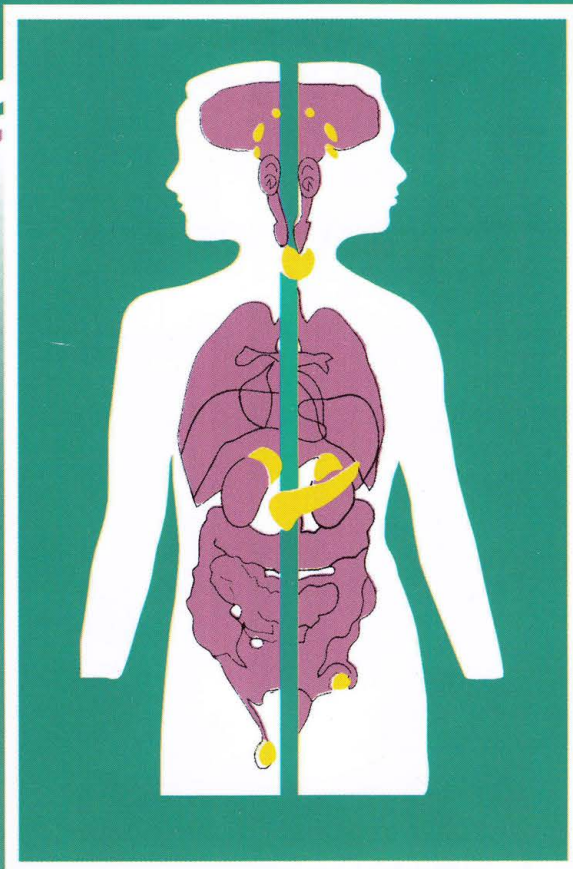




1

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4.2009

Том 55

2009 n 4

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
Маркова Татьяна Николаевна

Научные редакторы Н. В. Мазурина,
Т. Ю. Ширяева

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

8-499-766-05-60

Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут
рекламодатели

Редактор О. Н. Красникова
Переводчик Т. А. Четкина
Художественный редактор М. Б. Белякова
Корректор А. М. Шувалова
Технический редактор Н. А. Шпак

Сдано в набор 04.05.09.
Подписано в печать 22.06.09.
Формат 60 × 88^{1/8}
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 0,50 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,35.
Уч.-изд. л. 8,76.
Заказ 639.

Отпечатано в ООО "Подольская
Периодика", 142110, г. Подольск,
ул. Кирова, 15

ЛР N 010215 от 29.04.97

Подписной тираж номера 975 экз.
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. № 4. 1—56.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2009

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 55

июль—август

4 • 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)
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)
СТРОНГИН Л. Г. (Нижний Новгород)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТРУСОВ В. В. (Ижевск)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Вербовой А. Ф., Барабанова Н. А. Фармакоэпидемиологический анализ терапии сахарного диабета 2-го типа в амбулаторной практике 3
- Скочилова Т. В., Воробьева В. А., Костинов М. П., Тарасова А. А., Коровкина Г. И., Юшкова И. Ю., Лукачев И. В. Вакцинация против пневмококковой и гриппозной инфекций у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа 6
- Арипов М. А., Свириденко Н. Ю., Тугеева Э. Ф., Бузиашвили Ю. И. Ремоделирование левого желудочка у больных тиреотоксикозом 11
- Елфимов А. В., Спиринов Н. Н., Ноздрачев А. Д., Фатеев М. М. Содержание тиреоидных гормонов при геморрагическом инсульте 15

Экспериментальная эндокринология

- Волчегорский И. А., Рассохина Л. М., Мирошниченко И. Ю. Антидепрессивное действие α -липоевой кислоты и реамберина при аллоксановом диабете у мышей 20

Обзоры

- Лаптев Д. Н. Иммуноterapia сахарного диабета 1-го типа: современное состояние проблемы и ее перспективы. Часть 1 24
- Бабичев В. Н., Марова Е. И., Федотчева Т. А., Шимановский Н. Л. Рецепторы эстрогенов в диагностике и лечении гормонозависимых опухолей 34
- Шандин А. Н., Петеркова В. А. Классификация, диагностика и лечение идиопатической низкорослости 36
- Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления. 44
- Ульянова А. Е., Ярченкова Л. Л. Возможности комплексного УЗИ в дифференциальной диагностике и ведении больных с узловыми образованиями щитовидной железы. 49

Дискуссия

- Касаткина Э. П. Идиопатическая низкорослость: нозологическая структура, терминология, возможности терапии 54

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Verbovoy A. F., Barabanova N. A. Pharmacoepidemiological analysis of outpatient therapy for type 2 diabetes 3
- Skochilova T. V., Vorobyeva V. A., Kostinov M. P., Tarasova A. A., Korovkina G. I., Yushkova I. Yu., Lukachev I. V. Vaccination against pneumococcal and influenza infections in children and adolescents with type 1 diabetes 6
- Aripov M. A., Sviridenko N. Yu., Tugeyeva E. F., Buziashvili Yu. I. Left ventricular remodeling in patients in patients with thyrotoxicosis 11
- Yelfimov A. V., Spirin N. N., Nozdrachev A. D., Fateyev M. M., Ivanov A. O. The levels of thyroid hormones in hemorrhagic stroke 15

Experimental Endocrinology

- Volchegorsky I. A., Rassokhina L. M., Miroshnichenko I. Yu. The antidepressant effects of α -lipoic acid and reamberin in murine alloxan diabetes 20

Reviews

- Laptev D. N. Immunotherapy for type 1 diabetes: state-of-the-art and prospects. Part 1 24
- Babichev V. N., Marova Ye. I., Fedotcheva T. A., Shimanovsky N. L. Estrogen receptors in the diagnosis and treatment of hormone-dependent tumors 34
- Shandin A. N., Peterkova V. A. Classification, diagnosis, and treatment of idiopathic short stature 36
- Swartz W., Kolberg B. Adipose tissue inflammation. Part 1. Morphological and functional manifestations 44
- Ulyanova A. Ye., Yarchenkova L. L. Capacities of complex ultrasonography in the differential diagnosis and management of thyroid nodular masses 49

Discussion

- Kasatkina E. P. Idiopathic short stature: nosological entity, terminology, capabilities of therapy 54

ISSN 0375-9660



9 770375 966003

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

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© А. Ф. ВЕРБОВОЙ, Н. А. БАРАБАНОВА, 2009

УДК 616.379-008.64-085.252.349]-039.57-07

А. Ф. Вербовой, Н. А. Барабанова

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Кафедра эндокринологии (зав. — доктор мед. наук, проф. А. Ф. Вербовой) Самарского государственного медицинского университета (ректор — акад. РАМН Г. П. Котельников)

*В статье приведены результаты изучения реального лечения больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, находящихся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами. Проанализирована 291 амбулаторная карта больных СД 2-го типа. Выявлены недостаточное выполнение международных и национальных рекомендаций по ведению пациентов с СД 2-го типа, неудовлетворительный контроль сердечно-сосудистых факторов риска, несвоевременная коррекция сахароснижающей терапии.***Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, фармакоэпидемиология, контроль гликемии и сердечно-сосудистых факторов риска.

A. F. Verbouy, N. A. Barabanova

PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF OUTPATIENT THERAPY FOR TYPE 2 DIABETES

Department of Endocrinology, Samara State Medical University

*The paper presents the results of studying the actual treatment of patients with type 2 diabetes (T2D) receiving oral glucose-reducing agents. The case reports of 291 patients with T2D were analyzed. Poor adherence to the international and Russian guidelines for the management of T2D, unsatisfactory control of cardiovascular risk factors, and untimely correction of glucose-reducing therapy were revealed.***Key words:** type 2 diabetes, pharmacoepidemiology, control of glycemia and cardiovascular risk factors.

Быстрый рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) позволил экспертам ВОЗ говорить о пандемии этого заболевания. В 2000 г. в мире было зарегистрировано 175,4 млн больных СД (из них в России 2,07 млн), к 2025 г. их общее количество достигнет 380 млн (в России — 4,51 млн) [6]. Значимость СД обусловлена ранней инвалидизацией, высокой летальностью, в первую очередь от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Основными причинами смерти больных СД являются заболевания, в основе которых лежит атеросклероз.

Нет сомнений, что пациенты с СД 2-го типа нуждаются в адекватном и интенсивном контроле гликемии для профилактики развития и прогрессирования сосудистых осложнений [13]. Известно, что снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1% уменьшает риск развития осложнений СД на 21—37% [15]. Но, по данным исследования NHANES III, безопасный уровень HbA_{1c} менее 7% имеют только 45% больных СД 2-го типа [11].

Целью исследования было изучение результатов лечения пациентов с СД 2-го типа, находящихся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП).

Материалы и методы

Исследование проводили на базе 7 поликлиник Самары. Оценивали амбулаторные карты пациентов, наблюдавшихся в данной поликлинике в течение как минимум 1 года. Изучали тактику ведения больных СД 2-го типа за период с 1 мая 2007 г. по 1 мая 2008 г. В исследование не включали амбулаторные карты больных, находящихся на лечении препаратами инсулина. Выбор амбулаторных карт осуществлялся случайным методом. Если амбулаторная карта соответствовала требованиям включения, то данные заносили в таблицу, в которой отмечали возраст пациента, стаж заболевания, основной эндокринологический диагноз и его осложнения, сопутствующие заболевания, назначенные исследования, рекомендации по поводу медикаментозной (с указанием режима дозирования) и немедикаментозной терапии СД 2-го типа, результаты обследований.

Результаты

Проанализирована 291 амбулаторная карта больных СД 2-го типа: 81 (27,8%) мужчина и 210 (72,2%) женщин; средний возраст мужчин $60,6 \pm 1,2$ года, женщин — $70,2 \pm 1,5$ года.

Длительность СД 2-го типа составляла от 1 года до 24 лет. У большинства (40%) пациентов продолжительность заболевания колебалась от 2 до 7 лет.

У 13,4% больных зарегистрирована тяжелая форма течения заболевания, у 82,5% — среднетяжелая, у 4,1% — легкая.

Сведения об авторах**Для контактов:**

Вербовой Андрей Феликсович

Адрес: 443099, Самара, Чапаевская ул., 79

Телефон: 8(846) 262-18-68

Факс: 8(846) 262-18-80

diacenter@sama.ru

Барабанова Наталья Александровна, клинический ординатор.

Таблица 1

Количество больных, которым были проведены обследования, необходимые для оценки степени компенсации СД

Обследование	Количество больных, %
Исследование уровня глюкозы	100
Определение уровня HbA _{1c}	5,8
Биохимический анализ крови (липопротеиды, мочевины, креатинин, АЛТ, АСТ, билирубин)	85,9
Определение глюкозурии	96,8
Определение кетонурии	68,7
Общий анализ мочи	99,3
Консультация офтальмолога	72,1
Консультация невролога	44,6
Консультация нефролога или уролога	36,4
ЭКГ	96,2

Количество микрососудистых осложнений при СД тяжелой и среднетяжелой формы выявлено в следующем процентном соотношении: полинейропатия нижних конечностей — 53,4, диабетическая ретинопатия — 37,2, диабетическая нефропатия — 8,5. У 45,5% пациентов встречалось сочетание 2 и более осложнений. Кроме того, у 69,7% больных СД 2-го типа наблюдалась ишемическая болезнь сердца, у 3,4% — инфаркт миокарда в анамнезе, у 71,3% больных — артериальная гипертензия, у 3,1% — инсульт в анамнезе. Таким образом, у больных СД 2-го типа имелись заболевания, требующие лечения одновременно с СД 2-го типа, так как они могли утяжелять его течение, увеличивая риск развития осложнений.

В ходе анализа амбулаторных карт выявлено, что рекомендации международных и национальных согласительных документов [2, 4, 12, 14] по ведению больных СД 2-го типа, по кратности наблюдения их врачами-специалистами часто не выполняются. В табл. 1 приведены данные о количестве больных, которым проводилось соответствующее обследование хотя бы 1 раз в год. Безусловно, учитывались только те рекомендации, которые были письменно зафиксированы в амбулаторной карте больного.

Как представлено в табл. 1, уровень HbA_{1c} определяли только у 5,8% больных, хотя, согласно рекомендациям, на фоне неизменной терапии измерение HbA_{1c} необходимо проводить 2 раза в год, а при изменении лечения СД 2-го типа — 4 раза в год. Также в амбулаторных картах не было найдено рекомендаций по определению микроальбуминурии.

В табл. 2 представлены данные о частоте рекомендаций врачей различных специальностей. Обращает на себя внимание редкость рекомендаций посещения школ для больных СД (17,9%), недостаточность рекомендаций о физических нагрузках и полное отсутствие рекомендаций об осмотре в кабинете "Диабетическая стопа".

Рекомендации по применению препаратов, нормализующих уровень липидов крови, были даны в 6,5% случаев, хотя повышенный уровень холестерина в крови был выявлен у 13,3% больных. Ацетилсалициловую кислоту назначали всем пациентам с ишемической болезнью сердца; антигипер-

тензивные препараты также назначали всем больным, страдающим артериальной гипертензией. Однако необходимо отметить, что у 19,8% больных не были достигнуты целевые значения артериального давления (АД). Несмотря на это, коррекции гипотензивной терапии также не проводилось.

Анализ пероральной сахароснижающей терапии выявил, что 66,3% больным была назначена монотерапия, а 30,6% — комбинированная терапия ПССП; 3,1% пациентов принимали комбинированный препарат сульфонилмочевины и метформина — глибомет. При монотерапии в подавляющем большинстве случаев (94,8%) назначали препараты из группы сульфонилмочевины; метформин в качестве основной сахароснижающей терапии был назначен 5,2% больных. Судить о частоте назначения конкретного препарата из производных сульфонилмочевины было затруднительно, так как очень часто препараты выдавали в зависимости от их наличия в аптеке.

Уровень гликемии натощак соответствовал критериям компенсации СД у 16,5% больных, критериям субкомпенсации у 50,3% больных, критериям декомпенсации — у 33,2%. При комбинированной сахароснижающей терапии было использовано сочетание препаратов сульфонилмочевины с метформином. Адекватный контроль уровня гликемии на фоне лечения наблюдался у 41,6% больных. В 50,2% случаев СД был субкомпенсирован, в 8,2% случаев — декомпенсирован.

Таким образом, больные, которые получали комбинированную сахароснижающую терапию, достигали лучшей компенсации углеводного обмена.

По данным исследования, пациентам очень редко назначали глитазоны и совсем не применяли акарбозу в составе комбинированной терапии.

