ($p = 0,042$).

Назначение дибикора больным позволяет значительно улучшить компенсацию сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: антиоксидант, сахарный диабет 2-го типа, таурин, дибикор.

The effects of Dibicor (taurine) were studied in 20 patients with type 2 diabetes (T2D) with a disease duration of 1 to 9 years and a mean body weight of 93.8 ± 16 kg who received concomitant therapy (monotherapy with sulfonylurea ($n = 7$), novonorm ($n = 1$), sulfonylurea with metformin ($n = 7$); one patient was on diet therapy). Addition of Dibicor to the therapy following 3 months caused a statistically significant reduction in fasting and postprandial glycemia (from 7.9 to 6.3 mmol/l and from 7.9 to 6.9 mmol/l, respectively). Glycated hemoglobin decreased from 7.8 to 7.05% ($p = 0.062$). Lipid metabolic parameters improved after 3-month course of therapy. There was also a statistically significant fall in microalbuminuria from 0.082 to 0.054 g/day ($p = 0.042$).

The administration of Dibicor can significantly improve T2D compensation.

Key words: antioxidant, type 2 diabetes, taurine, Dibicor.

В настоящее время сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний. По данным международной статистики, им болеют около 5% населения Земли и число больных с каждым годом увеличивается. Подавляющее большинство (85—90%) составляют больные СД 2-го типа [1]. Прирост заболеваемости СД 2-го ти-

па происходит за счет увеличения количества больных в старших возрастных группах населения (65—80 лет). Основную проблему диабетологии, как медицинскую, так и социальную, представляют поздние сосудистые осложнения СД. Именно микро- и макроангиопатии, нейропатия с развитием инфарктов миокарда, острых нарушений мозгового

кровообращения, хронической почечной недостаточности, синдрома диабетической стопы, слепоты являются основной причиной высокой смертности и инвалидизации пациентов.

Не прекращаются попытки создания лекарственных препаратов, которые смогли бы не просто устранять симптомы СД, а активно включаться во внутриклеточные метаболические процессы. Эти препараты должны уменьшать явления инсулинорезистентности, снижать скорость прогрессирования атеросклероза, бороться с оксидативным стрессом, снижать прогрессирование диабетических осложнений и летальность [1].

Гипергликемия, глюкозотоксичность и липотоксичность ведут к развитию осложнений СД. Высокая гипергликемия при декомпенсированном СД приводит к гликированию белков, изменению структуры мембран различных клеток, отложению продуктов гликирования, оксидативному стрессу, увеличению концентрации сорбитола внутри клеток.

Кроме гипергликемии, немаловажным фактором в развитии осложнений СД является нарушение обмена серосодержащих соединений. К ним относятся метионин, цистеин, гомоцистеин, таурин и др. При гипергликемии истощаются запасы внутриклеточного таурина [15], который обладает антиоксидантными свойствами [9, 29]. Уровень таурина необходимо восстанавливать, так как его недостаток может приводить к развитию кардиопатии, ретинопатии [18, 24, 30] и других заболеваний. Известно, что существенный вклад в формирование поздних осложнений СД вносит окислительный стресс — нарушение равновесия между продукцией свободных радикалов и активностью антиоксидантных ферментов, которая при СД снижена [7]. Антиоксидант — это любое вещество, которое, присутствуя в низких по сравнению с окисляемым субстратом концентрациях, существенно задерживает или ингибирует его окисление [13].

Общепринято таурин называть антиоксидантом. И действительно, это вещество защищает клетки животных при оксидативном стрессе [16]. Однако он не является классическим сквенджером (мусорщиком) и не реагирует с супероксидом, H_2O_2 или гидроксильным радикалом [9]. Возникает вопрос, каким же образом проявляются его свойства антиоксиданта? Оказывается, таурин может увеличить активность ферментов антиоксидантной защиты. В мировой литературе встречается множество данных, свидетельствующих о влиянии таурина на активность супероксиддисмутазы [17], глутатионпероксидазы [23, 31]. Установлено, что предобработка гладкомышечных клеток 10 мМ таурином предотвращает вызванное гомоцистеином уменьшение экспрессии супероксиддисмутазы. Согласно работе М. Vanks и соавт. [10], почти 40% альвеолярных макрофагов, экспонированных при 0,45 ppm озона в течение 30 мин в отсутствие таурина теряют жизнеспособность. Однако содержание клеток с таурином уменьшает клеточную смертность до 15%. Было показано, что происходит это благодаря уменьшению перекисного окисления липидов и уменьшению потери глутатиона. Как правило, за-

щитный эффект таурина проявляется в ответ на повреждающий эффект ксенобиотиков. В основе действия таурина на ферменты антиоксидантной защиты, как многие предполагают, лежит его способность регулировать внутриклеточный кальций. Однако и это действие является опосредованным через систему метилирования фосфолипидов мембраны [14].

Хотя таурин не способен убирать реактивные разновидности кислорода, он, реагируя с НОС1, образует N-хлортаурин [33]. Образование гипохлорной кислоты катализируется миелопероксидазой — ферментом, который встречается в нейтрофилах. Нейтрофилы также богаты таурином. Лейкоциты — главный источник N-хлортаурина, который оказывает противобактерицидное и противогрибковое действие. Но при этом хлортаурин менее цитотоксичен, чем гипохлорная кислота [11, 22]. Фактически формирование N-хлортаурина защищает нейтрофилы от агрессивной кислоты [32].

Сам хлортаурин ингибирует воспалительную реакцию с подавлением синтеза фактора некроза опухоли, интерлейкина-6 и простагландина E2 [20, 26, 27].

В отечественной [6, 8] и зарубежной [12, 14] литературе описаны эффекты таурина при СД 2-го типа и у пациентов с избыточной массой тела [35]. Таурин корректирует метаболические нарушения при лечении больных СД 2-го типа и с сердечно-сосудистой патологией.

Препарат дибикор содержит в качестве действующего вещества таурин. Дибикор разработан сотрудниками Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ, Института биофизики МЗ РФ и Волгоградского государственного медицинского университета МЗ РФ и защищен патентами РФ № 2024256, Р № 001698/01-2003 и № 2054936. Дибикор в настоящее время используется для лечения хронической сердечной недостаточности, интоксикации, вызванной сердечными гликозидами, в офтальмологии. Учитывая антиоксидантный эффект препарата, его начали применять в диабетологии для лечения СД 1-го и 2-го типа. В ряде исследований [3, 21, 28, 34] отмечено, что дибикор оказывает сахароснижающее действие и, кроме того, улучшает показатели липидного обмена, снижая уровень холестерина (ХС) и повышая ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Цель данного исследования — оценить влияние препарата на состояние углеводного и липидного обмена, прогрессирование сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа в составе комплексной терапии.

Материалы и методы

Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата "Дибикор" производства ООО "ПИК-ФАРМА" у больных СД проводилось на базе Новосибирского областного диабетологического центра и кафедры эндокринологии Новосибирского государственного медицинского университета.

В соответствии с протоколом испытаний в исследование включали мужчин и женщин, страдающих СД 2-го типа, которым препарат "Дибикор" назначали дополнительно к проводимой комплексной сахароснижающей терапии. Длительность приема препарата составила 12 нед. Больных обследовали до начала исследования и через 4, 8 и 12 нед от начала приема препарата. Все больные дали письменное согласие на участие в исследовании. Исследование осуществлено в соответствии с рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, принятыми на 18-й Всемирной медицинской ассамблее (Хельсинки, Финляндия) в 1964 г., с последующими дополнениями.

Статистический анализ осуществляли с применением пакетов прикладных программ Statistica 6.0. Все данные приведены в виде средних арифметических и их стандартного отклонения ($M \pm SD$). Достоверность различий оценивали с помощью теста согласованных пар Уилкоксона. Достоверность коэффициентов различий принимали при $p < 0,05$.

Критериями оценки влияния препарата на состояние углеводного обмена являлась динамика уровня глюкозы натощак и через 2 ч после еды, а также гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Критериями оценки влияния препарата на состояние липидного обмена являлись изменения уровня общего ХС, триглицеридов, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС ЛПВП, изменение массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и отношения объема талии и бедер (ОТ/ОБ).

Критериями оценки влияния препарата на прогрессирование сосудистых осложнений СД являлись изменения уровня артериального давления (АД), микроальбуминурии.

Результаты клинического исследования препарата "Дибикор"

Показатель	До лечения	После лечения	<i>p</i>
Возраст, годы	55,0 ± 8,2	—	—
Средняя длительность заболевания, годы	4,4 ± 2,8	—	—
Масса тела, кг	93,8 ± 16,0	92,7 ± 15,9	0,061
ИМТ, кг/м ²	33,7 ± 4,9	33,5 ± 4,9	0,121
ОТ/ОБ	1,03 ± 0,2	1,01 ± 0,15	0,094
Гликемия, ммоль/л:			
натощак	7,2 ± 1,9	6,3 ± 1,4	0,007
через 2 ч после еды	7,9 ± 1,9	6,9 ± 1,5	0,034
HbA_{1c} , %	7,8 ± 1,5	7,05 ± 1,3	0,062
Общий ХС, ммоль/л	5,38 ± 1,04	5,23 ± 1,03	0,071
Триглицериды, ммоль/л	2,16 ± 0,89	1,91 ± 0,53	0,071
ХС ЛПНП, ммоль/л	6550,0 ± 1096,0	5900,0 ± 153,2	0,081
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,13 ± 0,06	1,2 ± 0,04	0,073
АД систолическое, мм рт. ст.	138,5 ± 12,3	133,8 ± 7,1	0,064
АД диастолическое, мм рт. ст.	87,3 ± 6,2	84,0 ± 6,2	0,067
Микроальбуминурия, г/сут	0,082 ± 0,09	0,054 ± 0,09	0,042



Рис. 1. Динамика показателей углеводного обмена через 12 нед терапии дибикором.

Результаты и их обсуждение

Всего в исследование было включено 20 больных СД 2-го типа: 6 мужчин и 14 женщин в возрасте от 36 до 69 лет (средний возраст 55,0 ± 8,2 года), длительность заболевания колебалась от 1 года до 9 лет (средняя длительность заболевания 4,4 ± 2,8 года), средняя масса тела составляла 93,8 ± 16,0 кг (см. таблицу).

Монотерапию препаратами сульфонилмочевины получали 7 больных, монотерапию метформином — 4, несульфонилмочевинный секретог (новонорм) — 1, препараты сульфонилмочевины и метформин — 7, 1 человек находился на диетотерапии.

При лечении дибикором положительно изменялся гликемический профиль, что можно было наблюдать уже после месячного курса терапии препаратом. Через 3 мес терапии достоверно снижалась как гликемия натощак (с 7,2 ± 1,9 до 6,3 ± 1,4 ммоль/л; $p = 0,007$), так и постпрандиальная гипергликемия (с 7,9 ± 1,9 до 6,9 ± 1,5 ммоль/л; $p = 0,034$), что привело к уменьшению уровня HbA_{1c} (с 7,8 ± 1,5 до 7,05 ± 1,3%; $p = 0,062$) (рис. 1).

Аналогичные данные были получены в исследованиях А. С. Аметова и И. И. Кочергиной [1] и В. И. Кудинова [5]. Гипогликемизирующий эффект таурина опосредуется через взаимодействие с

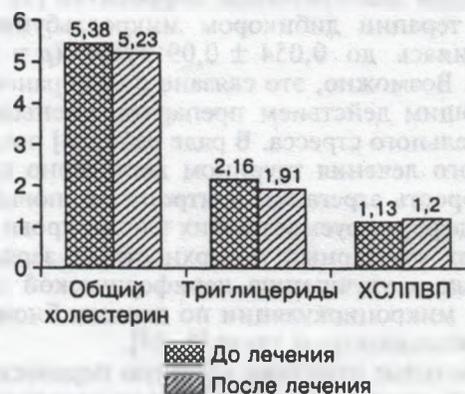


Рис. 2. Динамика показателей липидного обмена (в ммоль/л) через 12 нед терапии дибикором.

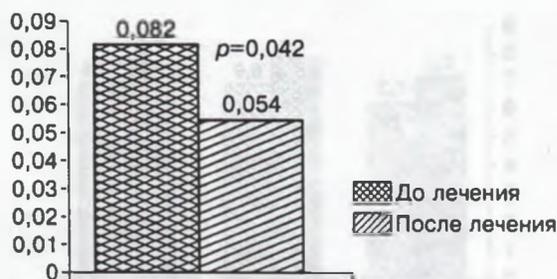


Рис. 3. Динамика уровня микроальбуминурии (в г/сут) через 12 нед терапии дибикором.