Обсуждение

Профилактика и адекватное лечение СД являются наиболее важными задачами современной медицины. Сердечно-сосудистые заболевания обуславливают 70—75% летальных исходов при СД [7], поэтому предотвращение кардиоваскулярных осложнений — одна из основных целей лечения СД.

Нормальный гликемический контроль позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Анализ амбулаторных карт пациентов с СД 2-го типа выявил, что 66,3% больным была назначена монотерапия. При этом адекватный контроль гликемии был достигнут только у 16,5%. Комбинированная сахароснижающая терапия по-

Таблица 2

Количество больных, которым даны рекомендации по поводу немедикаментозной терапии СД 2-го типа

Рекомендация	Количество больных, %
Соблюдение диеты	100
Расширение физической активности	75,4
Самоконтроль глюкозы в крови	87,9
Самоконтроль глюкозы в моче	1,0
Посещение школы для больных СД	17,9

зволила адекватно контролировать гликемию у большего количества (41,6%) пациентов. По-видимому, врачи несвоевременно принимают решение об усилении гипогликемизирующей терапии.

Низкий уровень определения HbA_{1c} (5,8%), а также невысокая частота его определения у конкретного больного свидетельствуют о недостаточном контроле эффективности проводимого лечения.

Также недостаточно выполняются современные рекомендации по кратности осмотров врачами-специалистами для контроля за развитием осложнений. Полное отсутствие рекомендаций о проведении теста на микроальбуминурию (вероятно, из-за его высокой стоимости) не позволит своевременно диагностировать диабетическую нефропатию на обратимой стадии этого осложнения.

Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при СД возможно только при одновременном контроле уровня гликемии, АД, липидов. Нами было установлено, что половине больных, нуждающихся в средствах, влияющих на липидный профиль, они не были назначены. У каждого 5-го больного СД не достигаются целевые значения АД.

На наш взгляд, это можно объяснить недостаточной информированностью врачей по поводу обязательной коррекции липидного обмена при СД 2-го типа, а также высокой стоимостью статинов для российского потребителя.

При анализе структуры назначения ПССП нами было выявлено явное преобладание производных сульфонилмочевины по сравнению с бигуанидами, что совпало с данными других авторов [5].

В настоящее время в разных странах мира отмечается рост назначения метформина [8, 9], так как он рассматривается как препарат первой линии при впервые выявленном СД 2-го типа у пациентов с избыточной массой тела. По данным нашего исследования, на монотерапии метформином находились всего 5,2% больных. Назначение глитазонов отмечено в единичных случаях, а акарбозу не применяли совсем, хотя в ряде рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований показано, что назначение акарбозы курсом не менее 52 нед предотвращает развитие инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа [10], а тизолидиндионы нормализуют как углеводный, так и липидный обмен [3].

Выводы

1. Выявленный низкий процент больных с компенсацией СД на монотерапии свидетельствует о несвоевременной коррекции сахароснижающей терапии.

2. Недостаточно часто пациентам с СД 2-го типа назначают статины, у каждого 5-го больного не достигаются целевые значения АД.

3. Неудовлетворительно выполняются международные и национальные рекомендации по ведению больных СД 2-го типа.

4. При лечении пациентов с СД 2-го типа врачи редко используют метформин, а препараты акарбозы, глитазонов практически не назначают.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. // Фарматека. — 2003. — № 16. — С. 13—16.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет". — М., 2007.
3. Де Фронзо Р. А. // Международ. журн. мед. практики. — 2001. — № 1. — С. 57—78.
4. Приказ № 262 от 7 апреля 2005 г. Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным сахарным диабетом". — М., 2005.
5. Решетько О. В., Рыженкова И. Г., Шведова А. М. // Клин. фармакол. и тер. — 2007. — № 2. — С. 57—62.
6. Сунцов Ю. И., Дедов И. И., Шестакова М. В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. — М., 2008.
7. Ушкалова Е. А. // Пробл. эндокринол. — 2008. — Т. 54, № 3. — С. 7—11.
8. Chiang C. W., Chiu H., Chen C. et al. // J. Clin. Pharm. Ther. — 2006. — Vol. 31. — P. 73—82.
9. Doro P., Benko R., Kosik E. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 61. — P. 893—897.
10. Hanefeld M., Cagatay M., Petrowitsch T. et al. // Eur. Heart J. — 2004. — Vol. 25. — P. 10—16.
11. Harris M. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1679—1682.
12. IDF Clinical Guidelines Task Force Global Guideline for Type 2 Diabetes. — Brussels, 2005.
13. Minshall M., Rose S., Palmer A. et al. // Clin. Ther. — 2005. — Vol. 27. — P. 940—950.
14. Standards of Medical Care in Diabetes 2006 // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 4—42.
15. Stratton I., Adler A., Neil M. et al. // Br. Med. J. — 2000. — Vol. 321. — P. 405—412.

Поступила 22.07.08

Т. В. Скочилова², В. А. Воробьева², М. П. Костинов¹, А. А. Тарасова², Т. И. Коровкина²,
И. Ю. Юшкова³, И. В. Лукачев¹

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ И ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА

¹ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова РАМН; ²ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия; ³Тюменская областная клиническая инфекционная больница

Изучали влияние вакцины против пневмококковой инфекции Пневмо 23 (1-я подгруппа пациентов; n = 72) и ее сочетания с вакциной против гриппа Гриппол (2-я подгруппа; n = 28) у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) на фоне инсулинотерапии. Группу сравнения составили 30 невакцинированных детей. Установлено, что в отличие от моновакцинации сочетанная вакцинация через 1 год сопровождается достоверным уменьшением уровня гликозилированного гемоглобина. Суточная доза инсулина, уровни холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, β-липопротеинов во всех группах детей не изменялись, увеличился уровень альбуминов, приблизившись к нормальным значениям. Содержание мочевины и креатинина в крови на всех сроках исследования оставалось в пределах нормы. У детей 2-й подгруппы суточная микроальбуминурия достоверно снижалась. У всех детей и подростков с СД1 в течение 1 года после вакцинации также отмечено уменьшение количества эпизодов декомпенсации заболевания, причем достоверно во 2-й подгруппе как следствие уменьшения частоты возникновения и тяжести течения острых респираторных инфекций. Количество поздних сосудистых диабетических осложнений у привитых детей не изменилось. Вакцинация против пневмококковой инфекции 13 детей перед выпиской из стационара в фазе субкомпенсации сопровождалась такими же изменениями биохимических показателей и клинического течения СД1, как и у пациентов, вакцинированных в фазе компенсации заболевания. Выявлено ухудшение картины ультразвукового исследования брюшной полости у непривитых больных в динамике по сравнению с пациентами 1-й и 2-й подгрупп. Анализ данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований указывает на стабильность течения СД1 у детей и подростков, вакцинированных против пневмококковой и гриппозной инфекций.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа у детей и подростков, вакцины против пневмококковой и гриппозной инфекций, клинический эффект вакцинации.

T. V. Skochilova², V. A. Vorobyeva², M. P. Kostinov¹, A. A. Tarasova², G. I. Korovkina², I. Yu. Yushkova³, I. V. Lukachev¹

VACCINATION AGAINST PNEUMOCOCCAL AND INFLUENZA INFECTIONS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE I DIABETES

¹I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy of Medical Sciences; ²Nizhni Novgorod State Medical Academy; ³Tyumen Regional Clinical Infectious Diseases Hospital

The effect of a Pneumo 23 vaccine against pneumococcal infection (n = 72; Subgroup 1) in combination with a Grippol vaccine against influenza infection (n = 28; Subgroup 2) was studied in children and adolescents with type I diabetes on insulin therapy. A control group consisted of 30 unvaccinated children. Unlike monovaccination, combined vaccination was ascertained to cause a significant reduction in the glycated hemoglobin following a year. The daily dose of insulin and the levels of high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and β-lipoproteins were unchanged in all the groups. The level of albumins increased, by approximating to the normal values. The blood content of urea and creatinine remained to be in the normal range at all stages of the study. In Subgroup 2 children microalbuminuria was significantly decreased. Within a year after vaccination, all the children and adolescents with T1D also showed a reduction in the number of disease decompensation episodes, which being significant in Subgroup 2, resulting from the reductions in the incidence and severity of acute respiratory infections.

In the vaccinated children, the number of late vascular diabetic complications remained unchanged. Vaccination against pneumococcal infection in 13 children before hospital discharge in the subcompensation phase was followed by the same changes in the biochemical parameters and the clinical course of T1D parameters as in the patients vaccinated in the phase of compensation of the disease. The dynamic abdominal ultrasonographic pattern was found to become worse in the unvaccinated patients than that in Subgroup 1 patients. Analysis of clinical, laboratory, and instrumental results indicated the stability of the course of T1D in the children and adolescents vaccinated against pneumococcal and influenza infections.

Key words: type I diabetes in children and adolescents, vaccines against pneumococcal and influenza infections, clinical effect of vaccination.

Сведения об авторах

Скочилова Татьяна Владимировна, ассистент кафедры гигиены детей и подростков и гигиены питания.

Воробьева Валентина Андреевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии Центра повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов.

Костинов Михаил Петрович, доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний.

Тарасова Алла Анатольевна, доктор мед. наук, гл. детский иммунолог Департамента здравоохранения РФ по Нижегородской области, зав. аллергологическим кабинетом Диагностического центра НГМА.

Коровкина Татьяна Ивановна, канд. мед. наук, зав. отделением старшего возраста НГМА.

Юшкова Ирина Юрьевна, канд. мед. наук, внештатный инфекционист Тюменской областной клинической инфекционной больницы.

Для контактов:

Лукачев Игорь Викторович, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний.

Адрес: 105064, Москва, Мал. Казенный пер., 5а

Телефон: 8-495-917-41-49, 8-495-741-35-23

Электронный адрес: I_Loukatchev@rambler.ru

Дети с сахарным диабетом (СД) 1-го типа (СД1), являясь иммунологически компрометированными, чаще, чем здоровые, подвержены инфекционным заболеваниям [1, 2]. Накоплено много научных данных, показывающих, что заболеваемость детей с СД1 острыми респираторными инфекциями (ОРИ) почти в 2 раза выше показателей заболеваемости здоровых детей. Анализ частоты встречаемости гнойных осложнений у больных СД1 подтверждает, что эти дети склонны и к бактериальной инфекции. Хотя некоторые авторы указывают, что пневмококковая инфекция у больных СД возникает не чаще, чем у здоровых, но протекает более тяжело, летальность может достигать 40% [3, 4]. Практически каждое инфекционное заболевание средней или тяжелой степени тяжести вызывает у детей с СД1 метаболические нарушения, ведущие к декомпенсации основного заболевания.

Одним из способов профилактики инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии является вакцинация. Проведенные исследования подтверждают, что введение вакцин против пневмококковой инфекции способствует продукции поствакцинальных антител и не вызывает обострения СД в ранние сроки наблюдения [5, 6]. Однако остается малоизученным влияние комбинированной вакцинации, как в ранние, так и в отдаленные сроки, на течение СД1 у детей и подростков.

Цель работы — изучение влияния вакцинации против пневмококковой и гриппозной инфекций на клиническое течение СД1 у детей и подростков.

Материалы и методы

Под наблюдением в Областном детском диабетологическом центре находилось 130 детей и подростков в возрасте от 2 до 18 лет, больных СД1. Из них 46 (35,38%) человек проживали в Нижнем Новгороде и 84 (64,62%) — в Нижегородской области. Основную группу составили 100 пациентов, которые были вакцинированы против пневмококковой инфекции и гриппа препаратами Пневмо 23 ("Санофи Пастер", Франция) и Гриппол (ФГУП НПО "Микроген", Минздрав РФ). В группу сравнения вошли 30 непривитых детей и подростков с СД1. У вакцинированных пациентов средний возраст составил $12,65 \pm 0,38$ года; средняя продолжительность заболевания $3,56 \pm 0,29$ года.

В группе сравнения средний возраст пациентов составил $11,47 \pm 0,73$ года, средняя длительность заболевания $3,10 \pm 0,50$ года.

Всем детям и подросткам проводилась интенсифицированная инсулинотерапия препаратами человеческого инсулина; среднесуточная доза инсулина в группах сравнения была практически одинаковой и составила у вакцинированных $0,87 \pm 0,02$ ЕД/кг/сут, а в группе непривитых — $0,89 \pm 0,03$ ЕД/кг/сут.

В работе использовались диагностические критерии СД, предложенные ВОЗ (2002), и общепринятые лабораторные критерии оценки фазы компенсации, субкомпенсации и декомпенсации СД1. Пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы:

1-я — вакцинированные препаратом Пневмо 23 — 72 (72%) пациента, 2-я — вакцинированные препаратом Пневмо 23 в сочетании с вакциной Гриппол — 28 (28%) человек.

Вакцинацию всех детей и подростков проводили в кабинете иммунопрофилактики Консультативно-диагностического центра: 47 (47%) пациентов были привиты во время амбулаторного приема, а 53 (53%) — при выписке из стационара отделения эндокринологии на базе ГУ Нижегородская областная детская клиническая больница. На момент иммунизации 59 (59%) детей находились в фазе компенсации СД и 41 (41%) — в фазе субкомпенсации.

Пациентов прививали с учетом общепринятых противопоказаний, определяемых инструкцией по проведению профилактической вакцинации детям, и с учетом особенностей СД1. Иммунизацию проводили больным в фазе клинко-метаболической компенсации или субкомпенсации СД при отсутствии симптомов острых заболеваний и при удовлетворительном состоянии и самочувствии, гликемии натощак до 10,0 ммоль/л в день прививки и отсутствии ацетона в моче. Учитывали наличие постинсулиновых липодистрофий в местах введения вакцинальных препаратов.

Иммунизацию пациентов против пневмококковой инфекции осуществляли с августа по декабрь 2003 г., при сочетании с вакцинацией против гриппа (с учетом сезонности) — с октября по декабрь 2003 г. Препараты Пневмо 23 и Гриппол вводили однократно, согласно инструкции, в дельтовидные мышцы правого и левого плеча. На момент вакцинации у наблюдаемых детей противопоказаний не выявлено.

Наблюдали за всеми детьми в течение 1 года, субъективно и объективно оценивали клинические данные. Анализировали показатели лабораторных исследований (биохимических, функциональных проб) и результаты инструментального исследования, необходимых для данной категории пациентов. Всех детей консультировали окулист и, по показаниям, невропатолог. Учитывались темпы физического и полового развития и данные о тщательности соблюдения диеты и самоконтроля углеводного обмена.

Полученный цифровой материал обрабатывали с использованием параметрических и непараметрических методов статистического пакета "Statistica 6.0". Применялись критерии Фишера, Стьюдента, Вилкоксона. В качестве вероятности ошибки допускалась величина, равная 0,05.

Результаты

При вакцинации препаратом Пневмо 23 у 3 (4,1%) детей в течение 1-х суток был зафиксирован подъем температуры до субфебрильных значений. Болезненность в месте введения препарата отмечали 28 (38,8%) человек: у 8 (11,1%) детей она сопровождалась местной гиперемией и инфильтратами мягких тканей, а в качестве моносимптома боль наблюдалась у 20 (27,7%) пациентов.

На протяжении 1-го месяца после вакцинации у 8 (11,1%) детей были зафиксированы ОРВИ, кото-

рые во всех случаях протекали в легкой форме и требовали только симптоматического лечения. У 5 (6,9%) человек ОРВИ присоединились в течение первых 5–7 дней после вакцинации, а у 3 (4,1%) — через 2 нед.

Стабильность течения основного заболевания оценивали по уровню гликемии и изменению дозы инсулина, по отсутствию жалоб больного и отсутствию кетоновых тел в моче. В первые 7 дней после вакцинации препаратом Пневмо 23 у всех пациентов уровень гликемии и суточная доза инсулина не изменялись. В течение 2-й поствакцинальной недели нестабильность течения СД была отмечена в 3 (4,1%) случаях: у 1 ребенка в виде легких гипогликемий и у 2 детей в виде умеренной гипергликемии. Нестабильность уровня глюкозы в крови была связана с присоединением ОРВИ и по длительности не превышала 4–5 дней. Через 1 мес после иммунизации средний уровень базальной гликемии и среднесуточная доза инсулина не изменились ($6,62 \pm 0,16$ и $6,25 \pm 0,19$ ммоль/л; $0,86 \pm 0,03$ и $0,86 \pm 0,02$ ЕД/кг/сут; $p > 0,05$) (табл. 1).

При сочетанном применении препаратов Пневмо 23 и Гриппол общих и температурных реакций не зафиксировано. На местную болезненность (в одном случае интенсивную) после введения пневмококковой вакцины жаловались 9 (32,1%) человек. В 1 (3,5%) случае болезненность сопровождалась гиперемией кожи, а у 2 (7,1%) пациентов — развитием инфильтратов мягких тканей размером не более 5 см. Присоединение ОРВИ в легкой форме в течение 1-го поствакцинального месяца было зафиксировано у 5 (17,8%) детей: у 4 — в первые 7 дней, у 1 — через 2 нед. Нестабильность гликемии в течение 1-й недели после иммунизации отметил 1 пациент, что было связано с лабильным течением основного заболевания в данном случае. Через 1 мес после применения препаратов Пневмо 23 и Гриппол средняя базальная гликемия и среднесуточная доза инсулина достоверно не изменились ($6,04 \pm 0,39$ и $6,22 \pm 0,31$ ммоль/л; $0,88 \pm 0,04$ и $0,86 \pm 0,05$ ЕД/кг/сут; $p > 0,05$) (см. табл. 1).

Для оценки влияния вакцины Пневмо 23 и ее сочетания с препаратом Гриппол на стабильность течения СД1 у детей и подростков учитывали данные клинических осмотров, анамнез, результаты лабораторных и инструментальных методов иссле-

дования. Нами было проведено проспективное обследование этих детей через 1 год после вакцинации, полученные результаты сравнивались с аналитическими ретроспективными показателями.

В первую очередь оценивали динамику показателей углеводного обмена. Средний уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов 2-й подгруппы (Пневмо 23 + Гриппол) через 1 год после вакцинации достоверно снижался (с $9,42 \pm 0,41$ до $7,85 \pm 0,38\%$; $p < 0,05$). В 1-й подгруппе (Пневмо 23) и в группе сравнения достоверных изменений не выявлено. Средняя суточная доза инсулина, рассчитанная на 1 кг массы тела, во всех группах исследования не изменялась (см. табл. 1).

При анализе холестерина спектра было показано, что в обеих группах вакцинированных детей с СД1 средние уровни холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, β -липопротеинов через 1 год после вакцинации соответствовали норме и достоверно не отличались от значений, полученных до вакцинации (табл. 2).

При сравнении протеинограмм до вакцинации и через 1 год после нее было выявлено, что средние уровни общего белка во всех группах соответствовали норме и не изменялись, одновременно везде отмечена диспротеинемия за счет гипоальбуминемии и гипер- α_2 и β -глобулинемии. Через 1 год после вакцинации была отмечена положительная динамика в отношении диспротеинемии: в 1-й подгруппе средний уровень альбуминов достоверно увеличился с $53,48 \pm 0,69$ до $55,46 \pm 0,61\%$ ($p < 0,05$), приближаясь к нормальным значениям (56,6–66,8%); во 2-й подгруппе и в группе сравнения незначительное его повышение не имело достоверной разницы. Средние показатели α_2 -глобулинов во всех группах достоверно снижались, приближаясь к норме (6,9–10,5%): в 1-й подгруппе — с $11,85 \pm 0,27$ до $10,41 \pm 0,17\%$ ($p < 0,01$), во 2-й подгруппе — с $12,08 \pm 0,37$ до $10,27 \pm 0,25\%$ ($p < 0,01$), у невакцинированных — с $13,45 \pm 0,57$ до $11,25 \pm 0,45\%$ ($p < 0,05$). Динамика β -глобулинов через 9–12 мес не отмечена (см. табл. 2).

Изменений средних значений уровня мочевины в крови и отличий от нормы через 1 год после вакцинации ни в одной группе не выявлено. Несмотря

Таблица 1

Динамика средних величин углеводного обмена и показателей стабильности течения СД1 у детей и подростков до и после вакцинации ($M \pm m$; $p < 0,05$)

Показатель	Пневмо 23			Пневмо 23 + Гриппол			Невакцинированные	
	до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации		исходно	через 9–12 мес
		1–1,5 мес	9–12 мес		1–1,5 мес	9–12 мес		
Базальная гликемия, ммоль/л	$6,62 \pm 0,16$	$6,25 \pm 0,19$	—	$6,04 \pm 0,39$	$6,22 \pm 0,31$	—	$7,25 \pm 0,41$	—
HbA_{1c} , %	$9,27 \pm 0,33$	—	$8,86 \pm 0,32$	$9,42 \pm 0,41$	—	$7,85 \pm 0,38^*$	$9,65 \pm 0,23$	$9,24 \pm 0,43$
Доза инсулина, ЕД/кг/сут	$0,86 \pm 0,03$	$0,86 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,02$	$0,88 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,05$	$0,84 \pm 0,04$	$0,87 \pm 0,02$	$0,89 \pm 0,03$
Среднее количество декомпенсаций СД в течение 1 года	$0,91 \pm 0,09$	—	$0,68 \pm 0,1$	$1,14 \pm 0,18$	—	$0,5 \pm 0,12^*$	$1,12 \pm 0,09$	$1,2 \pm 0,17$
Среднее количество сосудистых осложнений	$1,11 \pm 0,16$	—	$0,98 \pm 0,15$	$0,71 \pm 0,22$	—	$0,64 \pm 0,21$	$1,06 \pm 0,26$	$0,9 \pm 0,25$

Примечание. * — $p_{1-3} < 0,01$.

Таблица 2

Средние величины биохимических показателей крови и мочи у детей и подростков с СД1 до вакцинации и через 9–12 мес после нее ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Пневмо 23		Пневмо 23 + Гриппол		Невакцинированные	
		до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации
Холестерин, ммоль/л	< 5,2	4,35 ± 0,13	4,06 ± 0,08	4,27 ± 0,2	3,85 ± 0,17	4,52 ± 0,2	4,5 ± 0,26
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,1–1,6	1,07 ± 0,05	1,08 ± 0,05	1,17 ± 0,05	1,10 ± 0,05	1,09 ± 0,06	1,19 ± 0,007
Триглицериды, ммоль/л	< 1,42	0,98 ± 0,05	1,06 ± 0,06	0,87 ± 0,007	0,88 ± 0,1	1,09 ± 0,16	1,09 ± 0,09
β-Липопротеины, г/л	< 3,4	1,84 ± 0,09	1,62 ± 0,17	1,25 ± 0,28	1,38 ± 0,39	1,64 ± 0,16	1,94 ± 0,3
Общий белок, г/л	65–85	75,96 ± 0,6	75,09 ± 0,84	73,7 ± 1,21	75,43 ± 1,18	70,73 ± 1,37	72,59 ± 1,36
Альбумины, %	56,6–66,8	53,48 ± 0,69	55,46 ± 0,61*	51,89 ± 0,86	53,37 ± 0,82	52,04 ± 1,3	53,95 ± 0,73
α ₁ -Глобулины, %	3–5,6	3,13 ± 0,13	3,33 ± 0,13	3,01 ± 0,11	3,4 ± 0,28	3,78 ± 0,28	3,51 ± 0,19
α ₂ -Глобулины, %	6,9–10,5	11,85 ± 0,27	10,41 ± 0,17**	12,08 ± 0,37	10,27 ± 0,25**	13,45 ± 0,57	11,25 ± 0,45*
β-Глобулины, %	7,3–12,5	13,41 ± 0,25	13,54 ± 0,33	13,93 ± 0,34	13,67 ± 0,48	13,93 ± 0,49	13,57 ± 0,44
γ-Глобулины, %	12,8–19	17,47 ± 0,3	17,47 ± 0,3	19,27 ± 0,6	18,68 ± 0,89	17,06 ± 0,74	17,06 ± 0,76
Мочевина, ммоль/л	3,33–6,66	5,004 ± 0,14	4,73 ± 0,14	5,17 ± 0,18	5,01 ± 0,16	4,69 ± 0,16	4,81 ± 0,24
Креатинин, ммоль/л	0,044–0,102	0,063 ± 0,002	0,08 ± 0,002**	0,047 ± 0,003	0,07 ± 0,003**	0,058 ± 0,003	0,07 ± 0,005
Микроальбуминурия, мг/сут	< 30	47,70 ± 4,02	52,24 ± 8,19	45,33 ± 4,25	32,28 ± 3,16*	46,87 ± 9,36	38,56 ± 8,73

Примечание. * — $p_{1-2} < 0,05$; ** — $p_{1-2} < 0,01$.

на то что средний уровень креатинина крови в группах вакцинированных достоверно увеличивался, он оставался в пределах нормы (см. табл. 2).

При оценке средних величин суточной микроальбуминурии через 1 год после вакцинации была отмечена положительная динамика в виде снижения показателей и приближения к нормальным значениям (до 30 мг/сут) во 2-й группе — с $45,33 \pm 4,25$ до $32,28 \pm 3,16$ мг/сут ($p < 0,05$), что, вероятнее всего, связано со стабильным течением СД1 в течение 1 года у детей, привитых против пневмококковой инфекции и гриппа (см. табл. 2).

Сравнивали количество эпизодов декомпенсаций СД1, зафиксированных в амбулаторных картах пациентов, в течение 1 года до и после вакцинации. У привитых детей и подростков количество декомпенсированных состояний снижалось, причем достоверно во 2-й группе (с $1,14 \pm 0,18$ до $0,5 \pm 0,12$; $p < 0,01$), что, возможно, является следствием уменьшения частоты и тяжести ОРВИ после сочетанной вакцинации против пневмококковой и гриппозной инфекций. В группе сравнения изменений частоты декомпенсаций не выявлено.

Анализируя динамику поздних сосудистых диабетических осложнений, мы сравнивали среднее количество всех осложнений: диабетической полинейропатии, нефропатии, кардиомиопатии, ангиопатии сетчатки, жирового гепатоза — до вакцинации и через 1 год после нее. Ни в одной группе детей и подростков с СД1 достоверного изменения средних значений не обнаружено.

У ряда пациентов с длительностью основного заболевания более 6 лет сравнивались результаты проб Реберга, Зимницкого, ЭМГ, ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, данные осмотров глазного дна до вакцинации и через 9–12 мес после применения препарата Пневмо 23 и сочетания вакцин Пневмо 23 и Гриппол. Кроме данных УЗИ органов брюшной полости, по количеству случаев отрицательной динамики показателей различных методов исследования группы привитых больных не отличались от группы непривитых.

При УЗИ органов брюшной полости в группе сравнения отмечено увеличение размеров печени и нарушения ее эхоструктуры у 12 (40%) против 13 (18,05%) ($p < 0,05$) и 2 (7,14%) ($p < 0,01$) соответственно у детей 1-й и 2-й подгрупп. В связи с тем что характер течения основного заболевания влияет на рост и развитие детей, мы оценивали физическое и половое развитие пациентов с СД1 до вакцинации и через 1 год после нее. Несмотря на то что в обеих группах привитых детей доля пациентов с задержкой физического и полового развития после иммунизации имела тенденцию к возрастанию, достоверной разницы не обнаружено.

Отдельно мы проанализировали вышеуказанные показатели у 13 детей с СД1, которых вакцинировали перед выпиской в условиях стационара, куда они поступили в фазе декомпенсации. Каких-либо особенностей в течении основного заболевания после иммунизации препаратом Пневмо 23 не отмечено. Через 1 год уровень HbA_{1c} снижался (с $10,97 \pm 0,65$ до $9,46 \pm 0,59\%$, $p > 0,05$), суточная доза инсулина не изменялась ($0,93 \pm 0,08$ и $0,9 \pm 0,06$ ЕД/кг/сут, $p > 0,05$). Динамика всех биохимических показателей крови и мочи, количества поздних сосудистых осложнений, декомпенсированных состояний была аналогичной основным группам вакцинированных детей и подростков.

Обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что при сочетанном введении препаратов Пневмо 23 и Гриппол не выявлено увеличения частоты и выраженности поствакцинальных реакций по сравнению с моновакцинацией Пневмо 23. Иммунизация детей и подростков с СД1 через 1–2 нед после выхода из состояния декомпенсации, не выжидая 1 мес, как это рекомендуется другими авторами, не повлияла на течение основного заболевания. Интенсивность и частота общих и местных реакций у данной категории пациентов не отлича-

лись от таковых у здоровых. По данным литературы, местные реакции на введение полисахаридной пневмококковой вакцины регистрируются у 30–50% привитых, а общие реакции — менее чем у 1%. Отмеченные местные реакции не превышали вышеуказанных уровней, не требовали специальной медикаментозной терапии и исчезали в течение 1–3 сут. На их возникновение не оказывали влияния степень компенсации основного заболевания и наличие отягощенного аллергологического анамнеза. Все ОРВИ в поствакцинальном периоде протекали без осложнений и не требовали назначения антибактериальной терапии. Нестабильность уровня гликемии в большинстве случаев зависела не от иммунизации, а от наличия других факторов, провоцирующих лабильное течение СД (нарушение диеты, *menarche*, присоединение интеркуррентных ОРВИ).