рецептором к инсулину и способностью таурина увеличивать потребление глюкозы клетками, что уменьшает инсулинорезистентность [3, 4, 25, 28, 34]. В эксперименте на крысах было показано, что таурин действует на субклеточном уровне, изменяя превращение АТФ/АДФ, а также глюкозостимулированную секрецию инсулина, вероятно, путем влияния на кальциевые каналы за счет повышения содержания ионов Ca^{2+} в клетке, изменения их метаболизма и повышения уровня АТФ/АДФ [19, 21, 34].

Прием дибикора наряду со снижением гликемии приводил к улучшению показателей липидного обмена: снижался уровень общего ХС (с $5,38 \pm 1,04$ до $5,23 \pm 1,03$ ммоль/л; $p = 0,071$), триглицеридов (с $2,16 \pm 0,89$ до $1,91 \pm 0,53$ ммоль/л; $p = 0,071$), ХС ЛПНП (с $6550,0 \pm 1096,0$ до $5900,0 \pm 1153,2$ ммоль/л; $p = 0,081$) и повышался уровень ХС ЛПВП (с $1,13 \pm 0,06$ до $1,2 \pm 0,04$ ммоль/л; $p = 0,073$) (рис. 2).

Отмечалось снижение уровня систолического и диастолического АД. Через 12 нед терапии средний уровень систолического АД (офисного) составил $133,8 \pm 7,1$ мм рт. ст. (до лечения $138,5 \pm 12,3$ мм рт. ст. ($p = 0,064$)), диастолического АД (офисного) $84,0 \pm 6,2$ мм рт. ст. (до лечения $87,3 \pm 6,2$ мм рт. ст. ($p = 0,067$)). Подобная тенденция отмечалась и другими исследователями [1, 5].

Впервые нами было выявлено, что прием препарата "Дибикор" уменьшает микроальбуминурию. У 16 (80%) больных, включенных в исследование, была обнаружена микроальбуминурия $0,082 \pm 0,09$ г/сут, что соответствует микроальбуминурической стадии диабетической нефропатии [2]. Через 12 нед терапии дибикором микроальбуминурия уменьшилась до $0,054 \pm 0,09$ г/сут ($p = 0,042$) (рис. 3). Возможно, это связано с мембраностабилизирующим действием препарата, уменьшением окислительного стресса. В ряде работ [4] после полугодового лечения таурином достоверно снижалась скорость агрегации эритроцитов, повышался индекс деформируемости этих клеток крови и вырастал их суммарный поверхностный заряд, что приводило к улучшению периферической циркуляции и микроциркуляции по данным биомикроскопии конъюнктивы глаза [4, 34].

Все больные отметили хорошую переносимость препарата, ни у одного больного не зарегистрировано аллергических реакций или других нежелательных побочных эффектов. При использовании

препарата "Дибикор" не выявлено изменений массы тела, ИМТ, отношения ОТ/ОБ.

Таким образом у больных СД 2-го типа при применении препарата "Дибикор" в дозе 1 г в течение 12 нед отмечено достоверное снижение уровня глюкозы крови натощак и через 2 ч после еды ($p < 0,05$), умеренное снижение HbA_{1c} , общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПНП, систолического и диастолического АД, достоверное снижение уровня микроальбуминурии ($p < 0,05$). Прием препарата сопровождался повышением работоспособности, физической активности. Многие больные пожелали продолжить прием препарата "Дибикор". Следует отметить, что эффект дибикора в значительной степени зависит от первоначального статуса больного. Препарат оказывает регулирующее действие и нормализует все показатели: повышенные — снижает, пониженные — увеличивает. Это так называемый бифазный, или моделирующий, эффект.

Выводы

1. Прием дибикора на фоне постоянной сахароснижающей терапии привел к достоверному снижению гликемии натощак и после еды и снижению HbA_{1c} с $7,8 \pm 1,5$ до $7,05 \pm 1,3\%$.

2. На фоне применения дибикора отмечалось умеренное снижение уровня общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПНП, повышение ХС ЛПВП.

3. Через 12 нед терапии дибикором наблюдалось достоверное уменьшение микроальбуминурии (с $0,082 \pm 0,09$ до $0,054 \pm 0,09$ г/сут), снижение уровня систолического и диастолического АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А. С., Кочергина И. И. // Эффективная фармако-тер. и эндокринолог. — 2007. — № 2. — С. 40—49.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
3. Докшина Г. А., Силаева Т. Ю., Ярцев Е. И. // Вопр. мед. химии. — 1976. — Т. 22. — С. 503—507.
4. Вахновский И. М., Королева Е. В., Захарченко В. Н., Ларионов С. М. // Клин. фармакол. и тер. — 1997. — Т. 6, № 3.
5. Кудинов В. И., Золотарева И. В., Корсун Н. А. и др. // Тезисы XIV конгресса "Человек и лекарство". — М., 2007. — С. 129.
6. Кудинов В. И., Корсун Н. А., Айдинян Г. П. и др. // Школа клинициста. — 2007. — Т. 9, № 394. — С. 13.
7. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Меньшикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и др. — М., 2006. — С. 411—413.
8. Шестакова М. В., Чугунова Л. А., Шамхалова М. Ш. // Сахарный диабет. — 2007. — № 1. — С. 30—31.
9. Aruoma O. I., Halliwell B., Hoey B. M., Butler J. // Biochem. J. — 1988. — Vol. 256. — P. 251—255.
10. Banks M. A., Porter D. W., Pailles W. H. et al. // Comp. Biochem. Physiol. — 1991. — Vol. 100, N 4. — P. 795—799.
11. Cantin A. M. // J. Clin. Invest. — 1994. — Vol. 93. — P. 606—614.
12. Chauncey K. B., Tenner T. E. Jr., Lombardini J. B. et al. // Adv. Exp. Med. Biol. — 2003. — Vol. 526. — P. 91—96.
13. DCCT Research Group // Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19. — P. 195—203.
14. Elizarova E. P., Nedosugova L. V. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1996. — Vol. 403. — P. 583—588.
15. Franconi F., Bennardini F., Mattana A. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 1995. — Vol. 61, N 5. — P. 1115—1119.
16. Fukuda T., Ikejima K., Hirose M. et al. // J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 35. — P. 361—368.
17. Giri S. N., Blaisdell R., Rucker R. B. et al. // Environ. Hlth Perspect. — 1994. — Vol. 102. — Suppl. 10. — P. 137—147.

18. Ha H., Yu M. R., Kim K. H. // Free Rad. Biol. Med. — 1999. — Vol. 26. — P. 944—950.
19. Han J., Bae J. H., Kim S. Y. et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 287, N 5. — P. E1008—E1018.
20. Marcinkiewicz J., Grabowska A., Bereta J. et al. // Immunopharmacology. — 1998. — Vol. 40. — P. 27—38.
21. Maturio J., Kulakowski E. C. // Biochem. Pharmacol. — 1988. — Vol. 37, N 19. — P. 3755—3760.
22. Nagl M., Lass-Flörl C., Neher A. et al. // J. Antimicrob. Chemother. — 2001. — Vol. 47. — P. 871—874.
23. Nonaka H., Tsujino T., Watari Y. et al. // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 1165—1170.
24. Pop-Busui R., Sullivan K. A., Van Huysen C. et al. // Exp. Neurol. — 2001. — Vol. 168. — P. 259—272.
25. Pryor W. A., Church D. F., Govindan C. K., Crank G. // J. Org. Chem. — 1982. — Vol. 47. — P. 156—159.
26. Quinn M. R., Park E., Schuller-Levis G. // Immunol. Lett. — 1996. — Vol. 50. — P. 185—188.
27. Schuller-Levis G. B., Levis W. R., Ammazalorso M. et al. // Infect. and Immun. — 1994. — Vol. 62. — P. 4671—4674.
28. Song Y. S., Rosenfeld M. E. // J. Med. Food. — 2004. — Vol. 7, N 2. — P. 229—234.
29. Tang C., Han P., Oprea A. I. et al. // Diabetes. — 2007. — Vol. 56, N 11. — P. 2722—2731.
30. Vilchis C., Salceda R. // Neurochem. Res. — 1996. — Vol. 21. — P. 1167—1171.
31. Vohra B. P., Hui X. // Arch. Physiol. Biochem. — 2001. — Vol. 109. — P. 90—94.
32. Weiss S. J., Klein R., Slivka A., Wei M. // J. Clin. Invest. — 1982. — Vol. 70. — P. 598—607.
33. Wright C. E., Lin T. T., Lin Y. Y. et al. // Progr. Clin. Biol. Res. — 1985. — Vol. 179. — P. 137—147.
34. Wu Q. D., Wang J. H., Fennessy F. et al. // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 277. — P. C1229—C1238.
35. Zhang M., Bi L. F., Fang J. H. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 1990. — Vol. 51, N 6. — P. 1040—1045.

Поступила 14.07.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.441-092:612.87]-07

А. Ф. Маленченко¹, Е. С. Махлина², В. В. Татчихин³, И. В. Хлусова³, Н. Д. Луковская¹

ИССЛЕДОВАНИЕ ВКУСОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ФЕНИЛТИОКАРБАМИДУ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Лаборатория радиационно-токсикологической экологии (зав. — доктор мед. наук А. Ф. Маленченко) Института радиобиологии НАН, ²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель; ³Гомельский областной клинический онкодиспансер Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования — выявление взаимосвязи между порогом вкусовой чувствительности к фенилтиокарбамиду (ФТК) и тиреоидной патологией. Изучено распределение чувствительности к ФТК у 198 здоровых лиц, 100 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), 139 пациентов с узловым эутиреоидным зобом и 100 больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы. Показано статистически достоверное снижение количества "нечувствительных" к ФТК в группе больных раком щитовидной железы среди мужчин и женщин, а также повышение доли "нечувствительных" мужчин в группе больных АИТ и узловым эутиреоидным зобом.

Ключевые слова: фенилтиокарбамид, эутиреоидный узловый зоб, рак щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит.

The aim of the study was to reveal a relationship between gustatory sensitivity to phenylthiocarbamide (PTC) and thyroid disease. The distribution of PTC sensitivity was studied in 198 healthy individuals, 100 patients with autoimmune thyroiditis (AIT), 139 patients with nodular euthyroid goiter, and 100 patients operated on for thyroid cancer. There was a statistically significant decrease in the number of PTC-resistant male and female patients in the thyroid cancer group and an increase in the proportion of PTC-resistant male patients in the AIT and nodular euthyroid goiter groups.

Key words: phenylthiocarbamide, nodular euthyroid goiter, thyroid cancer, autoimmune thyroiditis.

Многие патогенетические механизмы тиреоидной патологии хорошо изучены [1, 2]. Однако при анализе распространенности некоторых заболеваний возникают вопросы, нарушающие устоявшуюся систему взглядов. Так, общепризнано доминирующее значение дефицита йода в патогенезе эндемического зоба, но трудно объяснить, почему даже в регионах тяжелой зобной эндемии болеют не все, а йодная профилактика не ликвидирует заболеваемость полностью. В некоторой степени это относится к раку щитовидной железы (ЩЖ) и аутоиммунному тиреоидиту (АИТ) в постчернобыльский период, когда было выявлено расхождение между прогнозируемой и реальной заболеваемостью.

Следовательно, существуют другие причины, обусловленные индивидуальными особенностями самого организма — генетическим полиморфизмом людей и их различной реакцией на действие факторов окружающей среды. Одним из проявле-

ний генетического полиморфизма — широкая вариабельность в способности людей ощущать вкус горечи многих химических соединений.

По мнению L. Bartoshuk и соавт. [11], популяцию людей можно разделить на 3 категории, которые характеризуются различным соотношением генов, ответственных за ощущение вкуса горечи: "нечувствительные" имеют 2 рецессивных аллеля (tt), средний уровень ощущения вкуса горечи контролируется гетерозиготой (Tt), а "сверхчувствительные" лица имеют набор из двух доминантных аллелей (TT).

Около 30% белого населения Европы и Северной Америки относится к числу "нечувствительных" [22], в противоположность негроидной расе, среди представителей которой "нечувствительные" составляют 3% [8]. D. McBurney [20] предположил, что имеется по крайней мере 3 класса рецепторов для восприятия горечи. По последним данным, количество их вариантов достигает 60 [7]. Как счита-

ют G. Olson и соавт. [21], ощущение вкуса горечи лучше всего соответствует двулокусной модели, в которой один локус ответствен за ощущение вкуса фенилтиокарбамида (ФТК), а второй контролирует более широкий спектр горечей.