Учитывая, что для детей и подростков с СД1 характерны нестабильность течения заболевания и склонность к гипогликемиям, можно установить, что поствакцинальный период у данного контингента не отличался от обычного состояния пациентов.

Анализ данных клинического, лабораторного и инструментального исследований не выявил отрицательного влияния вакцинации препаратом Пневмо 23 и его сочетанием с вакциной Гриппол на течение СД1 у детей и подростков. Наоборот, было отмечено более стабильное протекание основного заболевания у иммунизированных пациентов, что проявлялось уменьшением количества декомпенсированных состояний в течение 1 года, в связи с этим среднее количество поздних сосуди-

стых осложнений имело тенденцию к снижению, а среднесуточная доза инсулина, рассчитанная на 1 кг массы тела, достоверно не изменялась. Вероятнее всего, данные положительные моменты связаны с уменьшением количества перенесенных ОРВИ, которые стоят на втором месте среди причин декомпенсаций СД1. У пациентов 1-й и 2-й подгрупп в течение 1 года после вакцинации частота ОРВИ снизилась в 2,2 и 1,6 раза соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, можно сделать вывод, что вакцинация детей и подростков с СД1 через 1–2 нед после выхода из декомпенсированного состояния не усугубляла течения основного заболевания. Это указывает на возможность осуществления вакцинации против пневмококковой инфекции при выписке пациентов из стационара и в будущем она должна быть включена в комплекс лечебно-профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вильниц А. А. и др. // Инфекционные заболевания у детей: проблемы, поиски, решения: Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. (Санкт-Петербург, 18–20 мая 2004 г.). — СПб., 2004. — С. 36.
2. Дворецкий Л. И., Данилина В. А. // Инфекции и антимикроб. тер. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 126–133.
3. Костинов М. П., Смирнов В. В. // Лечащий врач. — 2000. — № 5–6. — С. 60–62.
4. Митюшин И. Л., Таточенко В. К. // Дет. доктор. — 2001. — № 2. — С. 46–51.
5. Immunization and the Prevention of Influenza and Pneumococcal Disease in People with Diabetes / by the American Diabetes Association, Inc, 2003. — Vol. 26. — P. 126–128.
6. Kukreja Anjali, Maclaren N. K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 12. — P. 4371–4378.

Поступила 19.05.08

Информация для авторов ТРЕБОВАНИЯ К РИСУНКАМ, представленным на магнитных носителях

Черно-белые штриховые рисунки:

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

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

Цветные изображения, фотографии и рисунки с серыми элементами:

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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.441-008.61-06:616.124.2]-07

М. А. Арипов², Н. Ю. Свириденко¹, Э. Ф. Тугеева², Ю. И. Бузиашвили²**РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ
ТИРЕОТОКСИКОЗОМ**¹Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) Росмедтехнологий, ²Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. — акад. РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Цель данной статьи — исследование процессов ремоделирования сердца при тиреотоксикозе. Проведено сравнение геометрических параметров левого желудочка (ЛЖ), показателей тканевой доплер-эхокардиографии у 27 пациенток (средний возраст $53,3 \pm 9,2$ года) с впервые выявленным тиреотоксикозом средней степени тяжести без сопутствующей кардиальной патологии и у 16 здоровых лиц (средний возраст $45,1 \pm 4,7$ года). Проанализированы исходные данные и полученные на пробе с физической нагрузкой с использованием тредмила по ступенчато возрастающему типу. Показано, что в относительно ранние сроки развития тиреотоксикоза в процессе ремоделирования уменьшаются полость ЛЖ в продольном и поперечном направлениях и толщина стенок ЛЖ, без изменения сферичности и конусности ЛЖ. Наряду с потерей массы тела отмечено уменьшение размеров сердца с угнетением локальных скоростей движения стенок сердца, пиковой систолической и ранней диастолической скоростей движения митрального кольца. На пробе с тредмилом отмечается резкое снижение порога толерантности к физическим нагрузкам по сравнению со здоровыми лицами: $57,8 \pm 14,7$ и $148,3 \pm 11,7$ Вт соответственно.

Ключевые слова: ремоделирование левого желудочка, тканевая доплер-эхокардиография, толерантность к физическим нагрузкам.

М. А. Aripov², N. Yu. Sviridenko¹, E. F. Tugeyeva², Yu. I. Buziashvili²**LEFT VENTRICULAR REMODELING IN PATIENTS WITH THYROTOXICOSIS**¹ Endocrinology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies; ² A. N. Bakulev Research Center of Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The aim of this paper was to investigate cardiac remodelling in thyrotoxicosis. The geometric parameters of the left ventricle (LV) and the readings of tissue Doppler echocardiography were compared in 27 patients (mean age 53.3 ± 9.2 years) who had first-diagnosed moderate thyrotoxicosis without concomitant cardiac pathology and in 16 healthy individuals (mean age 45.1 ± 4.7 years). The baseline data and the results of incremental treadmill exercise tests were analyzed. It was shown that in the relatively early periods of thyrotoxicosis development, there were decreases in the left ventricle (LV) longitudinally and transversely and in the thickness of LV, without altering its sphericity and conicity. Along with weight loss, there were reductions in cardiac sizes with decreases in the local rates of cardiac wall movement, peak systolic and early diastolic rates of mitral movement velocities. During a treadmill test, there was a drastic reduction in the exercise tolerance threshold as compared to healthy individuals: 57.8 ± 14.7 and 148.3 ± 11.7 W, respectively.

Key words: left ventricular remodeling, tissue Doppler echocardiography, exercise tolerance.

В течение последних лет в клиническую практику были внедрены высокотехнологичные методы исследования сердца, с помощью которых можно оценить структуру, функцию, перфузию, а также процессы ремоделирования сердечной мышцы [1]. Ремоделирование сердца — термин, обозначающий структурно-функциональные и пространственно-геометрические изменения, вызванные какой-либо сердечно-сосудистой патологией. Показатели ремоделирования можно использовать с целью прогнозирования неблагоприятных воздействий на сердечно-сосудистую систему у лиц с различными заболеваниями. Учитывая серьезность кардиологических последствий тиреотоксикоза, представлялось важным исследовать процессы ре-

моделирования сердца как одно из звеньев патогенеза сердечно-сосудистых осложнений.

Материалы и методы

Обследованы 27 пациенток (средний возраст $53,3 \pm 9,2$ года) с впервые выявленным диффузным токсическим зобом (ДТЗ) средней степени тяжести. Средний срок заболевания, по данным анамнестического опроса, составил $14,4 \pm 4,4$ мес, при этом более 50% пациентов имели клинические проявления тиреотоксикоза не более 6 мес до обследования. Отсутствие типичных жалоб и отрицательный нагрузочный тест у больных послужили основанием для исключения сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС). Другими критериями исключения явились почечная недостаточность, клинически значимые заболевания печени, недостаточность кровообращения IIБ—III стадии, неконтролируемая артериальная гипертензия (диастолическое артериальное давление (ДАД) выше 110 мм рт. ст.) на фоне гипотензивной терапии.

Всем пациенткам были проведены следующие исследования (табл. 1):

1) клинический осмотр, определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) гипотиза, свободного

Сведения об авторах

Арипов Марат Асанович, доктор мед. наук, вед. научный сотрудник, диагностическое отделение.

Для контактов:

Свириденко Наталья Юрьевна, доктор мед. наук, гл. научный сотрудник, терапевтическое отделение.

Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Телефон: 8-499-124-35-00

natsvir@nm.ru

Тугеева Эльвира Фатовна, канд. мед. наук, ст. научный сотрудник, клинко-диагностическое отделение.

Бузиашвили Юрий Иосифович, акад. РАМН, зав. клинко-диагностическим отделением.

Таблица 1

Характеристика больных с ДТЗ ($M \pm SD$)

Критерий	Значения
Возраст, годы	$53,3 \pm 9,2$
Уровень:	
ТТГ, мЕД/л	$< 0,001$
св. T_4 , пмоль/л	$42,2 \pm 9,5$
св. T_3 , пмоль/л	$17,4 \pm 13,9$
Длительность заболевания до обследования, мес	$14,4 \pm 4,4$
ЧСС, в 1 мин	$103,3 \pm 7,8$
САД, мм рт. ст.	$149,7 \pm 11,2$
ДАД, мм рт. ст.	$57,8 \pm 5,6$
ИМТ, кг/м ²	$25,1 \pm 2,6$

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела.

тироксина (св. T_4), свободного трийодтиронина (св. T_3) методом усиленной люминесценции с использованием автоматического анализатора "Vitros" ("Johnson and Johnson"). Границы нормы базального уровня ТТГ 0,25—3,5 мЕД/л, св. T_4 9,0—20,0 пмоль/л, св. T_3 2,5—5,5 пмоль/л;

2) ультразвуковое исследование щитовидной железы с использованием ультразвукового сканера Hewlett Packard Image Point НХ с датчиком с переменной частотой 7,5—10 МГц.

Контрольная группа была сформирована из 16 человек в возрасте $45,1 \pm 4,7$ года. Средняя ЧСС составила $65,6 \pm 8,9$ в 1 мин, среднее САД $122,3 \pm 10,6$ мм рт. ст., среднее ДАД $74,8 \pm 9,7$ мм рт. ст., рост $164,5 \pm 4,28$ см, масса тела $65,7 \pm 6,4$ кг, ИМТ $24,5 \pm 3,4$ кг/м².

Исследование показателей геометрии левого желудочка (ЛЖ), тканевой доплер-эхокардиографии (ТДЭ) и нагрузочных проб проводили на базе Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН с помощью эхокардиографа Phillips с использованием трансторакального датчика S4. Для расчета показателей геометрии ЛЖ использовали стандартные продольные, поперечные и апикальные позиции на 4, 5 и 2 камеры. Показатели ТДЭ рассчитывались в апикальных позициях. Контрольный объем располагался латерально у основания митрального кольца, при этом с каждого сегмента записывались наиболее четко визуализируемые 3 сердечных цикла, с которых замерялись скоростные и временные параметры, и затем рассчитывалось среднее значение. Для каждого сегмента измерялись следующие параметры: пиковая систолическая скорость (s), пиковая скорость быстрого наполнения (Е), пиковая скорость предсердного наполнения (А), соотношения Е/А.

Статистическую обработку полученных результатов производили на IBM-совместимом компьютере в электронных таблицах BASIC-STATISTIC ("Microsoft", США) методами дисперсионного анализа с использованием критериев Стьюдента с поправкой коэффициента Бонферрони для множественных сравнений. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

По данным двумерной ЭхоКГ (табл. 2 и 3) не было отмечено случаев нарушения локальной сократимости ЛЖ. Масса миокарда и ИММ составляли в среднем $109 \pm 8,7$ г и $59,5 \pm 4,9$ соответственно. Так, КДО варьировал от 52 до 94 мл, а КСО от 20 до 41 мл.

Соотношение Е/А варьировало от 0,62 до 1,23. У 10 (37%) из 27 обследованных соотношение Е/А было менее 1. Показатель КДО ЛЖ у больных тиреотоксикозом ($81,1 \pm 8,5$ мл) был достоверно ниже, чем в контроле ($142,3 \pm 8,7$ мл; $p < 0,001$). Средний КСО ЛЖ у больных был также достоверно ниже по сравнению с контролем ($p < 0,05$) (рис. 1). Индексированный КДО ЛЖ, индексированный КСО ЛЖ и масса миокарда у больных тиреотоксикозом имели статистически значимые различия по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0,05$). Длинная ось ЛЖ в диастолу и длинная ось ЛЖ к концу систолы у пациентов основной группы также были достоверно ниже по сравнению с таковыми в контрольной группе ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). Диастолический индекс сферичности на всех уровнях не превышал 0,5 и варьировал от 0,48 до 0,31, что свидетельствовало об отсутствии шарообразной формы ЛЖ у больных тиреотоксикозом. Систолический индекс сферичности был гораздо меньше аналогичного уровня диастолического показателя и варьировал от 0,26 до 0,25.

Расчетные показатели — индексы сферичности и конусности — свидетельствовали о сохранной физиологической, т. е. конусной форме ЛЖ, несмотря на уменьшение КДО, КСО, КДР, КСР. Индекс относительной толщины стенок ЛЖ свидетельствовал об относительном преобладании стенок над полостью в направлении от среднего уровня к верхушечному 0,37 и 0,69 соответственно, тогда как соотношение индекса 2H/D на базальном и среднем уровнях 0,46 и 0,37. Такой дисбаланс свидетельствует о сложности и неоднозначности процессов ремоделирования у больных с тиреотоксикозом с тенденцией к уменьшению размеров сердца, без нарушения физиологической конусности.

Таблица 2

Показатели ЛЖ у обследованных ($M \pm SD$)

Показатель	Больные тиреотоксикозом ($n = 27$)	Контроль
КДО, мл	$81,1 \pm 8,5$	$142,3 \pm 8,7$
КДО индексированный, мл/м ²	$45,0 \pm 4,6$	$69,3 \pm 5,4$
КСО, мл	$27,4 \pm 6,8$	$57,3 \pm 5,6$
КСО индексированный, мл/м ²	$15,2 \pm 4,8$	$27,9 \pm 3,9$
ОФВ, %	$69,2 \pm 5,4$	$60,3 \pm 4,5$
Е/А	$1,04 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,2$
Длинная ось (диастола), см	$7,9 \pm 0,9$	$10,6 \pm 0,7$
Длинная ось (систола), см	$5,9 \pm 0,7$	$7,8 \pm 0,8$
Масса миокарда, г	$109 \pm 8,7$	$138,2 \pm 14,8$
ИММ	$59,5 \pm 4,9$	$67,3 \pm 9,8$

Примечание. КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; ИММ — индекс массы миокарда; ОФВ — объем форсированного выдоха за 1 с.