Для оценки порога вкусовой чувствительности широко используются различные вещества (белки, аминокислоты, мочевины и ее производные, терпены, фенолы), в том числе ФТК. ФТК является производным тиомочевины, представляя большую группу антигипертензивных соединений, в составе молекулы которых имеется группа $N=C-S$. Они содержатся во многих продуктах растительного происхождения (репа, брюква, турнепс, капуста и др.) [9]. Впервые различие людей в способности ощущать в разных концентрациях вкус ФТК установил A. Fox [16]. Способность ощущать вкус ФТК в определенных концентрациях относится к одному из доминантно наследуемых нормальных генетических признаков человека. Клиническими исследованиями установлено различие в ощущении вкуса горечи ФТК в разных концентрациях больными с эутиреоидным узловым зобом по сравнению со здоровыми людьми. Выявленная корреляция между развитием эндемического узлового зоба и распределением чувствительности к ФТК среди больных позволила связать это свойство организма с формированием зоба [14, 17, 22].

По мнению A. Drownowski и соавт. [13], вариабельность в ощущении вкуса горечи имеет более глубокий биологический смысл. Она влияет на предпочтение в выборе рациона — снижение или исключение из него продуктов, содержащих горечи в повышенных количествах. К таким продуктам относятся многие зеленые овощи, фрукты, содержащие, помимо горечей, биологически активные соединения, антиоксиданты, витамины и др., снижение потребления которых негативно отражается на здоровье, в том числе повышается онкогенный риск.

Исследований чувствительности больных раком ЩЖ и АИТ к ФТК не проводилось, что в определенной степени объясняется относительно низкой частотой этой патологии и сложностью формирования достаточных групп больных для обследования.

Рост частоты рака ЩЖ и АИТ в Беларуси, России и Украине в постчернобыльский период, наличие значительной неопределенности в объяснении причин расхождения между прогнозируемой и реальной заболеваемостью явились побудительным мотивом проведения исследований связи между уровнем чувствительности к ФТК и развитием этой патологии [4, 6, 18].

Материалы и методы

Чувствительность к ФТК ("Sigma", США) изучена методом, предложенным H. Hariis и H. Kalmus [17]. ФТК растворяли в горячей воде "Чистая". Первая концентрация составляла 1,3 г/л, каждая последующая уменьшалась путем разведения вдвое. Порог чувствительности—нечувствительности между 4-м и 5-м разведением.



Распределение "нечувствительных" среди здоровых и больных обследованных.

1 — контроль; 2 — эутиреоидный узловой зоб; 3 — АИТ; 4 — рак ЩЖ. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с показателями контрольной группы.

Изучено распределение порога чувствительности к ФТК среди 198 здоровых лиц, проходивших плановое диспансерное обследование с участием эндокринолога. В исследование были включены 100 больных АИТ, находящихся под наблюдением в Центре радиационной медицины и экологии человека Минздрава Республики Беларусь. Эта группа больных сформирована с учетом "больших" диагностических признаков [5]. Следующую группу составили 100 больных, оперированных по поводу рака ЩЖ (у 96 из них морфологически был верифицирован папиллярный рак, у 4 — медуллярный рак). После операции больные получали лечение радиоактивным йодом. В настоящее время они находятся под наблюдением в Гомельском областном онкодиспансере и получают адекватную для таких больных терапию. Также было обследовано 139 человек с клинически установленным диагнозом эутиреоидного узлового зоба. Возраст обследованных от 20 до 65 лет. Внутри групп больные были разделены в зависимости от пола. Роль возрастного фактора в распределении чувствительности к ФТК не рассматривалась, так как это свойство организма не претерпевает временных изменений [19]. Статистическая обработка материала выполнена с использованием критерия χ^2 , значения которого в таблице даны по отношению к контрольной группе.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице и на рисунке. В первую очередь обращает на себя внимание неравномерное соотношение числа мужчин и женщин в группах и распределение чувствительности к ФТК среди них. Среди больных с эутиреоидным узловым зобом число женщин превышало таковое мужчин в 10,5 раза, с АИТ — в 8 раз, раком ЩЖ — в 5,6 раза. При этом процент "нечувствительных" мужчин в группах в 1,5–2,7 раза превышал долю женщин. Среди обследованных в группах "чувствительных" женщины не только составляли большую часть, но и ощущали вкус ФТК в более высоких разведениях. Аналогичная особенность женского организма выявляется и при изу-

Распределение чувствительности к ФТК при тиреоидной патологии

Группа обследованных	Пол	Всего	Чувствительные	Нечувствительные				Разведение ФТК														χ^2			
				абс.		%		< 1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		14		
				всего	из них	всего	из них																		
Контроль	М	36	22	58	14	29,2	38,8	10	2	—	1	1	2	2	2	5	8	2	1	—	—	—	—	—	—
	Ж	162	118	44	—	—	27,1	20	14	8	1	1	5	14	16	27	31	17	7	—	—	1	—	—	
Пациенты:																									
с эутиреоидным узловым зобом	М	12	5	53	7	38,1	58,3	4	1	1	—	1	—	1	—	3	1	—	—	—	—	—	—	—	16,01**
	Ж	127	81	—	46	—	35,2	18	17	7	3	1	1	5	12	13	32	12	4	2	—	—	—	—	3,32
с АИТ	М	11	5	24	6	24,0	54,5	5	—	—	1	—	—	—	—	4	—	—	1	—	—	—	—	—	10,38
	Ж	89	71	—	18	—	20,2	10	2	—	1	5	3	8	9	24	16	5	5	1	—	—	—	—	2,41
Больные раком ЩЖ	М	15	11	16	4	16,0	26,6	—	4	—	—	—	1	3	—	3	2	1	1	—	—	—	—	—	6,37*
	Ж	85	73	—	12	—	14,1	2	3	2	5	—	6	4	4	13	15	22	8	1	—	—	—	—	8,56*

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

чения других тиреостатических препаратов (пропилтиоурацила) [13].

Полученные результаты распределения чувствительности к ФТК при эндемическом узловом эутиреоидном зобе хорошо согласуются с данными других авторов [14, 17], которые впервые выявили большее количество "нечувствительных" к ФТК — 41% вместо ожидаемых 30%; по нашим данным — 38,1 и 29,2% соответственно. Следовательно, при этой форме патологии происходит относительное уменьшение доли "чувствительных", что позволило предположить большую склонность "нечувствительных" к ФТК лиц к развитию узловых форм зоба [3, 10, 14, 17]. Вместе с тем следует отметить, что имеется наблюдение, в котором такая связь не была установлена [12].

По данным L. Bartoshuk и соавт. [11], 25% американских женщин можно отнести к "нечувствительным", 50% — к группе "средней чувствительности" и 25% — к "сверхчувствительным". По результатам настоящего исследования, "нечувствительные" женщины в контроле составляют 27,1%, т. е. процент нечувствительных к ФТК женщин Беларуси практически равен таковому среди женщин Северной Америки. При зобе данный показатель достигает 35,2%. Если этот эффект сопряжен с большей склонностью женщин к развитию зоба, то не исключено, что в механизмах реализации индекса Ленц-Бауэра — отношение частоты зоба среди мужчин и женщин — определенный вклад может приносить различная чувствительность мужчин и женщин к природным тиреостатическим соединениям в регионах зобной эндемии.

Особое место в тиреоидной патологии принадлежит раку ЩЖ и АИТ. До аварии на ЧАЭС рак ЩЖ и АИТ относились к числу относительно редких заболеваний [15].

Неожиданно высокое расхождение между прогнозируемой и регистрируемой заболеваемостью, сложности создания единой дозиметрической модели, невозможность объяснить причины заболевания конкретного индивидуума в условиях, когда эквивалентные дозы облучения получила значительно

большая часть населения, чем количество заболевших, требуют дополнительных исследований в данной проблеме [4]. Основные усилия в решении этих вопросов сконцентрированы на изучении молекулярных механизмов тиреоидного канцерогенеза и уточнении величин поглощенных доз [4, 15, 18]. Генетический полиморфизм и порог вкусовой чувствительности людей к природным антиэутиреоидным соединениям, одним из которых является ФТК, в этом аспекте ранее не рассматривались.

Распределение чувствительности к ФТК при АИТ отличается от контроля: среднее количество "нечувствительных" меньше. Однако при рассмотрении распределения этого показателя с учетом пола оказалось, что процент "нечувствительных" мужчин в группе превысил таковой в контрольной группе в противоположность распределению среди женщин — их доля по сравнению с контролем снизилась. Из всех групп статистически значимые изменения, как среди мужчин, так и среди женщин, были выявлены среди больных раком: в этой группе преобладали "чувствительные" мужчины (73,4%) и женщины (85,9%). При этом "чувствительные" не только преобладали, но и ощущали вкус горечи в более высоких разведениях: 42,4% женщин ощущали вкус ФТК в разведениях 10—14, а среди здоровых, больных с зобом и АИТ доля таких женщин составляла 21,1—22,2 и 15,4% соответственно. Фактически больные раком представляют собой когорту лиц, обладающих повышенным порогом восприятия горечи ФТК и, можно полагать, других антиэутиреоидных соединений этой группы.

Биохимические реакции, лежащие в основе различных уровней чувствительности индивидуумов к ФТК пока не установлены. Возможно, что в основе разной чувствительности к ФТК лежат биохимические варианты метаболических процессов, например активность ферментов, регулирующих уровень и скорость деструкции антиэутиреоидных соединений в организме. Это могут быть генетически детерминированные связанные с полом особенности реакции организма на природные и техногенные тиреостатические факторы (многие загрязнители окружающей

среды, например, некоторые тяжелые металлы), действие которых реализуется с различной эффективностью в женском и мужском организме [22].

Выводы

1. Распределение чувствительности к ФТК среди больных с эндемическим эутиреоидным зобом, АИТ и раком ЩЖ отличается от распределения в группе здоровых лиц.

2. Статистически достоверное снижение доли "нечувствительных" мужчин и женщин выявлено среди больных раком ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Велданова М. В. Уроки тиреодологии: Пособие для врачей. — Петрозаводск, 2005.
2. Данилова Л. И. Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания. — Минск; Нагасаки, 2005.
3. Маленченко А. Ф. // Вопросы медицинской генетики и генетики человека. — Минск, 1971. — С. 84—88.
4. Маленченко А. Ф., Василенко И. Я., Василенко О. И. // Радиационная биология. Радиозащита. — 2007. — Т. 47, № 4. — С. 435—443.
5. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотериоз: Руководство для врачей. — М., 2004.
6. Хмара И. М. Аутоиммунный тиреоидит в Республике Беларусь, 1989—1991 гг.: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1992.

7. Adler E., Hoon M. A., Mueller K. L. // Cell. — 2000. — Vol. 100. — P. 693—702.
8. Allison A. C., Blumberg B. S. // Hum. Biol. — 1959. — Vol. 31. — P. 352—359.
9. Astwood E. B. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1943. — Vol. 78. — P. 79—89.
10. Azevedo E., Krieger H., Morton N. // Am. J. Hum. Genet. — 1956. — Vol. 17. — P. 87—93.
11. Bartoshuk L. M., Duffy V. B., Miller J. G. // Physiol. Behav. — 1994. — Vol. 56. — P. 1165—1171.
12. Covarrurias E., Bazelatto G., Stevenson C. // Nature. — 1965. — Vol. 205. — P. 1036—1037.
13. Drewnowski A., Henderson A., Barrat-Fornelt A. // Drug. Metab. Dispos. — 2001. — Vol. 29, N 4. — P. 535—538.
14. Evans W. H., Kitchin F. D. Advans in Thyroid Research. — Oxford, 1961.
15. Expert Panel Report on the Consequences of the Chernobyl Accident // Rep. EUR 15248 EN. — Luxembourg, 1993.
16. Fox A. L. // Science. — 1931. — Vol. 73. — P. 14—15.
17. Harris H., Kalmus H. // Ann. Eugen. (Camb.). — 1949. — Vol. 14. — P. 24—31.
18. International Scientific Collaboration on the Consequences of the Chernobyl Accident // Final Report EUR 16538 EN. — Luxembourg, 1996.
19. Kalmus H., Trotter W. R. // Ann. Hum. Gen. Lond. — 1962. — Vol. 26. — P. 145—149.
20. McBurney D. H. // Handbook of Perception: Testing and Smelling / Eds E. C. Carterette, M. P. Friedman. — New York, 1978. — Vol. 6.
21. Olson G. M., Boehnke M., Nieswanager K. et al. // Genet. Epidemiol. — 1989. — Vol. 6. — P. 423—434.
22. The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text / Eds S. C. Werner, S. H. Ingbar. — 4-th Ed. — New York, 1978.