Таблица 3

Показатели геометрии ЛЖ у больных тиреотоксикозом ($n = 27$)

Показатель	Сегмент					
	базальный		средний		верхушечный	
	диастола	систола	диастола	систола	диастола	систола
МЖП, см	$0,71 \pm 0,09$	$1,3 \pm 0,1$	$0,72 \pm 0,07$	$1,29 \pm 0,09$	$0,69 \pm 0,1$	$1,32 \pm 0,07$
ПС, см	$0,72 \pm 0,1$	$1,29 \pm 0,09$	$0,72 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,08$	$0,72 \pm 0,09$	$1,29 \pm 0,08$
БС, см	$0,74 \pm 0,1$	$1,28 \pm 0,07$	$0,71 \pm 0,09$	$1,3 \pm 0,1$	$0,71 \pm 0,08$	$1,3 \pm 0,06$
ЗСЛЖ, см	$0,72 \pm 0,08$	$1,3 \pm 0,08$	$0,7 \pm 0,08$	$1,28 \pm 0,06$	$0,7 \pm 0,11$	$1,31 \pm 0,08$
Короткая ось, см	$3,89 \pm 0,1$	$2,14 \pm 0,24$	$3,88 \pm 0,11$	$2,11 \pm 0,24$	$2,05 \pm 0,09$	$1,99 \pm 0,05$
Индекс сферичности	$0,48 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,05$	$0,48 \pm 0,07$	$0,26 \pm 0,09$	$0,31 \pm 0,07$	$0,25 \pm 0,08$
2 H/D	$0,46 \pm 0,07$	—	$0,37 \pm 0,1$	—	$0,69 \pm 0,12$	—

Примечание. ПС — передняя стенка, БС — боковая стенка, ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ, МЖП — межжелудочковая перегородка.

Лица группы контроля имели недостоверное увеличение показателя средних величин диастолической толщины стенок ЛЖ от 0,86 до 0,97 см. Аналогично и систолическая толщина стенки ЛЖ не имела статистически значимых различий с таковой у больных тиреотоксикозом. Короткая ось на всех уровнях, как в конце диастолы, так и в конце систолы, была значимо меньше у больных.

Полученные данные свидетельствуют, что у больных тиреотоксикозом в процессе ремоделирования уменьшаются полость ЛЖ в продольном и поперечном направлениях и толщина стенок ЛЖ. Индекс относительной толщины стенок ЛЖ свидетельствует преимущественно об уменьшении полости ЛЖ, чем его стенок. Систолический индекс сферичности достоверно больше у больных тиреотоксикозом на базальном и среднем уровнях, что отражает гиперкинетический характер сокращений. В совокупности с остальными показателями это позволяет выделить особенность: у больных тиреотоксикозом повышение данного показателя отмечается за счет уменьшения полости ЛЖ в отличие, к примеру, от больных с гипертрофическим ремоделированием, у которых в большей степени это вызвано утолщением стенок.

По данным ТДЭ, средняя пиковая систолическая скорость движения митрального кольца (s) и средняя скорость раннего диастолического наполнения (e) были достоверно выше в контроле по сравнению с группой больных тиреотоксикозом ($p < 0,05$), разница средней скорости позднего наполнения (a) была недостоверной (рис. 2).

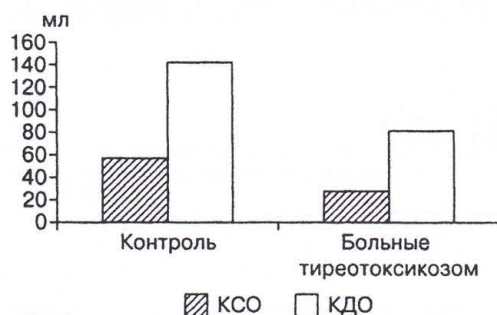


Рис. 1. Объемные показатели ЛЖ у обследуемых.

Всем пациентам выполняли пробу с физической нагрузкой с использованием тредмилла по ступенчато возрастающему типу согласно протоколу Брюс II. Критерием прекращения теста у 27 обследуемых было достижение субмаксимальной ЧСС. Средний порог толерантности в основной группе составил $57,81 \pm 14,7$ Вт, в контрольной — $148,3 \pm 11,7$ Вт ($p < 0,05$). Реакция АД составила на пике нагрузки $203,3 \pm 21,2$ мм рт. ст. Показатели ЭхоКГ группы контроля отразили увеличение ОФВ ($79,5 \pm 8,6\%$) по сравнению с исходной за счет равномерного прироста сократимости по всем стенкам. Общая диастолическая функция ЛЖ на пике нагрузки во всех случаях была более 1. Полученные результаты свидетельствуют о резком снижении порога толерантности к физическим нагрузкам у больных тиреотоксикозом.

Обсуждение

В ряде исследований, посвященных изучению ремоделирования сердца, доказано, что переход от эллипсоидной к более сферической форме сердца с увеличением объемов и массы миокарда ведет к снижению сердечного выброса и развитию сердечной недостаточности и соответствует периодам компенсации и декомпенсации сердечной патологии [2, 3]. Особенностью данной работы является исследование показателей ремоделирования в от-

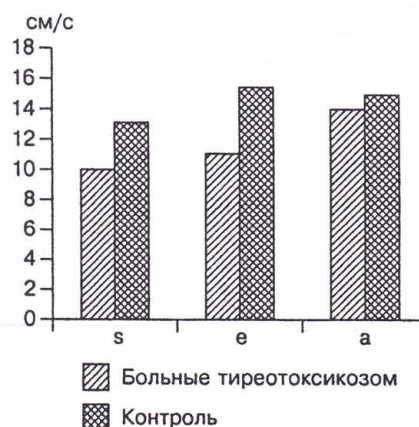


Рис. 2. Локальные скорости движения митрального кольца.

носителем ранние сроки развития тиреотоксикоза у большинства больных. Наряду с потерей массы тела по данным ТДЭ отмечается уменьшение размеров сердца с угнетением локальных скоростей движения стенок сердца и выраженным снижением толерантности к физическим нагрузкам. Известно, что тиреоидные гормоны усиливают работу сердца, увеличивая сердечную преднагрузку, которую отражает КДО [4, 8, 10]. В нашей работе мы отметили уменьшение КДО по сравнению с контролем, что согласуется с данными D. Biondi и соавт. [4], т. е. не подтвердили участие механизма Франка—Старлинга (длина—напряжение мышцы) в увеличении работы сердца при тиреотоксикозе. Увеличение ЧСС может привести к уменьшению КДО. В этом случае увеличение преднагрузки может быть обеспечено активацией силы сокращения под действием тиреоидных гормонов, увеличением венозного возврата и снижением периферического сопротивления. Мы отметили уменьшение КСО, отражающего желудочковую постнагрузку, длинной оси ЛЖ в диастолу и длинной оси ЛЖ к концу систолы, массы миокарда, а также снижение средней пиковой систолической скорости движения митрального кольца и средней скорости раннего диастолического наполнения по сравнению с контролем, что согласуется с данными P. Modesti и соавт. [9], M. Galderisi и соавт. [5]. В то же время увеличение САД, изменение периферической гемодинамики, увеличение ЧСС, т. е. уже исходные признаки гипердинамии миокарда и сниженные вазодилататорные резервы способствуют низкому порогу физической нагрузки, но позволяют сохранить высокий сердечный выброс у больных тиреотоксикозом, что представлено в данной работе. Подобные результаты приведены в работах G. Kahaly и соавт. [6, 7], которые отметили, что гиперкинетический характер сокращения миокарда обеспечивает адаптацию сердечно-сосудистой системы к избытку тиреоидных гормонов в покое, при этом уменьшая функциональный резерв сердца.

Выводы

1. У больных тиреотоксикозом без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии в относительно ранние сроки развития в процессе ремоделирования уменьшаются полость ЛЖ в продольном и поперечном направлениях и толщина стенок ЛЖ, без изменения сферичности и конусности ЛЖ. Изменение индекса относительной толщины стенок ЛЖ свидетельствует о преимущественном уменьшении полости ЛЖ.

2. У больных тиреотоксикозом без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии отмечается снижение пиковой систолической и ранней диастолической скорости движения митрального кольца.

3. У больных тиреотоксикозом отмечается снижение порога толерантности к физическим нагрузкам при высоком сердечном выбросе в покое.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Бузиашвили Ю. И., Ключников И. В. Ишемическое ремоделирование левого желудочка. — М., 2002. — С. 1—9.
2. Бузиашвили Ю. И., Мацкеплишвили С. Т., Асымбекова Э. У. и др. // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2004. — Т. 5, № 9. — С. 64—71.
3. Бузиашвили Ю. И., Мамаев Х. К., Мацкеплишвили С. Т. и др. // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2004. — Т. 5, № 9. — С. 119—127.
4. Biondi D., Palmieri E., Lombardi G., Fazio S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 968—974.
5. Galderisi M., Pietropaolo M., Celentano A. et al. // Eur. Heart J. — 2001. — Vol. 22. — P. 102.
6. Kahaly G., Chapman C., Mohr-Kahaly S. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 473—481.
7. Kahaly G., Schlosser A., Mohr-Kahaly S. // The Thyroid and Cardiovascular Risk. — Stuttgart; New York, 2005. — P. 50—53.
8. Minczykowski A., Ziemnicka K., Sowinski J., Wysocki H. // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 979.
9. Modesti P. A., Marchetta M., Gamberi T. et al. // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 483.
10. Petretta M., Bonaduce D., Spinelli L. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 145. — P. 691—696.

Поступила 25.04.08

Уважаемые читатели!

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

Наш адрес:

www.medlit.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.831-005.1-07:616.154:577.175.44

А. В. Елфимов¹, Н. Н. Спирин¹, А. Д. Ноздрачев³, М. М. Фатеев², А. О. Иванов¹**СОДЕРЖАНИЕ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ**¹Кафедра неврологии с курсом нейрохирургии и медицинской генетики (зав. — проф. Н. Н. Спирин) и²кафедра нормальной физиологии (зав. — доц. В. Н. Воловенко) Ярославской государственной медицинской академии, ³кафедра общей физиологии (зав. — акад. РАН А. Д. Ноздрачев) Санкт-Петербургского государственного университета

С помощью радиоиммунологического метода с радиоиммунологическим анализом изучали концентрацию тиреоидных гормонов (ТТГ, T_3 и T_4) в крови у пациентов с геморрагическим инсультом в виде внутримозговой гематомы. Были проанализированы 2 группы больных: 1-я — прооперированные с целью удаления внутримозговой гематомы и 2-я — пациенты с консервативным лечением. Оперативное вмешательство заканчивалось локальным фибринолизом остатка гематомы. Уровень тиреоидных гормонов исследовали в динамике с 1-го по 28-й день лечения. Каждая группа впоследствии была разбита на 2 подгруппы: выживших и умерших. В группе консервативного лечения смертность составила 77,2%, а у прооперированных — 17,2%. В ходе проведенных исследований установлено повышение концентрации ТТГ в случаях благоприятного исхода течения инсульта. У всех пациентов выявлена низкая концентрация T_3 , более выраженная у больных с плохим исходом. Уровень T_4 не отличался от контрольных значений у больных с хорошими результатами. Удаление гематомы способствовало повышению концентрации ТТГ и трийодтиронина.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, тиреоидная система, локальный фибринолиз.

A. V. Yelfimov¹, N. N. Spirin¹, A. D. Nozdrachev³, M. M. Fateyev², A. O. Ivanov¹**THE LEVELS OF THYROID HORMONES IN HEMORRHAGIC STROKE**¹Department of Neurology with a Course of Neurosurgery and Medical Genetics and ²Department of Normal Physiology, Yaroslavl State Medical Academy; ³Department of General Physiology, Saint Petersburg State University

Radioimmunoassay using was used to study the blood concentrations of thyroid hormones (thyroid-stimulating hormone (TSH), T_3 , and T_4) in patients with hemorrhagic stroke as intracerebral hematoma. The authors analyzed two patient groups: 1) those operated on for intracerebral hematoma removal; 2) those receiving medical treatment. Surgical intervention resulted in local fibrinolysis of a hematoma remnant. The level of thyroid hormones was studied over time from the 1st day to the 28th day of therapy. Each group was then divided into 2 subgroups: survivors and dead patients. Mortality group was 77.2% in the medical treatment group and 17.2% in the surgical treatment group. The performed studies established elevated concentrations in cases of good outcome of stroke. All the patients were found to have low T_3 concentrations that were more pronounced in patients with a poor outcome. The level of T_4 did not differ from the control values in patients with good results. Hematoma removal contributed to an increase in the concentrations of TSH and triiodothyronine.

Key words: hemorrhagic insult, thyroid system, local fibrinolysis.

Внутримозговые гематомы (ВМГ) как при травме мозга, так и при геморрагическом инсульте (ГИ) приводят в конечном итоге к разрушению структур головного мозга, что является пусковым фактором развития нейровегетативного синдрома с вовлечением в патологический процесс гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и надпочечниковой систем [3, 10, 12, 16]. В результате происходит снижение концентрации трийодтиронина (T_3) при нормальном или даже повышенном уровне тиреотропного гормона (ТТГ) — так называемый низкий T_3 синдром [4]. В развитии этого синдрома играют роль нарушения процессов превращения тироксина (T_4) в его метаболически активную форму T_3 под действием свободных радикалов и свободных жирных

кислот [8, 9, 13]. Было также установлено, что степень угнетения тиреоидного метаболизма имеет прогностическое значение [4, 7].

Иммуногистохимическое картирование в мозге выявило тесную взаимосвязь центральных тиронергических и норадренергических систем [11]. Зафиксировано, что субмикромоллярные концентрации T_3 и T_4 имеют нейротрансмиттерный механизм действия [15]. Специфический для мозга субстрат протеинкиназы C-RC3/нейрогранин, связанный с кальмодулином и участвующий в постсинаптических процессах, является тиреоидзависимым [14]. Головной мозг и сердечно-сосудистая система чрезвычайно чувствительны к дефициту тиреоидных гормонов [1–3].

Вполне естественным является предположение, что ВМГ при ГИ и лечебная тактика определяют выраженность тиреоидной дисфункции и клинические исходы.

Целью исследования являлось изучение состояния тиреоидной системы в различные стадии ГИ.

Материалы и методы

Все пациенты, у которых отсутствовали в анамнезе заболевания щитовидной железы (ЩЖ), но имевшие гипертоническую болезнь III стадии, рис-

Сведения об авторах**Для контактов:**

Елфимов Андрей Васильевич, канд. мед. наук, доцент.

Адрес: 150011, Ярославль, ул. Загородный сад, 11

Телефон: 8(4852) 732571

e-mail: emf@bk.ru;

Спирин Николай Николаевич, доктор мед. наук, профессор.

Ноздрачев Александр Данилович, доктор мед. наук, профессор,

акад. РАН.

Фатеев Михаил Михайлович, доктор мед. наук, профессор кафедр.

Иванов Андрей Олегович, ассистент кафедры.