Поступила 02.08.07

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.441-008.61-053.1-036.1

В. А. Петеркова, О. В. Васюкова, А. Н. Тюльбаков

НЕИММУННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ АКТИВИРУЮЩЕЙ МУТАЦИЕЙ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА (ПЕРВОЕ ОПИСАНИЕ В РОССИИ)

ФГУ Эндокринологический научный центр (директор — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) Росмедтехнологий, Москва

На долю болезни Грейвса приходится до 95% всех случаев тиреотоксикоза у детей [12]. К редким причинам гипертиреоза у детей относят ТТГ-секретирующие аденомы гипофиза (тиреотропиномы), токсические аденомы щитовидной железы (ЩЖ), ХГЧ-секретирующие опухоли, синдром Мак-Кьюна—Олбрайта [5, 13, 27, 30], а также врожденный тиреотоксикоз.

Тиреотоксикоз новорожденных, наблюдаемый менее чем у 1% беременных женщин с болезнью Грейвса, обусловлен трансплацентарным переносом стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ). Клиническая картина проявляется в первые дни жизни ребенка, носит транзиторный характер и, как правило, заканчивается полным выздоровлением по мере исчезновения из кровотока новорожденного материнских антител к рТТГ.

Однако, кроме "классического" аутоиммунного тиреотоксикоза, к настоящему времени описаны случаи врожденного [6, 15, 25] и семейного [2, 3, 8,

10, 24, 28] неаутоиммунного тиреотоксикоза (СНТ), которые обусловлены наследуемыми активирующими мутациями гена, кодирующего рТТГ — TSHR.

Представляем собственное наблюдение.

Пациент Б., 7 лет, госпитализирован в Институт детской эндокринологии Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) с жалобами на увеличение ЩЖ, быструю утомляемость, раздражительность, сердцебиение, потливость, деформацию грудной клетки.

Из анамнеза: мальчик от первой беременности, протекавшей с угрозой невынашивания, гестозом; первых преждевременных родов на сроке 36 нед, сопровождавшихся отслойкой плаценты. Масса при рождении 3160 г, длина тела 51 см, отмечались небольшие размеры родничков. Раннее физическое развитие с задержкой, наблюдался невропатологом по поводу гидроцефалии. Перенесенные заболевания: частые ОРВИ, краснуха, скарлатина, водянка левого яичка — хирургическое лечение (в 3 года), аденоидотомия (в 4 года), пневмония (в 4 года), ветряная оспа (в 6 лет). С первого года жизни отмечается воронкообразная деформация грудной клетки, прогрессирующая с возрастом. Наследственный анамнез по эндокринопатиям не отягощен.

В роддоме на 5-й день жизни (по данным скрининга на врожденный гипотиреоз) уровень ТТГ 0,06 мМЕ/л (норма 0,3—3,8),

Уровни тиреоидных гормонов, объем ЩЖ и проводимая терапия до момента поступления в ЭНЦ

Показатель	Возраст, годы							
	2,0	3,2	3,8	4,8	5,0	5,5	6,0	6,4
ТТГ, мМЕ/л	0,11 (0,23—3,4)	0,02	0,30	0,02	0,97	0,02	0,2	0,6
T ₄ , пмоль/л	394,9 (54—156)	34,63 (10—25)	19,22	54,4	30,5	45,8	8,5	9,2 (9—20)
T ₃ , пмоль/л	14,0 (1,0—2,8)	1,6	—	11,8 (2,5—6,6)	—	—	—	6,0 (2,5—5,5)
Объем ЩЖ, мл	8,1	—	10,0	—	13,8	13,8	—	16,3
Тиамазол, мг/сут	10	10	5	10	10	15	10	15
L-тироксин	—	—	—	—	—	—	—	12,5

T₄ — общий 155,8 пмоль/л (норма 54—156), T₃ общий 3,5 пмоль/л (норма 1,0—2,8), лечения не получал. В 10 мес выявлены ультразвуковые признаки зоба (объем железы 4 мл), уровень ТТГ — 0,527 мМЕ/л, эндокринологом по месту жительства назначен йодомарин 50 мкг в день, который пациент принимал в течение 1 года. В возрасте 2 лет — экзофтальм, тахикардия, эмоциональная лабильность, ТТГ 0,11 (0,23—3,4) мМЕ/л, T₄ общий 394,9 (54—156) пмоль/л, T₃ общий 14,0 (1,0—2,8) пмоль/л, антитела к тиреопероксидазе (ТПО) 27,9 (0,0—30,0) Ед/мл, объем ЩЖ 8,1 мл, установлен диагноз диффузного токсического зоба, назначена тиреостатическая терапия тиамазолом в дозе 10 мг/сут; с 5,5 года — 15 мг/сут, при попытке снижения дозы до 10 мг/сут — рецидив тиреотоксикоза (см. таблицу).

Впервые обследован в Институте детской эндокринологии ЭНЦ в июле 2006 г. (6,4 года): на фоне терапии тиамазолом (тирозол) в дозе 10 мг/сут отмечалось состояние T₃-токсикоза при нормальных значениях св. T₄, ТТГ и антител к рецептору ТТГ (1,28 Ед/л при норме 0—1,5 Ед/л), объем ЩЖ составлял 16,3 мл с признаками диффузного токсического зоба. Для коррекции гормональных нарушений доза тирозола была увеличена до 15 мг/сут, к терапии добавлен L-тироксин 12,5 мкг/сут. При обследовании по месту жительства в августе 2006 г.: ТТГ 0,5 мЕд/л, св. T₄ 8,5 пмоль/л, доза L-тироксина увеличена до 25 мкг/сут.

Повторно обследован в ЭНЦ в ноябре 2006 г. (тирозол 15 мг, L-тироксин 25 мкг/сут): св. T₃ 5,4 (2,5—5,5) пмоль/л, ТТГ 0,5 (0,25—3,5) мЕд/л, антитела к рецептору ТТГ — 1,0 (0—1,5) Ед/л, УЗИ ЩЖ: объем 27,8 мл, структура диффузно неоднородная, пониженной эхогенности, узлов нет; при цветном доплеровском картировании усиленная васкуляризация. Биохимический, клинический анализы крови — без особенностей.

При объективном осмотре: рост 132,1 см (SDS +2,27), масса тела 22 кг, индекс массы тела (ИМТ) 12,6, SDS ИМТ -2,86 [4].

Телосложение астеническое (высокий рост, пониженное питание). Выражена воронкообразная деформация грудной клетки, арахнодактилия, готическое небо, узкое лицо, крыло-видные лопатки, сколиоз. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, теплые, умеренно влажные. Подкожная жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. Видимые слизистые чистые, розовые, влажные. Экзофтальм. Периферические лимфоузлы интактны. Сердечные тоны громкие, ритмичные. Пульс 76—80 в 1 мин, АД 80/60 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Носовое дыхание свободное. Язык розовый, влажный, зев спокойный, отмечается гипертрофия миндалин. Живот безболезненный при поверхностной и глубокой пальпации во всех отделах. Печень у края реберной дуги, край печени ровный, эластичный, безболезненный. Стул оформленный, 1 раз в сутки. Дизурии нет, мочеиспускание свободное. Симптом поколачивания отрицательный. Половые органы сформированы по мужскому типу. Половое развитие: Таннер I, тестикулы в мошонке 1/1 мл. ЩЖ увеличена до II степени (по ВОЗ); пальпаторно: мягкоэластической консистенции, безболезненна. Клинически — эутиреоидное состояние. Надпочечники — нарушения функции нет.

Клинический диагноз: диффузный токсический зоб II степени (по ВОЗ). Тиреотоксикоз средней тяжести, стадия медикаментозной компенсации.

Учитывая ранний дебют заболевания, низкий титр антител к рТТГ, быстро прогрессирующее увеличение объема ЩЖ на фоне постоянной тиреостатической терапии в течение 4 лет с формированием зоба II степени (по ВОЗ), был заподозрен неиммунный тиреотоксикоз. Проведено молекулярно-генетическое исследование гена TSHR.

Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) амплифицировали экзон 10 гена TSHR. После электрофореза в 1% агарозном геле продукт ПЦР выделяли и очищали с использованием набора MinElute PCR Purification Kit (Qiagen), а затем секвенировали на автоматическом секвенаторе ABI PRISM Model 3100 (Applied Biosystems, США). Секвенирование ДНК проводили в Межинститутском центре коллективного пользования "ГЕНОМ" Института молекулярной биологии РАН (<http://www.genome-centre.narod.ru/>), организованном при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 00-04-55000). При проведении ПЦР и последующем секвенировании использовали следующие олигонуклеотиды:

TSHR_E10F: 5'-CTGTTGCCCTTGCAGAATCCTTG-3' и
TSHR_E10R: 5'-CAAGAGTGAGGGCAGCTATGTG-3'.

Для обозначений мутаций были использованы рекомендации Human Genome Variation Society (<http://www.hgvs.org/mut-nomen>).

Секвенирование экзона 10 гена TSHR выявило гетерозиготную замену 1887G > T, что приводило к замене кодона лейцина (TTG) на кодон фенилаланина (TTG) в положении 629 (L629F) (см. рисунок на вклейке).

Пациенту проведено оперативное лечение — тотальная тиреоидэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений, назначена заместительная терапия L-тироксином в дозе 25 мкг/сут. При динамическом наблюдении через 6 мес состояние и самочувствие пациента удовлетворительные, клинические и лабораторно — эутиреоидное состояние.

Связь неиммунного тиреотоксикоза с гетерозиготной мутацией L629F была продемонстрирована в публикациях ранее. Первоначально данная аминокислотная замена была описана в числе других соматических мутаций, выявленных при анализе образцов ДНК из токсических аденом ЩЖ [22]. Несколькими позже D. Fuhrer и соавт. [9] сообщили об обнаружении герменативной мутации L629F у 10-летнего мальчика и его 31-летней матери с наследственным неаутоиммунным гипертиреозом. Анализ клинических признаков заболевания позволили предположить, что симптомы гипертиреоза и зоб у ребенка имели место уже при рождении, а у матери проявились в периоде раннего детства [9]. In vitro лиганд-независимая цАМП-продуцирующая активность клеток, экспрессирующих рецептор ТТГ с мутацией L629F, была приблизительно в 4 раза выше, чем в клетках с рецептором ТТГ дикого типа [9].

В соответствии с моделью пространственной структуры рецептора ТТГ, лейцин в позиции 629 располагается на стыке III внутриклеточной петли и VI трансмембранного домена. Данная область является одним из типичных мест локализации конституционально активирующих мутаций, определяемых в сцепленных с G-белком рецепторах. Несколькими таких мутаций, локализованных в непо-

средственной близости от позиции 629, были также выявлены у пациентов с неаутоиммунным гипертиреозом: A623V [25], F631L [5], T632I [16].

Рецептор ТТГ представляет собой гликопротеин, экспрессирующийся на клеточной мембране тиреоцита и принадлежащий к семейству G-белоксвязанных трансмембранных рецепторов. Ген рецептора ТТГ (TSHR) расположен на длинном плече 14 хромосомы (14q31) и содержит 10 экзонов [19—21, 23]. Экзоны 1—9 кодируют эктодомен рецептора, а экзон 10 кодирует трансмембранный и цитоплазматический домены. Эктодомен рецептора ТТГ на 35—40% гомологичен с рецептором лютеинизирующего/хорионического гормона (рЛГ/ХГ) и рецептором фолликулостимулирующего гормона (рФСГ). Отличие рТТГ от рЛГ/ХГ состоит в двух уникальных последовательностях из 8 аминокислот (с 38 по 45) и 50 аминокислот (с 317 по 366) в эктодоме [14]. Гликозилированный эктодомен, А-субъединица, соединяется с трансмембранной В-субъединицей за счет дисульфидных связей. Связывание ТТГ с рецептором стимулирует продукцию цАМФ через активацию аденилатциклазы, а при высокой концентрации ТТГ наблюдается также повышение активности фосфолипазы С через инозитол-фосфатный путь [7].

Клинический полиморфизм патологии рТТГ зависит от характера мутации. Инактивирующие наследуемые мутации являются причиной врожденной резистентности к ТТГ. Соматические активирующие мутации гена TSHR обнаруживаются в автономных токсических аденомах, в многоузловом токсическом зобе, в высококодифференцированном раке ЩЖ. Наследуемые активирующие мутации гена TSHR могут обуславливать развитие спорадического и СНТ [31].

Как правило, активирующие мутации рТТГ, связанные с развитием врожденного и семейного неаутоиммунного тиреотоксикоза, затрагивают трансмембранные домены или внутриклеточную петлю рецептора (домены 1, 2, 3, 5, 6, 7) [1—3, 6]. Тем не менее у ребенка с тяжелым врожденным тиреотоксикозом была обнаружена мутация в терминальном внеклеточном домене рТТГ (S281N) [11]. Функциональные исследования показали, что найденные мутации приводят к стойкой активации рТТГ [6, 9, 11, 15, 25], что сопровождается гиперплазией тиреоцитов и повышением синтеза тиреоидных гормонов.

Длительное время считалось, что мутации, выявляемые у пациентов с врожденным тиреотоксикозом, отсутствуют у других членов семей [6, 15] и не встречаются при СНТ. Однако к настоящему времени показано, что наличие одной и той же мутации может наблюдаться у членов одной семьи с дебютом заболевания у одних — с первых дней жизни, у других — в подростковый период [9, 25].

Впервые СНТ был описан J. Thomas и соавт. в 1982 г. во Франции [26]. Авторы предположили, что его развитие связано с внутренней активацией рТТГ, что было подтверждено после клонирования рТТГ в 1989 г.

В 2004 г. были опубликованы данные национального исследования этиологии тиреотоксикоза у 121 подростка в Дании, согласно которым из 25

детей с исходно низким уровнем антител к рТТГ и ТПО мутация гена TSHR была обнаружена только у 1 пациента [17]. Вместе с тем высказано предположение, что СНТ может составлять от 2 до 5% всех случаев тиреотоксикоза на фоне диффузного зоба [18].

Заболевание наследуется аутосомно-доминантно, встречается с одинаковой частотой у лиц мужского и женского пола, преимущественно дебютируя в детском и подростковом возрасте. При этом некоторые пациенты могут иметь сниженный уровень ТТГ в течение нескольких лет до появления зоба и клинически выраженного тиреотоксикоза [18].

У всех лиц с мутациями рТТГ в случае СНТ структура и размеры ЩЖ меняются с течением болезни. При этом если для лиц молодого возраста характерны нормальные или слегка увеличенные размеры ЩЖ, то у старших пациентов она симметрично увеличена, и над долями может выслушиваться типичный сосудистый шум. В исходе диффузно увеличенная ЩЖ может перерождаться в многоузловую зоб [18].

При СНТ могут наблюдаться классические глазные симптомы тиреотоксикоза (экзофтальм, ретракция верхнего века, широкая глазная щель), однако отсутствует поражение ретробульбарной клетчатки, характерное для офтальмопатии Грейвса [6]. Лабораторные исследования выявляют высокий уровень общих и свободных тиреоидных гормонов и низкий уровень ТТГ. Как правило, антитела к рТТГ не определяются, как и антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, хотя в некоторых работах уровень антител был определяемым у пациентов с доказанной активирующей мутацией гена TSHR [3, 10].

К клиническим особенностям описанных врожденных форм следует отнести преждевременные роды (32—36 нед), малые рост и массу при рождении [29], наличие у новорожденного стойкой тахикардии и зоба, малые размеры родничков при рождении, наличие краниосиностозов, что в ряде случаев сопровождается развитием гидроцефалии; высокорослость с дефицитом массы тела, низкую эффективность консервативной терапии тиреотоксикоза — быстро прогрессирующее увеличение объема ЩЖ, несмотря на применение больших доз тиреостатической терапии в комбинации с левотиroxинном [6, 9, 15, 25].

Своевременная диагностика неиммунного тиреотоксикоза важна для выбора правильного лечения таких пациентов. Заболевание может быть заподозрено в случае клинического тиреотоксикоза без аутоиммунных проявлений (претибиальная микседема, эндокринная офтальмопатия, лимфоцитарная инфильтрация ткани ЩЖ), отсутствия или низкого титра антител к рТТГ у лиц с семейным анамнезом, отягощенным по тиреотоксикозу. Как и при болезни Грейвса, с помощью тиреостатической терапии можно контролировать заболевание, однако, вследствие такой функциональной автономии, обусловленной мутацией гена TSHR, стойкая ремиссия не достижима. Также в случае субтотальной тиреоидэктомии состояние эутиреоза, наблюдаемое после операции, имеет временный характер, сопровождается продолженным ростом железы и клиническим рецидивом тиреотоксикоза [3, 18].

Таким образом, радикальным методом лечения неиммунного тиреотоксикоза является тотальное удаление ЩЖ — тиреоидэктомия или применение радиойодтерапии. Учитывая отсутствие данных о возможности применения радиойодтерапии у новорожденных и детей первых лет жизни, в качестве радикального метода лечения рассматривается тиреоидэктомия.

В семьях с доказанным неиммунным тиреотоксикозом для остальных членов семьи рекомендуем динамический контроль с обязательным определением уровня ТТГ сыворотки для раннего выявления тиреотоксикоза.

Таким образом, неиммунный гипертиреоз может быть заподозрен при клиническом проявлении тиреотоксикоза на фоне отсутствия или низкого титра антител к рТТГ, у лиц с положительным семейным анамнезом по тиреотоксикозу, при низкой эффективности консервативной терапии. Радикальным методом лечения неиммунного тиреотоксикоза является тотальное удаление ЩЖ. Молекулярно-генетическое исследование гена TSHR позволяет своевременно диагностировать и правильно лечить заболевание, предупреждать развитие осложнений тиреотоксикоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alberti L., Proverbio M. C., Costagliola S. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 145. — P. 249–254.
2. Arturi F., Chiefari E., Tumino S. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2002. — Vol. 25, N 8. — P. 696–701.
3. Biebertmann H., Schoneberg T., Hess C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 4429.
4. Cole T. J., Bellizzi M. C., Flegal K. M., Dietz W. H. // Br. Med. J. — 2000. — Vol. 320. — P. 1240–1243.
5. Dallas J. S., Foley T. P. Jr. // Pediatric Endocrinology / Ed. F. Lifshitz. — Miami, 2007. — Vol. 2.
6. De Roux N., Polak M., Couet J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 2023–2026.
7. Dumont J. E., Lamy F., Roger P. et al. // Physiol. Rev. — 1992. — Vol. 72. — P. 667–697.
8. Duprez L., Parma J., Van Sande J. et al. // Nat. Genet. — 1994. — Vol. 7. — P. 396–401.

9. Fuhrer D., Wonerow P., Willgerodt H., Paschke R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 4234.
10. Fuhrer D., Warner J., Sequeira M. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10. — P. 1035.
11. Gruters A., Schoneberg T., Biebertmann H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1431–1436.
12. Hayles A. B., Zimmerman D. // Werner's the Thyroid / Eds S. H. Ingbar et al. — 5-th Ed. — Philadelphia, 1986. — P. 1412–1428.
13. Hershman J. M. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9. — P. 653.
14. Kohn L., Shimura H., Shimura Y. et al. // Vit. Horm. — 1995. — Vol. 50. — P. 287–384.
15. Kopp P., van Sande J., Parma J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332. — P. 150–154.
16. Kopp P., Jameson J. L., Roe T. F. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7, N 5. — P. 765–770.
17. Lavard L., Jacobse J. J., Perrild H. et al. // Acta Paediatr. — 2004. — Vol. 93. — P. 1192.
18. Leclere J., Bene M. C., Aubert V. et al. // Horm. Res. — 1997. — Vol. 47. — P. 158.
19. Libert F., Lefort A., Gerard C. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1989. — Vol. 165. — P. 1250–1255.
20. Misrahi M., Loosfelt H., Atger M. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1990. — Vol. 166. — P. 394–403.
21. Nagayama Y., Kaufman K. D., Seto P., Rapoport B. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1989. — Vol. 165. — P. 1184–1190.
22. Parma J., Duprez L., Van Sande J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2695–2701.
23. Parmentier M., Libert F., Maenhaut C. et al. // Science. — 1989. — Vol. 246. — P. 1620–1622.
24. Pohlenz J., Pfarr N., Kruger S., Hesse V. // Acta Paediatr. — 2006. — Vol. 95, N 12. — P. 1685–1687.
25. Schwab K. O., Sohlmann P., Gerlich M. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 104. — P. 124–128.
26. Thomas J. S., Leclere J., Hartemann P. et al. // Acta Endocrinol. — 1982. — Vol. 100, N 4. — P. 512–518.
27. Tomer Y., Huber G. K., Davies T. F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 74. — P. 1477.
28. Tonacchera M., Van Sande J., Cetani F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 547–554.
29. Vaidya B., Campbell V., Tripp J. H. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2004. — Vol. 60. — P. 711.
30. Van Vliet G., Polak M. // Pediatric Endocrinology / Ed. F. Lifshitz. — Miami, 2007. — Vol. 2.
31. Калемиро Д., Перзани Л., Бэк-Пэкокс П. // Материалы 3-го Международного конгресса по заболеваниям щитовидной железы. — 2005.

Поступила 10.11.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.64-007.17+616.611-002.2]-036.1-07:577.21

Е. О. Новикова¹, П. М. Рубцов², П. С. Сverdлова², А. Н. Тюльпаков¹

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ СИНДРОМА ФРЕЙЗЕРА — ЛОЖНОГО МУЖСКОГО ГЕРМАФРОДИТИЗМА И ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА (ПЕРВОЕ ОПИСАНИЕ В РОССИИ)

¹ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, ²Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва

Половая дифференцировка организма — процесс становления внутренних и наружных половых органов — включает серию следующих друг за другом процессов, начинающихся с момента оплодотворения яйцеклетки и продолжающихся не только в период эмбрионального развития, но и в постнатальный период.

Эти процессы находятся под контролем каскада генов, экспрессирующихся в строго очерченные

временные рамки и ответственных за определенные этапы формирования пола.

Ключевым моментом половой дифференцировки при мужском генетическом поле является закладка яичка. На Y-хромосоме (локус Yp11.3) находится ген SRY, кодирующий "детерминирующий яичко фактор" (testis-determining factor), в отсутствие которого закладка мужской гонады не происходит. Помимо SRY, в закладке и дифференциров-

ке яичка участвуют и другие гены, среди которых наиболее хорошо изучены расположенный на X-хромосоме ген *NROB1* (*DAX-1*), а также аутомные гены *NR5A1* (*SF-1*), *WT1* и *SOX9*.

Ген опухоли Вильмса (*WT1*) кодирует транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в закладке и дифференцировке почек и гонад. Мутации гена *WT1* выявлены у пациентов с комплексом WAGR (опухоль Вильмса, аниридия, мочеполовая патология, умственная отсталость), синдромом Денниса-Драша (ранняя почечная недостаточность, диффузный мезангиальный склероз, разная степень дисгенезии гонад, высокий риск опухоли Вильмса) и синдромом Фрейзера (*Frasier syndrome*). Последний характеризуется полностью женским фенотипом при кариотипе 46XY, очаговым сегментарным гломерулосклерозом с развитием почечной недостаточности во 2-й декаде жизни, гонадами в виде тяжелей и высоким риском развития гонадобластомы. Типичным для синдрома Фрейзера является также наличие гетерозиготной точечной мутации, изменяющей донорный сайт сплайсинга интрона 9 гена *WT1*.

На данный момент в отечественной эндокринологической литературе не существует описаний синдрома Фрейзера. Мы приводим случай характерных клинических проявлений синдрома у пациентки, у которой диагноз был подтвержден выявлением мутации в гене *WT1*.

Описание клинического случая.

Пациентка В. С., 17 лет 7 мес, родилась от первой нормально протекавшей беременности, физиологических срочных родов. Ребенок был зарегистрирован в женском поле, масса тела при рождении 3600 г, длина 54 см. При диспансеризации в возрасте 2 лет общий анализ мочи выявил протеинурию. С этого возраста постоянно наблюдается у нефролога. При обследовании в нефрологическом отделении по месту жительства в 14 лет установлен диагноз: интерстициальный нефрит, нефроптоз I степени, пиелозктазия слева. По результатам нефробиопсии у девочки был выявлен мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит и назначено лечение глюкокортикоидными препаратами (преднизолон 60 мг/сут) и циклоспорином (200 мг/сут), на фоне которого, однако, сохранялась протеинурия.

В 14 лет пациентка впервые обратилась к эндокринологу с жалобами на задержку полового развития. При обследовании отмечены клинико-лабораторные признаки гипергонадотропного гипогонадизма (ЛГ — 24,9 Ед/л, ФСГ > 100 Ед/л) и установлен кариотип 46XY.

Впервые обследована в эндокринологическом научном центре (ЭНЦ) в возрасте 16 лет 2 мес. На тот момент рост пациентки составлял 171 см (SDS 1,47), масса тела — 52,8 кг (ИМТ 18,1 кг/м²), пубертатное развитие соответствовало стадии I по Таннеру [16]. При гормональном обследовании также было выявлено повышение уровней гонадотропинов крови (ЛГ — 83 Ед/л, норма 2,6—12,1 Ед/л; ФСГ — 147 Ед/л, норма 2—11,6 Ед/л); уровень тестостерона составлял 0,6 нмоль/л (норма 0,3—2,3 нмоль/л), эстрадиола — 56 пмоль/л (норма 50—620 пмоль/л), св.Т₄ — 12,9 пмоль/л (норма 8,5—20 пмоль/л) и ТТГ — 0,5 мЕД/л (норма 0,25—3,5 мЕД/л).