ка 3, относились к одной возрастной категории (от 50 до 60 лет) и были разбиты на 3 группы: 1-я включала 58 прооперированных пациентов обоего пола (средний возраст $53,3 \pm 1,47$ года), 2-я — 22 человека обоего пола (средний возраст $58,1 \pm 1,95$ года), которым проводили консервативное лечение, и 3-я (группа контроля) — 16 человек обоего пола (средний возраст — $55,0 \pm 3,88$ года).

Первоначально 1-ю и 2-ю группы составляли пациенты с отрицательной или отсутствием положительной неврологической динамики на фоне консервативного лечения ГИ; во 2-ю группу вошли больные, чьи родственники категорически отказались от операции. Пациенты группы контроля обследовались и лечились в кардиологическом стационаре по поводу гипертонической болезни III стадии, риска 3. Больные 1-й и 2-й групп получали следующие препараты: актовегин, берлитион или тиоктадид, маннитол, раствор Лабора внутривенно, ницерголин внутримышечно. Также внутривенно использовались антибиотики (с учетом результатов бактериологического исследования мокроты) в случае наличия гипостатической бронхопневмонии и антибиотики той же группы с целью предупреждения менингоэнцефалита при дренировании гематомы. Антигипертензивная терапия во всех исследуемых группах (в том числе в группе контроля) была идентична, состояла из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и калийсберегающих диуретиков. Пациентам не проводилось лечение гепарином, стероидами, дофамином.

В 1-й группе в предоперационном периоде (на 1—7-е сутки после ГИ), а также в послеоперационном периоде (на 1—3-и, 3—7-е, 7—14-е, 14—21-е сутки) определяли концентрации ТТГ, общего T_3 , общего тироксина (T_4) в сыворотке крови. Аналогичные исследования проведены во 2-й и 3-й группах. В основе периодизации ГИ заложены критерии внутримозговой гематомы, определяемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в зависимости от стадии распада гемоглобина [6].

Для определения концентрации гормонов в сыворотке крови применяли радиоиммунологические методы с использованием РИА-наборов фирмы "Immunotech" (Чехия), основанные на выявлении меченных изотопом йода ^{125}I антител или антигенов, связывающихся с комплементарными участками молекулы гормона. Исследования проводились на гамма-счетчике Canberra Packard Cobra II Series, Auto-Gamma (Чехия). Аналитическая чувствительность набора для иммунорадиометрического определения ТТГ составляет 0,025 мМЕ/л, а функциональная — 0,141 мМЕ/л.

Показания к хирургическому удалению ВМГ определяли на основании результатов рентгеновской компьютерной томографии (томограф GE SYTEC SRI фирмы "GENERAL ELECTRIK", США). Операции выполнены классическим пункционно-аспирационным методом. В ходе операции удаляли от 30 до 50% объема гематомы. Завершалось вмешательство наружным дренированием для локального фибринолиза остатков гематомы. Тяжесть состояния оценивали по Шкале Ком Глазго

(ШКГ), результаты лечения — по Шкале Исходов Глазго (ШИГ).

Все данные обработаны в программе "Statistica 6.0". После их проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро—Уилки с целью определения значимости различий между переменными мы использовали ранговый критерий Манна—Уитни. Количественные признаки, не имеющие нормального распределения, а также выборки малых объемов описывали медианой и интерквартильным размахом Me ($Хе\ 1/4$; $Хе\ 3/4$). В случае нормального распределения значения описаны как $M \pm \sigma$. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

За весь период госпитализации в 1-й группе умерли 10 (17,2%) человек, а во 2-й — 17 (77,2%) пациентов.

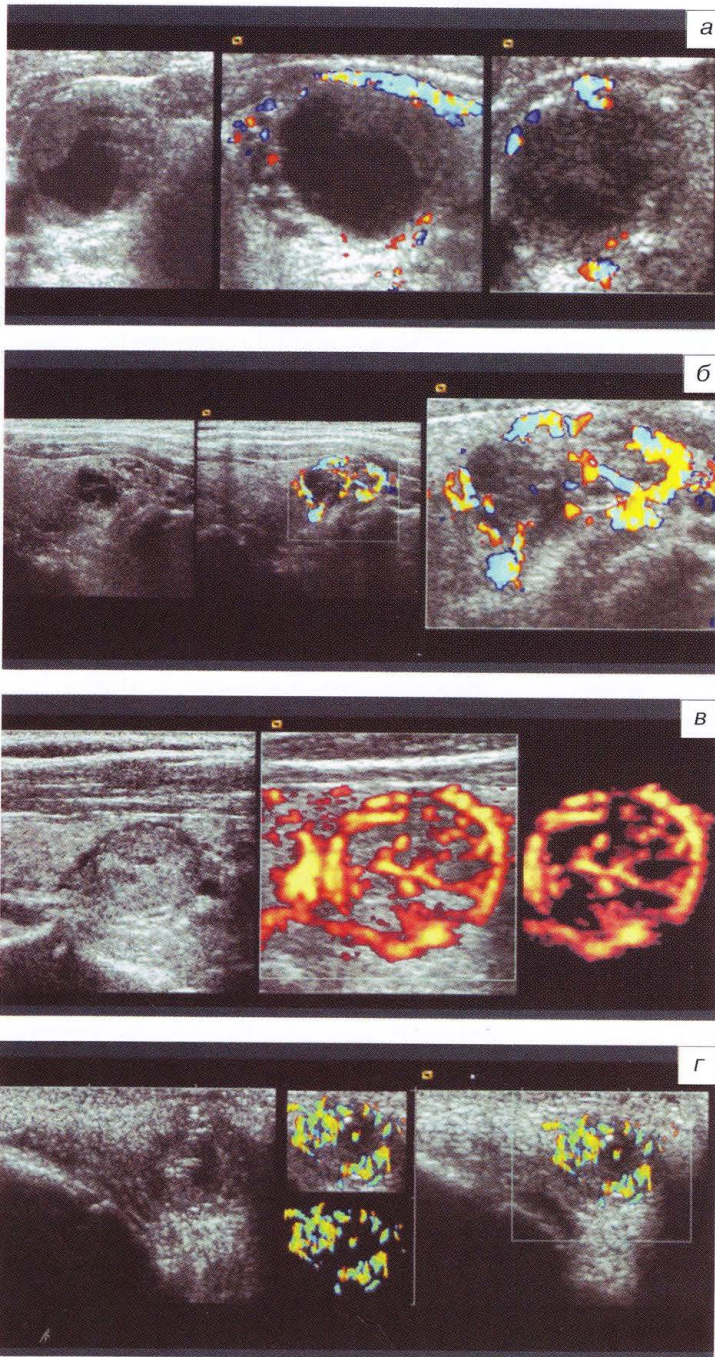
В 1-й группе тяжесть состояния до операции (в 1-е сутки после ГИ) по ШКГ была $9,58 \pm 0,66$ балла, во 2-й — $10,4 \pm 0,63$ балла ($p = 0,065$). Результаты лечения по ШИГ на момент выписки пациентов из стационара в 1-й группе составили $3,8 \pm 0,12$ балла, во 2-й — $3,2 \pm 0,2$ балла и достоверно различались ($p = 0,007$).

У всех пациентов в первые 7 дней, вне зависимости от методов лечения, зарегистрировано изменение концентрации гормонов тиреоидной системы (см. таблицу). Так, уровень ТТГ по сравнению с таковым в контрольной группе был минимальным у пациентов с поверхностной комой (в 1,5 раза меньше, $p = 0,0074$), а максимальным — у больных, находящихся в оглушении (в 1,1 раза больше, $p = 0,006$). Концентрация T_3 у всех пациентов была низкой: минимальные значения T_3 по сравнению с таковыми в контрольной группе были у больных в оглушении (в 2 раза меньше, $p = 0$), а максимальные — у пациентов с поверхностной комой (в 1,6 раза меньше, $p = 0,0009$). Концентрация T_4 была несколько выше нормальных значений у больных в оглушении ($p = 0,001$), практически совпадала с контрольными значениями у пациентов в сопоре

Концентрация гормонов тиреоидной системы в крови у всех пациентов 1-й и 2-й групп в зависимости от уровня нарушения сознания (первые 7 дней после ГИ) по ШКГ [Me ($Хе\ 1/4$; $Хе\ 3/4$)]

ШКГ	Гормон		
	ТТГ, мМЕ/л	T_3 , нмоль/л	T_4 , нмоль/л
Контроль ($n = 16$)	1,95 [1,06; 2,6]	1,99 [1,85; 2,49]	97 [68; 107,5]
Оглушение ($n = 43$)	1,8 [0,7; 2,4]*	1 [0,72; 1,2]*	99 [76; 119]*
Сопор ($n = 28$)	1,08 [0,6; 1,8]**	0,84 [0,75; 1,3]**	87 [78; 115]#
Кома I ($n = 9$)	1,2 [0,53; 1,8]**^	1,15 [1; 1,45]**^	82 [64; 86]**^

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями контрольной группы; # — между показателями больных с оглушением и сопором, оглушением и поверхностной комой; ^ — между показателями больных с сопором и поверхностной комой.



Различные варианты кровоснабжения ЩЖ.

a — Преимущественно периферическое кровоснабжение коллоидного узла (распределение единичных фрагментов цветных картограмм потоков по периферии узлового образования). Случай верифицирован; *б* — равномерное распределение цветных картограмм потоков внутри и по периферии кистозно-солоидного узла (с большей интенсивностью перинодулярных). Случай верифицирован; *в* — равномерное распределение цветных картограмм потоков внутри и по периферии аденоматозного узла (с активным интранодулярным кровоснабжением). Случай верифицирован; *г* — равномерное распределение цветных картограмм потоков внутри и по периферии узла. Папиллярный рак ЩЖ. Случай верифицирован.

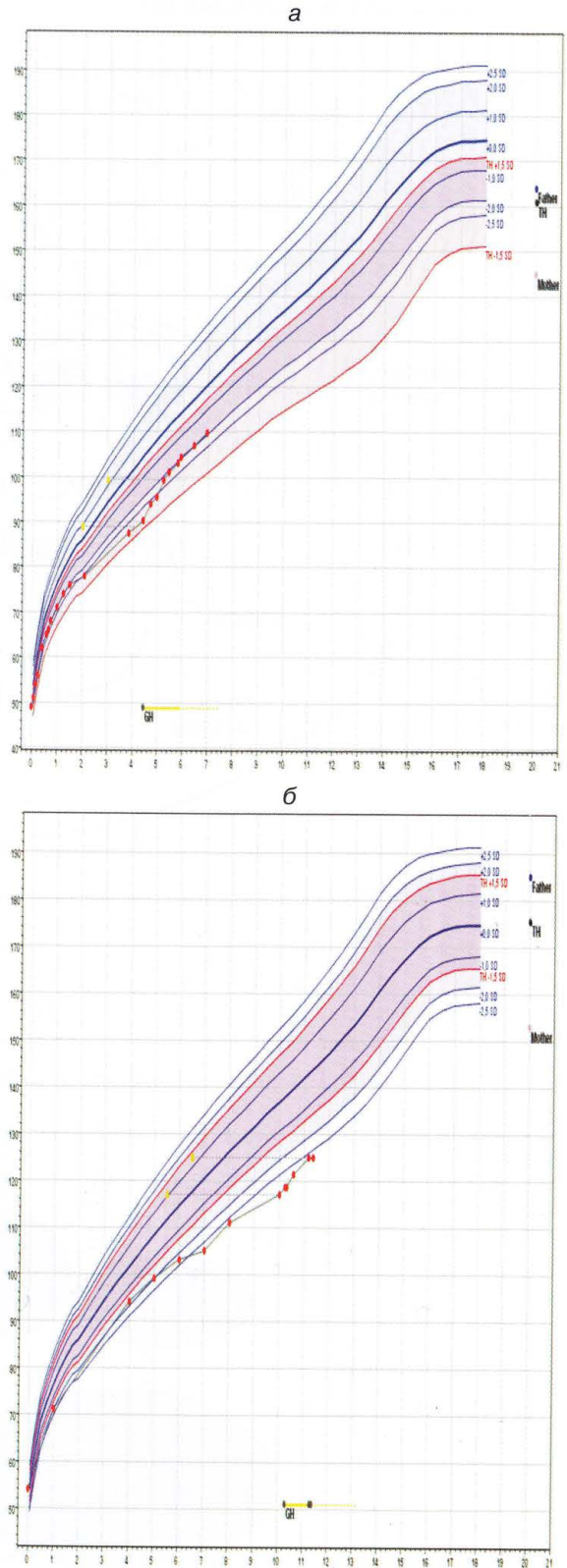


Рис. 1. Кривые роста при семейной (*a*) и несемейной (*б*) идиопатической низкорослости.

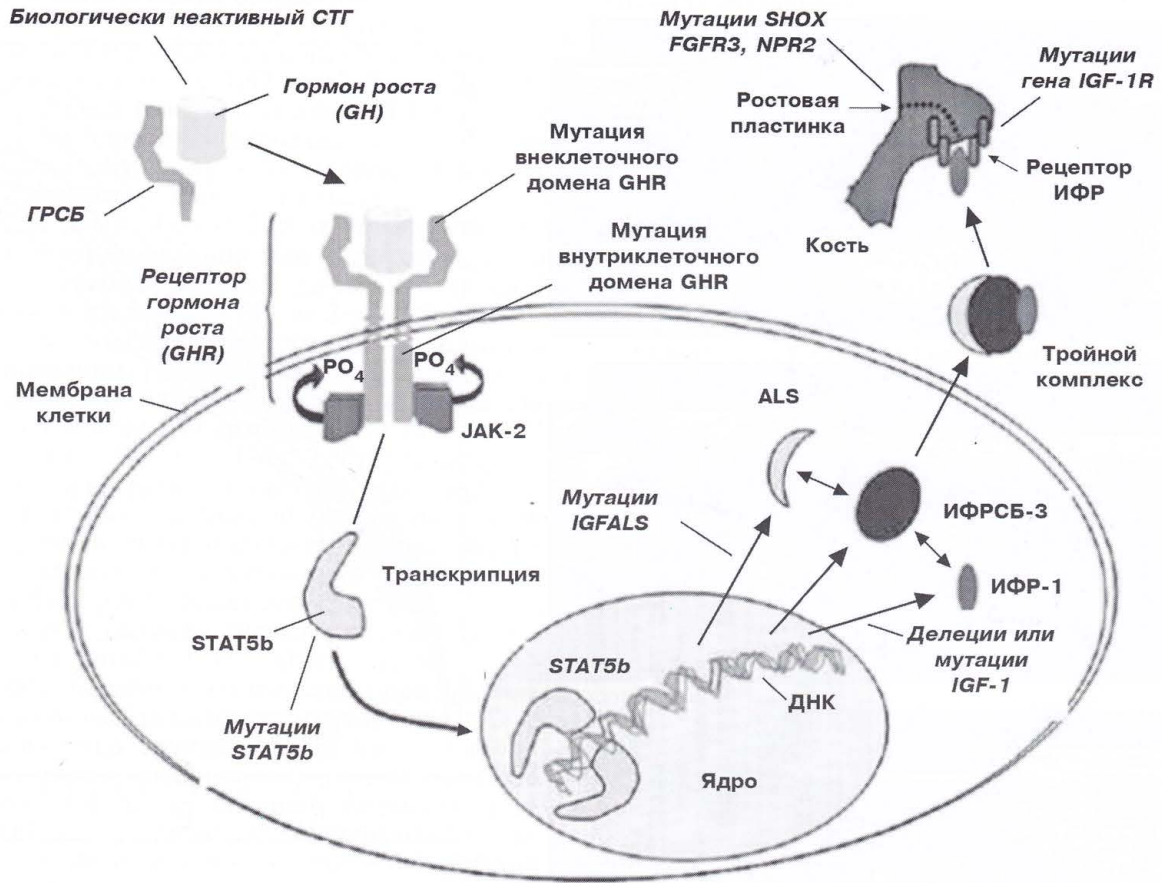
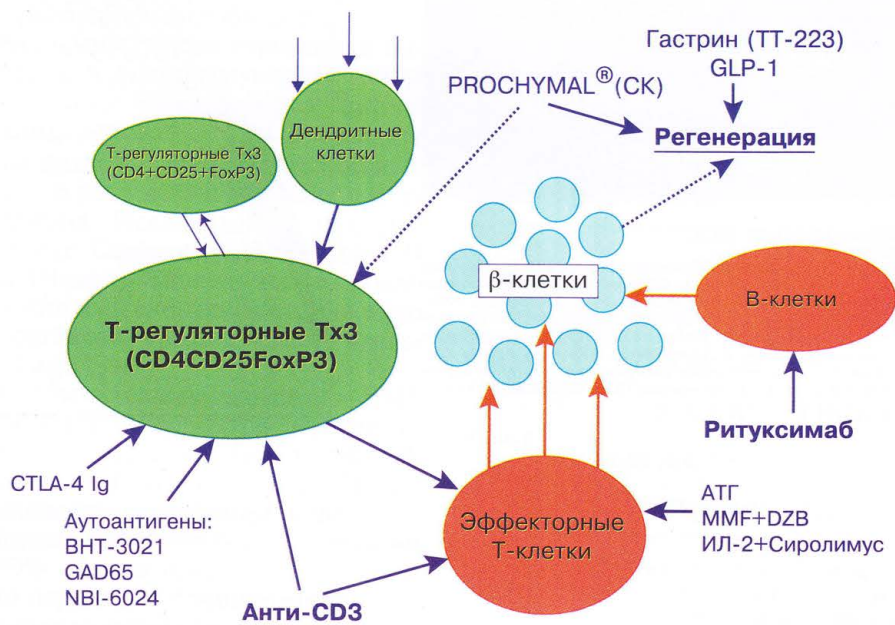


Рис. 5. Генетика идиопатической низкорослости.



Основные направления иммунотерапевтических вмешательств при СД 1-го типа. Обяснение в тексте.

($p = 0,18$) и была снижена у больных с поверхностной комой ($p = 0,015$).

В группе контроля концентрация ТТГ была 1,95 [1,06; 2,06] мМЕ/л, T_3 — 1,99 [1,85; 2,49] нмоль/л, T_4 — 97 [68; 107,5] нмоль/л и практически не изменялась в течение всего периода наблюдений (рис. 1–3).

У выживших больных 1-й группы уровень ТТГ в первые 3–7 сут после ГИ был достоверно выше ($p = 0,02$) по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля и составлял 1,8 [0,93; 2,8] мМЕ/л (см. рис. 1). После операции (3–7-е сутки) концентрация ТТГ увеличивалась до 2,4 [1,7; 3,03] мМЕ/л ($p = 0,003$).

Среди умерших больных 1-й группы уровень ТТГ изначально был ниже (1,09 [0,84; 1,37] мМЕ/л, $p = 0,013$) по сравнению с показателями контрольной группы и имел минимальные значения непосредственно перед операцией (0,55 [0,42; 0,6] мМЕ/л, $p = 0,004$). В послеоперационном периоде (3–7-е сутки) концентрация ТТГ имела тенденцию к увеличению до 0,6 [0,3; 2,1] мМЕ/л ($p = 0,037$); далее на 7–21-е сутки повышалась — 0,9 [0,1; 1,8] мМЕ/л ($p = 0,025$) и 0,92 [0,46; 1,3] мМЕ/л ($p = 0,025$) соответственно (см. рис. 1).

Уровень общего T_3 у всех пациентов 1-й группы в предоперационном периоде был низким по сравнению с таковым в контрольной группе и составлял от 1,17 [0,72; 1,2] нмоль/л ($p = 0,012$) до 1 [0,78; 1,3] нмоль/л ($p = 0$) у выживших и от 1,09 [0,84; 1,37] нмоль/л ($p = 0,0014$) до 1,0 [0,81; 1,4] нмоль/л ($p = 0,00014$) у умерших (см. рис. 2). В период 7–14-х суток с момента операции у выживших пациентов концентрация T_3 имела отчетливую тенденцию к нарастанию (до 1,13 [0,7; 1,43] нмоль/л, $p = 0,00084$), а в случаях смертельных исходов прогрессивно снижалась (до 0,5 [0,07; 0,97] нмоль/л, $p = 0,0081$). Различия концентрации T_3 между выжившими и умершими пациентами в послеоперационном периоде были достоверны (см. рис. 2).

Концентрация общего T_4 в крови в 1-й группе выживших больных в предоперационном периоде была выше по сравнению с контрольными значениями (см. рис. 3) и составляла от 100 [68; 117] нмоль/л ($p = 0,01$) до 109,5 [85; 124] нмоль/л ($p = 0$). Эти данные не отличались от значений умерших больных в 1–3-и сутки после инсульта, у которых значения T_4 колебались от 87,5 [72,5; 73,5] нмоль/л ($p = 0,032$).

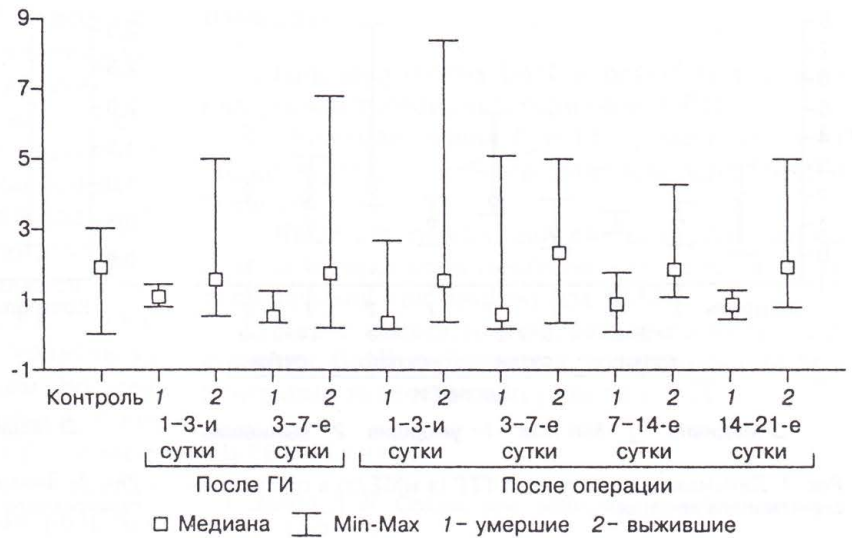


Рис. 1. Динамика концентраций ТТГ (в мМЕ/л) в группе оперированных больных.

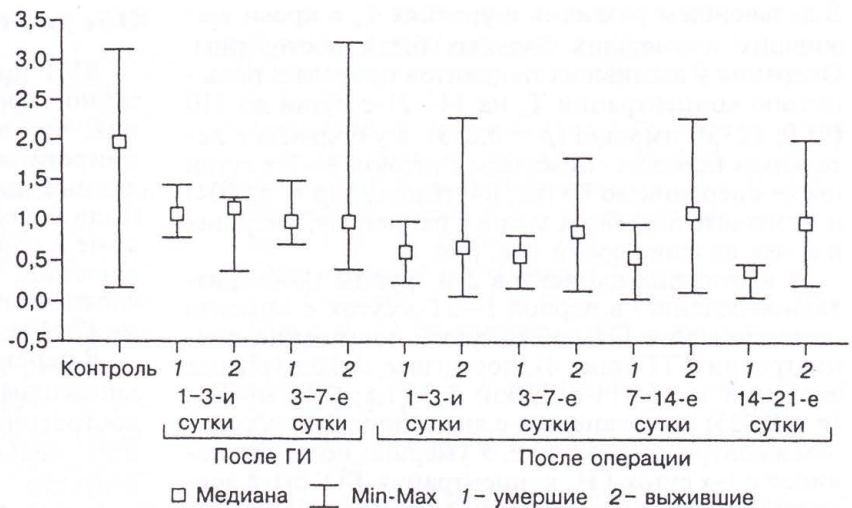


Рис. 2. Динамика концентраций T_3 (в нмоль/л) в группе оперированных больных.

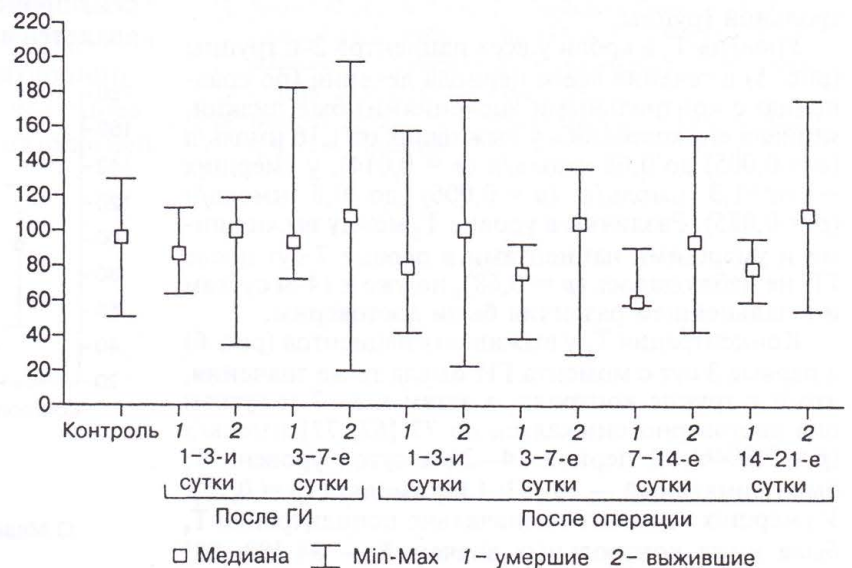


Рис. 3. Динамика концентраций T_4 (в нмоль/л) в группе оперированных больных.

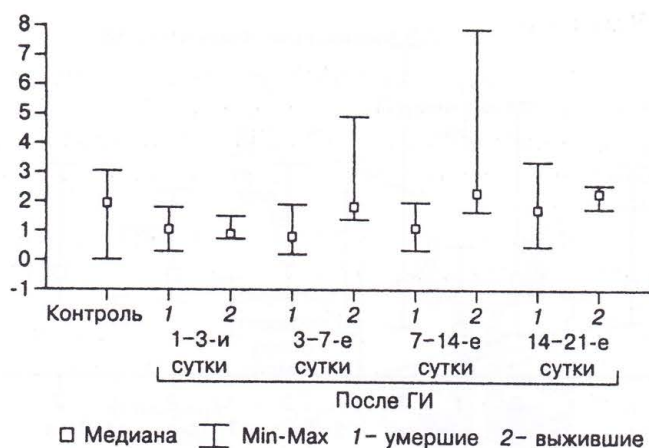


Рис. 4. Динамика концентраций ТТГ (в мМЕ/л) в группе консервативного лечения.

по сравнению с контролем) в первые трое суток до 94,0 [78; 71] нмоль/л ($p = 0,021$ по сравнению с контролем) в период 3—7-х суток после инсульта. В дальнейшем различия в уровнях T_4 в крови выживших и умерших больных были достоверны. Операция у выживших пациентов привела к повышению концентрации T_4 на 14—21-е сутки до 110 [95,0; 123,0] нмоль/л ($p = 0,033$), а у больных с летальным исходом снижалась в период 3—7-х суток после операции до 80 [62; 84] нмоль/л ($p = 0,0004$) и незначительно была выше у пациентов, умерших в более поздние сроки (см. рис. 3).

У выживших пациентов 2-й группы (консервативное лечение) в период 1—21-х суток с момента возникновения ГИ наблюдалось повышение концентрации ТТГ (рис. 4), достигшее максимальных значений на 7—14-е сутки: 2,3 [1,8; 2,6] мМЕ/л ($p = 0,025$) по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе. У умерших больных, начиная с 1-х суток ГИ, концентрация ТТГ была достаточно низкой и составляла 1,05 [0,5; 1,5] мМЕ/л ($p = 0,0067$). У умерших больных в период 14—21-х суток после инсульта содержание ТТГ практически совпадало с таковым у выживших и пациентов контрольной группы.

Уровень T_3 в крови у всех пациентов 2-й группы (рис. 5) в течение всего периода лечения (по сравнению с контрольными значениями) был низкий, медиана его колебалась у выживших от 1,16 нмоль/л ($p = 0,005$) до 0,68 нмоль/л ($p = 0,014$), у умерших — от 1,3 нмоль/л ($p = 0,006$) до 0,5 нмоль/л ($p = 0,025$). Различий в уровне T_3 между выжившими и умершими пациентами в первые 7 сут после ГИ не наблюдалось ($p = 0,68$), но уже к 14-м суткам и в дальнейшем различия были достоверны.