На основании наличия ложного мужского гермафродитизма в сочетании с нефропатией был заподозрен синдром Фрейзера. Для подтверждения диагноза было проведено молекулярно-генетическое исследование. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием стандартных методов. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) амплифицировали фрагмент гена *WT1*, включающий экзоны 8 и 9 с примыкающими участками интронов. После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР выделяли и очищали с использованием набора MinElute PCR Purification Kit (Qiagen), а затем секвенировали на автоматическом секвенаторе ABI PRISM Model 3100 ("Applied Biosystems", США). Секвенирование ДНК проводили в Межинститутском центре коллективного

пользования "ГЕНОМ" Института молекулярной биологии РАН, организованном при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 00-04-55000). При проведении ПЦР и последующем секвенировании использовали следующие олигонуклеотиды: *WT1_E8F* — 5'-GCTCCAGCGA-AGTGCCTTAG-3' и *WT1_E9R* — 5'-GCCACGCACTATTCCT-TCTC-3' (см. рисунок на вклейке).

Диагноз был подтвержден молекулярно-генетически: найдена гетерозиготная замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции +5 донорного сайта сплайсинга интрона 9 гена *WT1* (IVS9 +5G > A) (см. рисунок на вклейке). У родителей данный участок гена *WT1* изменен не был, что позволяет предположить, что мутация возникла *de novo*.

Учитывая неэффективность лечения нефротического синдрома при данном заболевании препаратами глюкокортикоидного ряда и циклоспорином, ранее назначенная терапия была отменена. В связи с высоким риском развития гонадобластом у пациентов с синдромом Фрейзера была произведена лапароскопия (выявлены рудиментарная матка и гонады в виде стреков) и двусторонняя гонадэктомия. При гистологическом исследовании в гонадах выявлены клетки Лейдига. Больной была начата заместительная терапия эстрогенами (эстрофем 1 мг/сут).

В возрасте 17 лет 8 мес обследована в ЭНЦ повторно. На тот момент получала заместительную терапию фемостоном 2/10. Рост пациентки составлял 181,3 см (SDS 3,2), длина верхнего сегмента тела — 93 см (SDS 1,7), нижнего — 88,3 см (SDS 3,5), масса тела 54 кг (ИМТ 16,7 кг/м², SDS ИМТ — 2,5). Половое развитие по Таннеру соответствовало стадии ВЗРЗ; менструации с 17 лет, нерегулярные болезненные. Костный возраст составлял 13,9 года (метод TW20). По результатам гормонального анализа сохранялось повышение гонадотропинов крови (ЛГ — 25,5 Ед/л, норма 2,6—12,1 Ед/л; ФСГ — 81,6 Ед/л, норма 2—11,6 Ед/л), которое, однако, было менее выражено по сравнению с данными предыдущего обследования. Уровень тестостерона составлял 0,6 нмоль/л (норма 0,3—2,3 нмоль/л), эстрадиола — 716 пмоль/л (норма 50—620 пмоль/л).

Проведена денситометрия поясничного отдела позвоночника, при которой снижения плотности костной ткани обнаружено не было. При ультразвуковом исследовании почек выявлены нарушения кортико-медуллярной дифференциации и признаки диффузных склеротических изменений в ткани почек.

Проба Реберга не выявила изменений почечной функции: креатинин крови 76 (норма 62—106) мкмоль/л, креатинин мочи 9157 (3450—22 900) ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации 109 мл в 1 мин (80—120), реабсорбция 98% (96—99), мочевины крови 7,2 ммоль/л (1,7—8,3).

В 1964 г. S. Frasier и соавт. [6] описали случай полной дисгенезии гонад в сочетании с гонадобластомой у двух однойцевых близнецов. В последующем симптомокомплекс, включающий дисгенезию гонад при наборе хромосом 46XY, прогрессирующую гломерулопатию, гонадобластому или высокий риск ее развития, был назван синдромом Фрейзера [2].

В большинстве случаев, как и у нашей обследуемой, заболевание диагностируется только в подростковом возрасте, когда пациенты обращаются с жалобами на отсутствие признаков полового развития и в ходе обследования определяются мужской кариотип, гипоплазированная матка, отсутствие визуализируемых гонад, а при гормональном анализе — характерное для дисгенезии гонад повышение уровня гонадотропинов с преобладанием ФСГ. Почечный компонент синдрома выявляется гораздо раньше (протеинурия при рутинном обследовании), но обычно не связывается с синдромом Фрейзера. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности при данном заболевании обычно наступает во 2-й декаде жизни. В случае удачного подбора донора пересадка почки при синдроме Фрейзера дает, как правило, хороший результат, так как возобновление патологического процесса в трансплантате обычно не наблюдается

[15]. У нашей пациентки при обследовании в возрасте 17 лет 8 мес функция почек оставалась сохранной. Риск развития опухоли гонад у больных с синдромом Фрейзера составляет примерно 44%. Большинство из них — гонадобластомы (37%), однако также описаны дисгерминомы и тестостерон-секретирующие аденомы [2, 5]. В связи с высоким риском развития опухоли при данном заболевании у нашей пациентки в 16-летнем возрасте удалены стрекки, в которых при гистологическом исследовании обнаружены клетки Лейдига.

Наличие прогрессирующей почечной патологии и высокий риск развития опухолей гонад диктуют необходимость ранней диагностики заболевания, чему, безусловно, должно способствовать внедрение в клиническую практику молекулярного анализа гена *WT1*.

Ген *WT1* был открыт в 1990 г. как ген-супрессор опухоли Вильмса [3, 7]. Ген *WT1* картирован на хромосоме 11p13 и состоит из 10 экзонов. Экзоны 1—6 кодируют пролин/глутамин-богатый трансактивационный домен, а экзоны 7—10 — дНК-связывающий домен, содержащий 4 мотива так называемых цинковых пальцев. В результате альтернативного сплайсинга в двух участках гена образуются 4 варианта мРНК. Сплайсинг в первом участке приводит к включению или исключению 17 аминокислотных остатков, кодируемых экзоном 5. Другой участок альтернативного сплайсинга находится в 3'-конце экзона 9, при сплайсинге происходит включение или исключение трех аминокислотных остатков — лизина, треонина и серина (KTS) — между 3-м и 4-м цинковым пальцем с образованием так называемой +KTS или -KTS-изоформы [8]. Альтернативные KTS-варианты белка *WT1* обнаружены у всех позвоночных и сохраняются в ходе эволюции, что подчеркивает функциональную важность такой организации гена [10]. Изоформы, содержащие и не содержащие трипептид KTS, имеют разное сродство к ДНК, что, вероятно, и определяет различия в их регуляторной функции [19].

Молекулярная основа синдрома Фрейзера установлена в 1997 г. S. Barbaux и соавт. [1], выявившими у нескольких больных с данной патологией мутации в гене *WT1*. Большинство мутаций, обнаруженных в гене *WT1* у пациентов с синдромом Фрейзера, затрагивают донорный сайт сплайсинга интрона 9. Всего известно 5 таких мутаций (IVS9 +2T > C, IVS9 +4C > T, IVS9 +5G > A, IVS9 +5G > T и IVS9 +6T > A), среди них чаще встречаются IVS9 +4C > T (52% случаев) и IVS9 +5G > A (26% случаев). Показано, что все эти мутации приводят к нарушению соотношения сплайсируемых +KTS и -KTS-изоформ, уменьшая его с нормального 2:1 до 1:2 [1, 11, 13]. Гетерозиготная мутация IVS9 +5G > A была найдена и у нашей пациентки. Следует отметить, что нарушение сплайсинга, по-видимому, не единственный механизм нарушения функции белка *WT1* при синдроме Фрейзера. Японскими авторами описаны две мутации, R390X и F392L, которые не нарушают баланс +KTS/-KTS-изоформ [12].

Ген *WT1* кодирует дНК-связывающий белок, функционирующий в зависимости от взаимодействия с разными клеточными и хромосомными эле-

ментами как активатор или как репрессор транскрипции. Помимо функции супрессора опухолей, этот белок выполняет важную роль в эмбрио- и фетогенезе. В период внутриутробного развития *WT1* экспрессируется у позвоночных в клетках-предшественниках почечных клубочков, а также в ткани генитального гребня, фетальной гонады, селезенки и мезотелия [14]. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что в процессе дифференцировки гонады *WT1* опосредует эффект *SRY*. In vitro *WT1* активирует транскрипцию гена *SRY*, связываясь с его промотором. При трансфекции клеток конструкциями, кодирующими *WT1* с мутациями, выявленными у пациентов с синдромом Дениса—Драша, такой трансактивации не происходит [9]. Эти данные, по-видимому, могут объяснять тот факт, что дефекты *WT1* не оказывают влияния на *SRY*-независимые процессы закладки и дифференцировки гонад при кариотипе 46XX.

Таким образом, нами описан случай синдрома Фрейзера, подтвержденный анализом гена *WT1*. Данное заболевание является примером врожденной патологии, в основе которой лежат изменения плейотропного гена, в данном случае ответственного за закладку и формирование почек и гонад. Наше наблюдение подчеркивает необходимость включения детального исследования развития и функции почек в алгоритм дифференциальной диагностики при синдроме ложного мужского гермафродитизма, а также исследования кариотипа у девочек с хронической протеинурией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barbaux S., Niaudet P., Gubler M.-C. et al. // Nat. Genet. — 1997. — Vol. 17. — P. 467—470.
2. Barbosa A. S., Hadjiathanasiou C. G., Theodoridis C. et al. // Hum. Mutat. — 1999. — Vol. 13. — P. 146—153.
3. Call K. M., Glaser T., Ito C. Y. et al. // Cell. — 1990. — Vol. 60. — P. 509—520.
4. Cole T. J. // Eur. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 56, N 12. — P. 1194—1199.
5. Demmer L., Primack W., Loik V. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1999. — Vol. 10. — P. 2215.
6. Frasier S. D., Bashore R. A., Mosier H. D. et al. // J. Pediatr. — 1964. — Vol. 64. — P. 740—745.
7. Gessler M., Poustka A., Cavenee W. et al. // Nature. — 1990. — Vol. 343. — P. 774—778.
8. Haber D. A., Sohn R. L., Buckler A. J. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1991. — Vol. 88. — P. 9618—9622.
9. Hossain A., Saunders G. F. // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 16817—16823.
10. Kent J., Coriat A. M., Sharpe P. T. et al. // Oncogene. — 1995. — Vol. 11, N 9. — P. 1781—1792.
11. Klamt B., Koziell A., Poulat F. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1998. — Vol. 7. — P. 709—714.
12. Kohsaka T., Tagawa M., Takekoshi Y. et al. // Hum. Mutat. — 1999. — Vol. 14. — P. 466—470.
13. Koziel A. B., Grundy R. // Arch. Dis. Child. — 1999. — Vol. 81. — P. 365—369.
14. Pritchard-Jones K., Fleming S., Davidson D. et al. // Nature. — 1990. — Vol. 346. — P. 194—197.
15. Schumacher V., Schärer K., Wühl E. et al. // Kidney Int. — 1998. — Vol. 53. — P. 1594—1600.
16. Tanner J. M. — 2-nd Ed. — Oxford, 1962.
17. Tanner J. M., Whitehouse R. H., Marshall W. A. — New York, 1975.
18. Tanner J. M., Whitehouse R. H. // Arch. Dis. Child. — 1976. — Vol. 51. — P. 170.
19. Wang Z. Y., Qiu Q. Q., Huang J. et al. // Oncogene. — 1995. — Vol. 10. — P. 415—422.

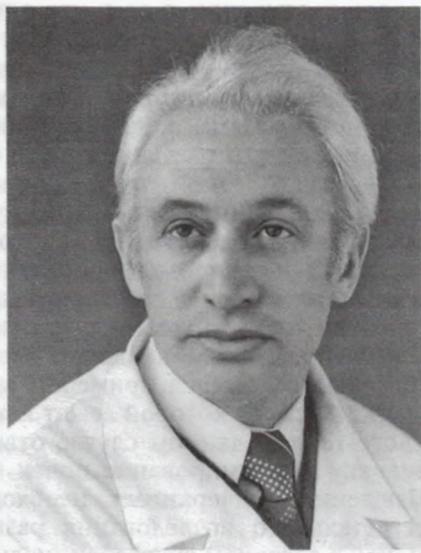
Поступила 07.06.08

◆ ЮБИЛЕИ

УДК 616.43:92 Потемкин

ВЛАДИМИР ВАСИЛЬЕВИЧ ПОТЕМКИН

(к 75-летию со дня рождения)



Исполнилось 75 лет со дня рождения и 51 год научно-педагогической и врачебной деятельности одного из ведущих специалистов-эндокринологов нашей страны, родоначальника вузовской эндокринологии, основателя и первого заведующего кафедрой эндокринологии Российского государственного медицинского университета (РГМУ), заслуженного работника высшей школы РФ, заслуженного врача РФ, профессора Владимира Васильевича Потемкина.

После окончания с золотой медалью средней школы в 1951 г. В. В. Потемкин поступил в Ленинградскую военно-медицинскую академию им. С. М. Кирова, по окончании которой работал войсковым врачом. В 1960 г. Владимир Васильевич поступил в клиническую ординатуру на кафедру эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей (в настоящее время РМАПО), по окончании которой был зачислен в аспирантуру той же кафедры. В этот период им успешно защищена кандидатская диссертация на тему "Взаимоотношения показателей углеводного и липидного обмена при сахарном диабете и их клиническое значение".

С 1965 г. педагогическая, научная и врачебная деятельность В. В. Потемкина полностью связана с Российским государственным медицинским университетом (ранее 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н. И. Пирогова). Первые в нашей стране В. В. Потемкин стал преподавать эндокринологию на кафедре внутренних болезней педиатрического факультета, которую в те годы возглавлял акад. АМН СССР П. Н. Юренев. В 1973 г. после перехода на лечебный факультет В. В. Потемкин организовал курс эндокринологии при кафедре факультетской терапии, которой в тот период заведовал акад. АМН СССР, проф. А. И. Нестеров. Вскоре курс эндокринологии обрел самостоятельность, а затем был преобразован в кафедру.

Будучи прекрасным методистом, В. В. Потемкин организовал на первых этапах становления вузовской эндокринологии центр по методике преподавания эндокринологии для профессорско-преподавательского состава нашей страны. Лекции и семинары по методике преподавания эндокринологии отличались большой содержательностью, высоким методическим уровнем и получали высокую оценку со стороны профессорско-преподавательского состава.

Заведая последовательно курсом и кафедрой в течение 35 лет, Владимир Васильевич проявил себя талантливым педагогом, ученым и прекрасным клиницистом.

В. В. Потемкин — автор первого в нашей стране учебника "Эндокринология", в котором он обобщил многолетний опыт преподавания эндокринологии в РГМУ. Написанные В. В. Потемкиным учебники по эндокринологии переведены на французский, испанский и дважды на английский языки. Вот уже 30 лет они являются настольными книгами не только для студентов медицинских вузов, курсантов институтов усовершенствования врачей и факультетов повышения квалификации, но и для врачей других специальностей.

Основная направленность научной деятельности проф. В. В. Потемкина сосредоточена на проблемах патогенеза, клиники и лечения сахарного диабета. Многолетний опыт работы В. В. Потемкина на базе городской клинической больницы скорой помощи № 68 обобщен им в монографии "Неотложные состояния в клинике эндокринных болезней" (1984 г.) и "Руководство по неотложной эндокринологии" (2008 г.). В. В. Потемкин является также автором многочисленных методических указаний, посвященных в основном вопросам неотложной эндокринологии.

Владимир Васильевич — автор более 150 научных работ. Он является соавтором "Пособия по курсу внутренних болезней для студентов медицинских вузов", им также написана большая глава "Гериатрическая эндокринология" в многотомном руководстве по гериатрии для врачей.

Большое внимание В. В. Потемкин уделяет подготовке врачебных и научных кадров. Под его руководством успешно защищен целый ряд кандидатских диссертаций, подготовлено более 140 высококвалифицированных специалистов-эндокринологов, многие из которых теперь работают не только врачами-эндокринологами, но и преподавателями вузов и научными сотрудниками.

В. В. Потемкин — принципиальный руководитель, энергичный и хороший организатор. Особенно высокие требования он предъявляет к личности преподавателя, справедливо считая, что педагог вуза обязан не только словом, но и личным примером воспитывать студентов, нести ответственность за результаты их обучения.

За большие достижения в области здравоохранения В. В. Потемкину присвоено высокое звание заслуженного врача РФ, он награжден значком "Отличнику здравоохранения". В течение многих лет В. В. Потемкин был консультантом 4-го Главного управления Минздрава СССР и Главного управления по обслуживанию дипломатического корпуса МИД России (Мединцентр).

В. В. Потемкин неоднократно избирался заместителем председателя, а также членом президиума Всероссийского научного общества эндокринологов. В настоящее время Владимир Васильевич — член правления Московской и Российской ассоциаций эндокринологов.

В. В. Потемкин — член Центральной проблемной учебно-методической комиссии по эндокринологии при Главном управлении учебных заведений РФ, экспертных комиссий по эндокринологии Минздрава РФ, редколлегий и редакционных советов ряда медицинских журналов.

Свой юбилей Владимир Васильевич встречает в расцвете творческих сил. Желаем дорогому юбиляру доброго здоровья, неиссякаемой энергии и новых творческих удач на долгие годы!

*Редколлегия журнала "Проблемы эндокринологии"
Ректорат Российского государственного
медицинского университета*

УДК 616.43:92 ЕФИМОВ

АНДРЕЙ СЕМЕНОВИЧ ЕФИМОВ

(к 80-летию со дня рождения)

10 ноября 2008 г. исполнилось 80 лет со дня рождения и 61 год трудовой деятельности академика НАН и АМН Украины, Российской АМН, заслуженного деятеля науки и техники Украины, лауреата Государственной премии Украины, доктора медицинских наук, профессора, руководителя отдела диабетологии, заместителя директора по клинике ГУ Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины Андрея Семеновича Ефимова.

Более 50 лет А. С. Ефимов отдал научной, научно-клинической, организационной и преподавательской деятельности и внес весомый вклад в развитие отечественной и мировой эндокринологии, в частности диабетологии и тиреоидологии.

А. С. Ефимов родился в с. Зиновьевка Саратовской области РФ. Научную работу начал будучи студентом Горьковского медицинского института, исследуя в эксперименте аллоксановый диабет и гипертонию. После успешного окончания института в 1952 г. был оставлен в клинической ординатуре при этом институте.

После защиты кандидатской диссертации в 1955 г., посвященной психотерапевтическим методам лечения гипертонии и коронарных аниоспазмов, А. С. Ефимов был направлен на работу главным терапевтом медико-санитарной части одной из новостроек Сибири (Красноярск-26). Там же под его руководством и с его участием проводилось эпидемиологическое исследование размеров зобной эндемии в различных регионах Сибири. Было установлено, что повышенное содержание в почве и воде фтора и кальция способствует развитию зоба вследствие йодного дефицита. Полученные результаты легли в основу метода массовой йодной профилактики, внедренного в ряде неблагоприятных в отношении развития зоба регионов Сибири.

После избрания в 1958 г. ассистентом кафедры терапии Горьковского медицинского института А. С. Ефимов проводит клинические и экспериментальные исследования нарушений нейрогормональной регуляции при развитии зобной болезни, обосновывает применение нейротропных и гормональных препаратов для лечения спорадического и эндемического зоба. Результаты исследований представлены в докторской диссертации, защищенной в 1964 г. Научными консультантами этой диссертации были профессоры В. Г. Вогралик и Б. В. Алешин.

Во время работы на кафедре терапии Горьковского медицинского института А. С. Ефимов исследовал также патогенез и лечение нарушений сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе и сахарном диабете (СД).

В 1965 г. А. С. Ефимов избран на конкурсную должность научного руководителя диабетологического отделения вновь организованного в Киеве НИИ эндокринологии и обмена веществ Минздрава УССР. С 1992 г. и до настоящего времени Андрей Семенович работает заместителем директора этого института по научной работе в клинике.

За время работы в НИИ эндокринологии и обмена веществ особенно ярко проявились незаурядные способности А. С. Ефимова как талантливой клинициста, вдумчивого ученого, энергичного организатора и администратора, пользующегося любовью и уважением младших коллег, преподавателя и воспитателя научных кадров.

Постоянная работа экспериментальных групп в составе руководимого А. С. Ефимовым отдела, а также сотрудничество с рядом институтов НАН Украины способствовали созданию надежной научно-экспериментальной основы для изучения патогенеза и разработки новых методов диагностики и лечения СД. Наиболее значимыми достижениями этих научных исследований признаны следующие: разработаны и внедрены в практику новые приборы, фармпрепараты; создана клиническая классификация СД и диабетических ангиопатий, предложены новые методы лечения. Из диагностических тестов описаны инверсия ответа ряда гормонов и метаболитов на нагрузку глюкозой у лиц с предиабетом. Создан и внедрен в практику экспресс-анализатор глюкозы "Глюкофот" с индикаторными полосками.

Изучение инсулинрецепторного взаимодействия выявило (в клинической практике и в ходе эксперимента) тормозящее действие на инсулиновые рецепторы всех основных контринсулиновых гормонов, а изучение инсулинрецепторного взаимодействия и внутриклеточных механизмов на культуре тканей позволило выделить подтипы СД 1-го типа. В патогенезе ангиопатий

впервые выяснена роль контринсулиновых гормонов, иммунных нарушений. Обоснование патогенетической роли гиперфункции полиолового пути обмена глюкозы позволило создать и внедрить в практику новый ангиопротектор "Изодинбут" для лечения ангионейропатий, катаракты, энцефалопатий. Углубленное обследование участников ликвидации аварии на ЧАЭС и детей из загрязненных радионуклидами территорий показало "диабетогенный эффект" черныбыльских факторов, позволило определить механизмы формирования у этих контингентов гиперинсулинемии и/или инсулинорезистентности тканей. Из новых методов лечения СД предложены комплекс иммунокорректоров с ингибиторами протеолиза при СД 1-го типа, трансплантация культуры β -клеток и криоконсервированной эмбриональной ткани печени, добавление к диете топинамбура, использование микроволновой резонансной терапии, лазерной терапии для лечения ангионейропатий.

Много времени и энергии А. С. Ефимов отдает учебно-педагогической деятельности. Его лекции, увлекательные по форме и доходчивые при изложении сложного материала, всегда собирают многочисленных слушателей. Следует также подчеркнуть дар А. С. Ефимова увлекать членов руководимых им коллективов научной работой, воодушевлять их на проведение непростого, а иногда и очень трудного научного поиска.

В 1985 г. А. С. Ефимов организовал кафедру эндокринологии в Киевском медицинском институте (ныне Национальный медицинский университет) им. А. А. Богомольца и до 1992 г. заведовал ею. В 1993 г. он организовал кафедру эндокринологии в Киевском институте усовершенствования врачей (ныне Национальная медицинская академия последипломной Минздрава Украины, которой заведовал (по совместительству) до 2003 г.

А. С. Ефимов является постоянным и обязательным участником всех основных отечественных и международных научных и научно-практических мероприятий по эндокринологии — съездов, конгрессов, симпозиумов, конференций.

Весомый вклад А. С. Ефимова в развитие отечественной эндокринологии отмечен Государственной премией УССР в 1982 г. за участие в создании учебника "Внутренние болезни", орденом "Знак Почета" в 1984 г., званием заслуженный деятель науки и техники Украины в 1998 г., орденом "За заслуги III степени" в 2001 г., медалями.

А. С. Ефимов был избран член-корреспондентом АМН СССР в 1984 г., академиком АМН СССР в 1988 г., академиком НАН Украины в 1992 г. и академиком АМН Украины в 1993 г.

А. С. Ефимов всегда сочетал свою творческую работу с активной общественной деятельностью. В годы СССР он был председателем Киевского городского и областных обществ эндокринологов, членом правлений Всесоюзного и Украинского обществ эндокринологов, Украинского общества терапевтов, членом Научного совета по эндокринологии АМН СССР, экспертной комиссии по эндокринологии Минздрава СССР, членом ВАК СССР, редактором БМЭ. В настоящее время он является членом Европейской диабетической федерации (с 1990 г.), вице-президентом Украинской диабетической федерации (с 2000 г.), членом редколлегии журналов "Проблемы эндокринологии", "Эндокринология" и "Endokrynologia".

Под руководством А. С. Ефимова выполнены 50 кандидатских и 15 докторских диссертаций. Он автор более свыше 600 научных работ, в том числе 28 монографий, 2 учебников, справочника, руководства, 30 патентов. Его ученики руководят клиниками, кафедрами, лабораториями.

Свой 80-летний юбилей Андрей Семенович встречает полным творческих сил, новых научных идей и замыслов. Его ученики, коллектив Института эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины, эндокринологическая общественность страны горячо поздравляют дорогого юбиляра и желают ему доброго здоровья, неисчерпаемой энергии и воплощения всех его творческих планов.

*Коллектив Института эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины
Редколлегия журнала "Проблемы эндокринологии" присоединяется к поздравлениям.*

АНАТОЛИЙ АНАТОЛЬЕВИЧ ВОЙТКЕВИЧ

(к 100-летию со дня рождения)



А. А. Войткевич и И. И. Дедов на демонстрации, посвященной 50-летию Октябрьской революции (Обнинск, 1967).

25 октября 2008 г. исполнилось 100 лет со дня рождения крупного советского эндокринолога, члена-корреспондента АМН СССР, профессора Анатолия Анатольевича Войткевича.

Я впервые увидел А. А. Войткевича на кафедре гистологии и эмбриологии Воронежского медицинского института ровно 50 лет тому назад. Это было как будто вчера! (Время, действительно, летит!) Невысокий, элегантный, спортивный, широко образованный, остроумный, строгий и лукавый, закрытый и радушный с друзьями и учениками. Это был удивительно одаренный ученый. В круг его научных интересов входили такие фундаментальные проблемы биологии и медицины, как влияние различных средовых факторов (температурных, радиационных и др.) на эмбриональное развитие таксономически различных групп животных, физиологическая и репаративная регенерация различных органов и тканей, гормональная регуляция репаративных процессов и многие другие.

Особый акцент в работах А. А. Войткевича и его учеников был сделан на изучении организации и принципов функционирования нейроэндокринной системы гипоталамус – гипофиз – периферические эндокринные железы.

Уместно кратко привести известные данные его творческого пути.

После окончания университета А. А. Войткевич стал аспирантом Института экспериментального морфогенеза. Его диссертационная работа была посвящена выяснению взаимосвязи морфологических и функциональных изменений у животных, различных по характеру постнатального развития. Позднее, работая в Институте эволюционной морфологии им. А. Н. Северцова и Физиологическом институте им. И. П. Павлова, А. А. Войткевич выполнил серию экспериментальных работ, посвященных выяснению корреляций между функциями высших отделов нервной системы и эндокринных желез в онтогенезе различных животных. Одновременно А. А. Войткевич изучил гормональную обусловленность различных форм физиологической регенерации. Эти работы в совокупности составили фактический материал докторской диссертации. В 1940 г. Анатолий Анатольевич стал заведующим кафедрой общей биологии Курского медицинского института. Затем в течение 14 лет он руководил кафедрой в Казахском медицинском институте и возглавлял эндокринологическую лабораторию Института краевой патологии АН Казахской ССР. С 1954 по 1963 г. А. А. Войткевич заведовал кафедрой гистологии и эмбриологии медицинского института и руководил лабораторией экспериментальной эндокринологии в Воронеже.

А. А. Войткевич опубликовал более 400 работ и ряд крупных монографий. Большая серия его работ посвящена изучению феномена функционального истощения эндокринных тканей. Он показал, что чрезмерная по продолжительности и силе стимуляция со стороны гипоталамо-гипофизарного комплекса приводит к состоянию функционального перенапряжения в периферических железах. Изученный А. А. Войткевичем феномен функционального истощения щитовидной железы, гипофиза и надпочечников привлек внимание не только экспериментаторов, но и эндокринологов-клиницистов.

Среди работ А. А. Войткевича значительное место занимают исследования по выяснению роли температуры и светового режима в функциональных циклах различных желез. Наряду с лабораторными наблюдениями и дикими животными, что позволило выявить синхронизацию гормональных функций в зависимости от экологических факторов. Широко известны работы А. А. Войткевича по изучению цитологических особенностей передней доли гипофиза у разных видов животных и у человека. Он показал, что локальная дифференцировка базофильных клеток определяется топографией синусоидных капилляров, идущих из туберальной доли. В конце 30-х годов А. А. Войткевич пришел к выводу о моногормональности каждого из двух основных типов секреторных клеток передней доли гипофиза.

Изучение связей эндокринных желез с нервной системой, начатое А. А. Войткевичем и его сотрудниками еще в 1937 г. в лаборатории механики развития АН СССР, продолжалось в течение всей его короткой, но творчески насыщенной жизни. Путем экстирпации различных отделов головного мозга было установлено, что только нейросекреторная область гипоталамуса имеет непосредственное отношение к регуляции тропных функций передней доли гипофиза. Опыты проводились в многочисленных вариантах, включая удаление у зародышей закладок преоптической области гипоталамуса, гипофиза и щитовидной железы. Эти опыты позволили дифференцировать значение гипоталамических влияний на тиреотропную, меланоцитстимулирующую и соматотропную функции передней доли гипофиза. Изучению функции нейросекреторных ядер гипоталамуса у различных животных, путей становления и механизма действия нейросекрета посвящены многие работы, вышедшие из лаборатории А. А. Войткевича.

В 1963 г. А. А. Войткевич получил приглашение возглавить отдел патоморфологии и лабораторию нейроэндокринологии в Институте медицинской радиологии АМН СССР. Новое эндокринологическое направление в радиационной медицине позволило более глубоко и полно изучить биологию лучевого синдрома. А. А. Войткевич предложил оригинальную схему нейроэндокринной дезинтеграции в разные периоды лучевой болезни. Исключительную ценность представляют его наблюдения о кинетике пострадиационного восстановления нейронов нейросекреторных ядер, клеток передней доли гипофиза и периферических желез.

Годы работы А. А. Войткевича в Обнинске — исключительно плодотворный период его жизни, когда впервые в мировой практике изучались острое и хроническое влияние внешних (гамма-излучения) и внутренних (стронций 90, полоний 210, йод 125, 131 и др.) источников излучения на нейроэндокринную систему (острая и хроническая лучевая болезнь) и механизмы пострадиационного восстановления гипоталамических ядер, аденогипофиза, клеток щитовидной, надпочечных и половых желез, различных тканей-мишеней. Проводились также поиски камбиальных или локальных стволовых клеток, которые рассматривались в качестве источника восстановления тканей после радиационного, травматического, комбинированного поражений.

Следует напомнить, что 50–60-е гг. XX века — это было время бурного развития фундаментальной эндокринологии: в Москве работали Н. А. Юдаев, молодые (а ныне академики) Ю. А. Панков и И. Г. Акмаев; в Ленинграде — А. Л. Полшенов, в Харькове — Б. В. Алешин, в Киеве — Б. Новиков, в Ташкенте — Я. Х. Туракулов, в Новосибирске — Е. Науменко и др.

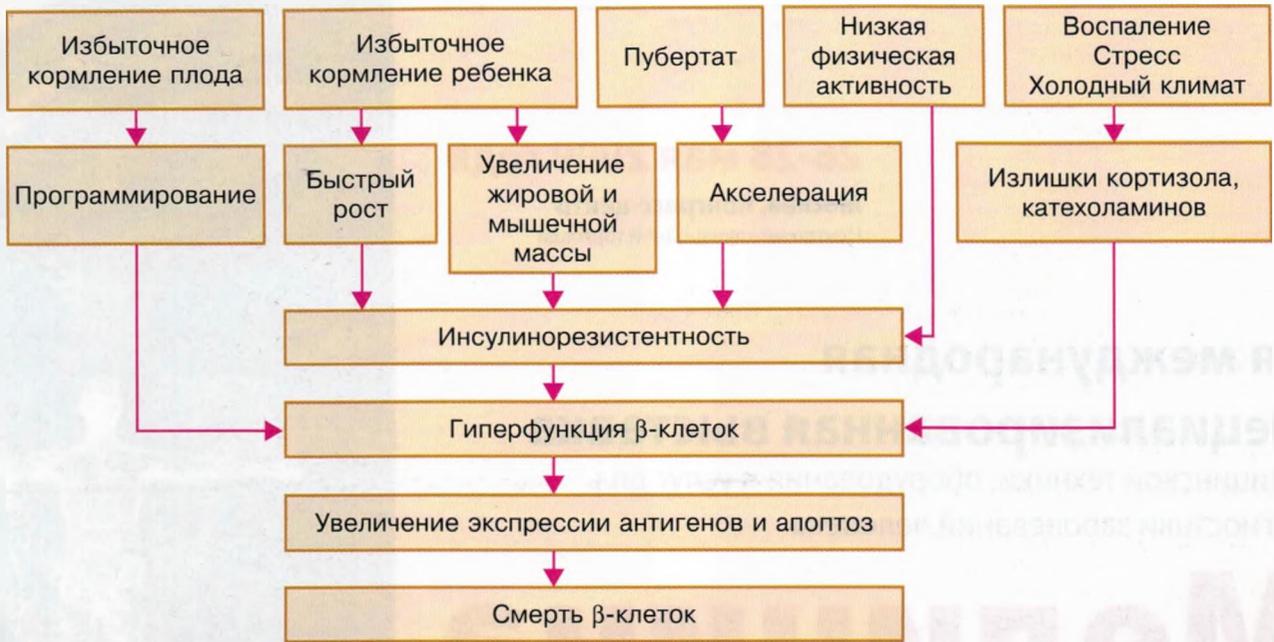
Активно развивалась клиническая эндокринология: в Москве — проф. Е. А. Васюкова, в Ленинграде — акад. В. Г. Баранов, в Киеве — акад. В. П. Коммиссаренко.

К сожалению, обнинский период для А. А. Войткевича оказался очень коротким и трагичным.

А. А. Войткевич ушел из жизни в самом расцвете своего недюжинного таланта. Это действительно был прерванный полет. Светлую память о А. А. Войткевиче хранят многочисленные друзья, ученики и коллеги в различных уголках бывшего СССР.

А. А. Войткевич был очень внимателен к друзьям и ученикам. Человек слова! Трогательно относился к своим девочкам — двум дочерям — Ирине и Корнелии, которые стали врачами. Анатолий Анатольевич любил и хорошо знал литературу, музыку, искусство и т. д. За годы общения с Анатолием Анатольевичем, его друзьями и коллегами у меня был собран уникальный материал о его пребывании на природе, различных светских раутах (таков был его стиль общения, принципы отношений с "окружением"), который я, как только появится время, обещаю обобщить и самое увлекательное, достойное памяти Учителя. — опубликовать.

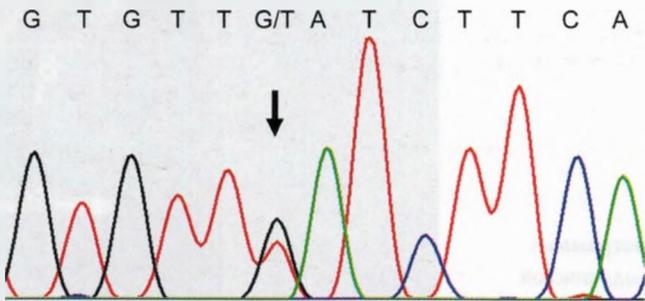
Академик РАН и РАМН И. И. Дедов



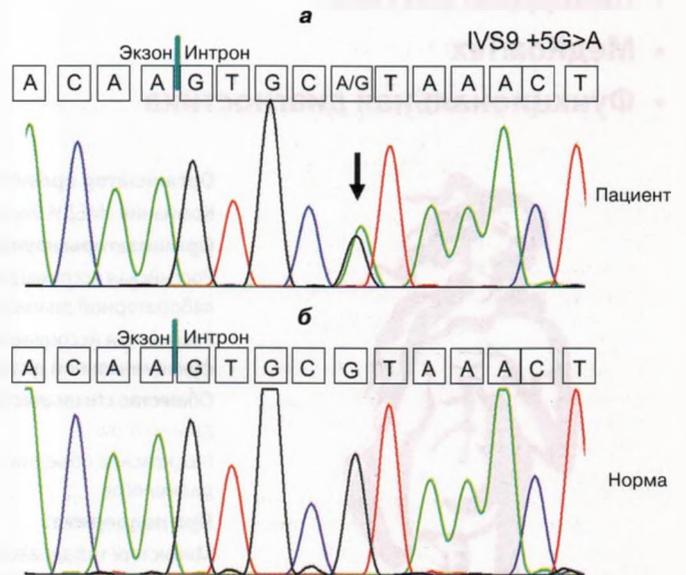
Влияние факторов окружающей среды на деструкцию β -клетки: гипотеза "сверхнагрузки".

К ст. В. А. Петерковой и соавт.

К ст. Е. О. Новиковой и соавт.



Фрагмент последовательности экзона 10 гена *TSHR* у пациента: гетерозиготная замена $G > T$, приводящая к замене кодона лейцина (TTG) на кодон фенилаланина (TTG) в положении 629 (L629F).



Фрагменты последовательности стыка экзона 9 и интрона 9 гена *WT1*: *a* — гетерозиготная замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции +5 донорного сайта сплайсинга интрона 9; *b* — нормальная последовательность. Стрелка указывает позицию мутации.