Концентрация T_4 у выживших пациентов (рис. 6) в первые 3 сут с момента ГИ имела те же значения, что и в группе контроля, а затем к 3—7-м суткам она достоверно снижалась до 77 [62; 77] нмоль/л ($p = 0,0046$). В период 14—21-х суток уровень T_4 был нормальный — 79 [63; 135] нмоль/л ($p = 0,25$). У умерших пациентов изначально концентрация T_4 была ниже контрольных значений — 84 [80; 88] нмоль/л ($p = 0,01$), далее на протяжении лечения прогрессивно снижалась, достигая минимальных

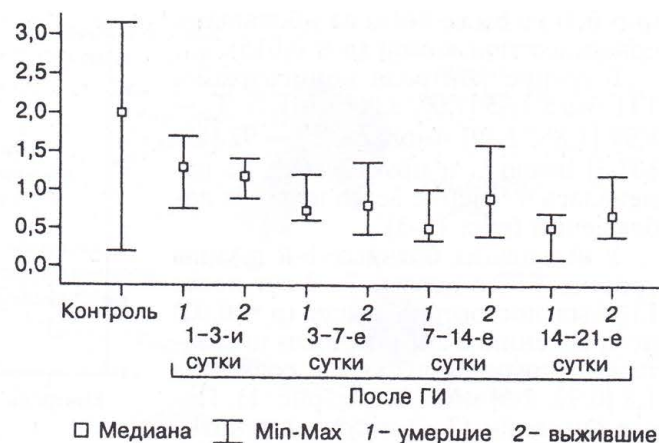


Рис. 5. Динамика концентраций T_3 (в нмоль/л) в группе консервативного лечения.

значений на 14—21-е сутки — 75,5 [52; 82] нмоль/л ($p = 0,01$).

Обсуждение

ВМГ при ГИ вызывают дисфункцию гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системы. Создается впечатление, что выраженность этой дисфункции ассоциирована с клиническим исходом ГИ. Выявленные нами изменения тиреоидной системы были более грубыми у пациентов, находящихся в коме и сопоре, по сравнению с пациентами в оглушении, что согласуется с данными других исследований при тяжелой черепно-мозговой травме [7, 10—12].

В первые 3 сут с момента возникновения ВМГ концентрация ТТГ у выживших пациентов была достоверно выше по сравнению с данными умерших больных, что указывает на раздражение структур гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Изначально низкие концентрации ТТГ у умерших впоследствии больных свидетельствуют о развитии более выраженных патологических процессов в вышеуказанных структурах, что является прогностически неблагоприятным фак-

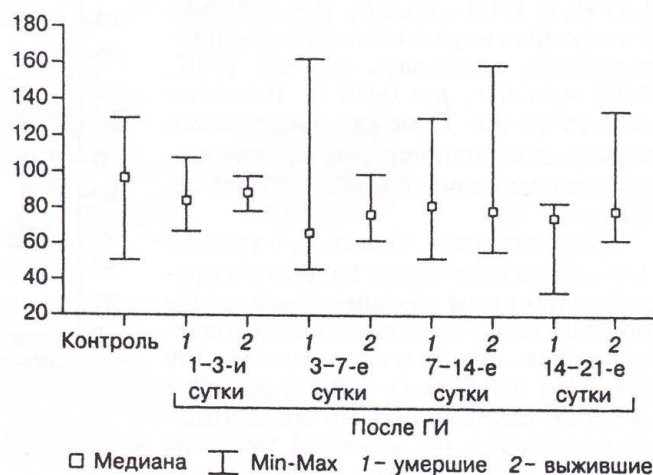


Рис. 6. Динамика концентраций T_4 (в нмоль/л) в группе консервативного лечения.

тором в течении ГИ. Концентрация T_3 во всех наблюдениях была низкой. В группе неоперированных больных уровень T_3 среди выживших пациентов оставался стабильным, тогда как у умерших впоследствии пациентов — прогрессивно снижался. Вполне вероятно, что низкая концентрация T_3 у выживших после операции является физиологически выгодным для организма состоянием. Концентрация T_4 у лечившихся консервативно исходно была низкой, а на 7–14-е сутки после ГИ в группе выживших уровень T_4 приблизился к контрольным значениям. Во всех случаях летального исхода концентрация T_4 продолжала снижаться. У оперированных больных с благоприятным исходом уровень T_4 после операции практически не отличался от контрольных значений. У больных, умерших в послеоперационном периоде, оперативное вмешательство не повлияло на концентрацию T_4 .

Таким образом, оперативное лечение ВМГ при ГИ позволяет снизить смертность в 4,5 раза, что согласуется с результатами ведущих специалистов в хирургии инсультов [5]. Устранение компрессии головного мозга способствует восстановлению нейродинамических процессов, в том числе и в структурах, определяющих состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Вполне вероятно, что такая малотравматичная операция, как пункционно-аспирационная эвакуация гематомы, приводит к раздражению стресс-реализующих структур мозга и тем самым к угнетению тиреоидного обмена. Изменение тактики удаления гематомы (исключение аспирационного метода и замена его локальным фибринолизом) позволит снизить интраоперационное раздражение срединных структур мозга и тем самым уменьшить угнетение тиреоидной системы [5]. На момент выписки всех больных из стационара отмечалась гипотиреоидизация, что согласуется с результатами исследований у пациентов с острой сосудистой патологией головного мозга [4].

Выводы

1. При инсультных ВМГ наблюдаются изменения уровня тиреоидных гормонов и ТТГ.
2. Снижение уровня T_3 и ТТГ у пациентов с ГИ ассоциируется с неблагоприятным клиническим исходом.
3. Функция тиреоидной системы является одним из индикаторов прогноза и определения тактики лечения при инсультных ВМГ.
4. После проведения оперативного вмешательства при ВМГ наблюдается восстановление концентрации тиреоидных гормонов и ТТГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левина Л. И. Сердце при эндокринных заболеваниях. — Л., 1989.
2. Левченко И. А., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринол. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 13–22.
3. Провоторов В. М., Грекова Т. И., Будневский А. В. // Рос. мед. журн. — 2002. — № 5. — С. 30–33.
4. Скворцова В. И., Платонова И. А., Островцев И. В. и др. // Журн. неврол. и психиатр. — 2002. — Т. 100, № 4. — С. 22–27.
5. Скворцова В. И., Крылов В. В. (ред.). Геморрагический инсульт: Практическое руководство. — М., 2005.
6. Трофимова Т. Н. (ред.). Нейрорадиология. — СПб., 2005.
7. Шотов А. А., Чудинов А. А. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1988. — Т. 88, № 5. — С. 11–13.
8. Boelen A., Platvoet-Ter Schiphorst M. C., Wiersinga W. M. // J. Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 77, N 6. — P. 1695–1699.
9. Chan P. H. // J. Neurotrauma. — 1992. — Vol. 9, Suppl. 2. — P. 417–423.
10. Chiolerio R., Berger M. // New Horizons. — 1994. — Vol. 17, N 1. — P. 25–29.
11. Dratman M. B., Gordon J. T. // Thyroid. — 1996. — Vol. 6. — P. 639–647.
12. Hackl J. M., Gottardis M., Wieser C. et al. // Intensive Care Med. — 1991. — Vol. 17, N 1. — P. 25–29.
13. Huang T. S., Boado R. J., Chopra I. J. et al. // Endocrinology. — 1987. — Vol. 121, N 2. — P. 498–503.
14. Inigues M. A., De Lecea L., Guandano-Ferraz A. et al. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137, N 3. — P. 1032–1041.
15. Matsuura H., Nakazawa S., Wakabayashi I. // Neurosurgery. — 1985. — Vol. 16. — P. 791–795.
16. Wang G. L., Zhu C. // Chin. Med. J. — 1991. — Vol. 104, N 9. — P. 764–769.

Поступила 18.03.08

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 615.214.32.03:616.89-02:616.379-008.64].015.4.076.9

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

АНТИДЕПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ α -ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ И РЕАМБЕРИНА ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ У МЫШЕЙ

Кафедра фармакологии (зав. — доктор мед. наук, проф. И. А. Волчегорский) ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Росздрава

Развитие аллоксанового диабета у мышей сопровождается увеличением длительности "поведения отчаяния", гомологичного депрессии у человека, и сопутствующим снижением активности животных в "открытом поле". Курсовое применение α -липоевой кислоты (α -ЛК) и реамберина в течение 2 нед в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, оказывает антидепрессивное действие, проявляющееся редукцией "поведения отчаяния" и активизацией больных мышей в "открытом поле". Антидепрессивный эффект 2-недельного применения α -ЛК и реамберина связан с уменьшением выраженности гипергликемии. Реамберин, в отличие от α -ЛК, уменьшает содержание глюкозы в крови мышей с аллоксановым диабетом, снижает их летальность и корригирует расстройства поведения в "открытом поле" даже при однократном введении относительно низких доз.

Ключевые слова: аллоксановый диабет, депрессивные расстройства поведения, гипергликемия, α -липоевая кислота, реамберин.

I. A. Volchegorsky, L. M. Rassokhina, I. Yu. Miroshnichenko

THE ANTIDEPRESSANT EFFECTS OF α -LIPOIC ACID AND REAMBERIN IN MURINE ALLOXAN DIABETES

Department of Pharmacology, Chelyabinsk State Medical Academy, Russian Agency for Health Care

The development of alloxan diabetes in mice is followed by a longer duration of despair behavior, homologous depression in man and a concomitant decrease in the activity of animals in the open field. The 2-week course of α -lipoic acid (α -LA) and reamberin in the doses equivalent to the human therapeutic range exerts an antidepressant activity, as appeared by a reduction in despair behavior and activation of sick mice in the open field. The antidepressant effect of 2-week use of α -LA and reamberin is associated with diminished hyperglycemia. Unlike α -LA, reamberin lowers the blood content of glucose in mice with alloxan diabetes, reduces their mortality, and corrects behavioral disorders in the open field even when relatively low doses are singly administered.

Key words: alloxan diabetes, depressive disorders, hyperglycemia, α -lipoic acid, reamberin.

Развитие сахарного диабета (СД) сопряжено с высоким риском сопутствующей депрессии, которая существенно затрудняет достижение компенсации СД, способствует эскалации его поздних осложнений и снижает качество жизни пациентов [8, 9, 11, 13]. Важно добавить, что лечение широко распространенных сердечно-сосудистых осложнений СД нередко требует назначения лекарственных средств, обладающих депрессогенной активностью (статинов, β -адреноблокаторов и антагонистов кальция) [13]. Целенаправленная терапия СД-коморбидной депрессии оказывает благоприятное влияние на углеводный обмен, увеличивает качество жизни больных и повышает их комплаентность [11]. Вместе с тем на фоне СД отмечается снижение эффективности средств фармакотерапии депрессии [18]. При этом многие антидепрессанты оказывают транзиторное гипергликемизирующее действие [11], а патогенетическая коррекция гипергликемии (инсулинотерапия) неблагоприятно влия-

ет на аффективный статус [17]. Это свидетельствует о необходимости поиска новых, эффективных и безопасных подходов к лечению депрессии у больных СД.

Депрессивные расстройства у больных СД в значительной степени обусловлены формированием нейропатических осложнений данного заболевания [11], в частности развитием диабетической энцефалопатии [12]. Это иллюстрирует возможную перспективу терапии СД-коморбидной депрессии с помощью лекарственных средств, оказывающих антинейропатическое действие. К числу таких средств относятся α -липоевая кислота (α -ЛК) [14, 16] и производное янтарной кислоты (препарат N-(1-дезоксид-D-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцината; реамберин) [4, 6]. Важно добавить, что помимо выраженного антинейропатического действия оба эти средства оказывают благоприятное влияние на углеводный обмен при СД [1, 5, 16].

Представленная статья посвящена изучению влияния α -ЛК и реамберина на выраженность депрессивных расстройств поведения (ДРП) в сопоставлении с динамикой гликемии при аллоксановом диабете у мышей.

Материалы и методы

Проведено исследование на 375 половозрелых беспородных мышках обоего пола, массой 18–25 г.

Сведения об авторах

Для контактов:

Волчегорский Илья Анатольевич

Адрес: 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

Телефон: 8(351) 232-74-69

e-mail: volcheg@yandex.ru

Рассохина Любовь Михайловна, канд. мед. наук, доцент.

Мирошниченко Ирина Юрьевна, ассистент кафедры.

Организация работы соответствовала международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [10]. СД моделировали путем подкожного введения аллоксана тригидрата ("La Chema", Чехия) или аллоксана моногидрата ("ДИА ЭМ", Россия) в эквивалентных дозах (300 и 245 мг/кг соответственно). Мыши контрольной группы получали эквивалентное количество 0,9% раствора NaCl.

Через 72 ч после индукции СД мышей, получивших инъекцию аллоксана, равномерно распределяли на подгруппы экспериментальной терапии и контроля. Изученные лекарственные средства вводили внутривенно, 1 раз в сутки, на протяжении 14 дней. α -ЛК и реамберин применяли в 3 дозах, экстраполированных из разовых дозировок терапевтического диапазона для человека с учетом различий в величинах относительной площади поверхности тела [3]. В обоих случаях минимальной дозой изучаемого диапазона являлась 1/2 от расчетного эквивалента средней терапевтической дозы (ЭСТД). В качестве максимальной дозировки использовали удвоенный ЭСТД. Препарат α -ЛК (берлитион, "Berlin-Chemie", Германия) применяли в дозах 50, 100 и 200 мг/кг. Изученные дозы 1,5% раствора реамберина ("Полисан", Санкт-Петербург) составили 25, 50 и 100 мл/кг. Животные контрольных подгрупп получали соответствующие объемы 0,9% раствора NaCl. Для предотвращения фатального кетоацидоза и гибели мышей, начиная с 4-го дня после инъекции аллоксана всем животным с экспериментальным СД проводили базисную инсулинотерапию. С этой целью мышам 1 раз в сутки подкожно вводили 6 IU/kg инсулина аспарата двухфазного (НовоМикс 30 Пенфилл, "Novo nordisk", Дания).

Через 1, 7 и 14 дней от начала экспериментальной терапии оценивали мотивацию к изучению незнакомого пространства в "открытом поле" [20] с последующим изучением устойчивости к депрессогенному воздействию по длительности "поведения отчаяния" в 6-минутном тесте подвешивания за хвост [19]. Затем животных декапитировали и получали кровь для определения гликемии. Во всех случаях за 1 сут до эксперимента мышей лишали пищи при сохранении свободного доступа к воде.

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

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что введение аллоксана приводит к 2—4-кратному возрастанию концентрации глюкозы в крови мышей на всех сроках эксперимента (табл. 1, 2). Через 96 ч после индукции экспериментального СД в контрольных группах животных была отмечена летальность от 22,2 до 42,1% (табл. 3). Базисная инсулинотерапия оказалась недостаточной для коррекции гипергликемии, но эффективно

Таблица 1

Влияние реамберина на длительность "поведения отчаяния", активность в "открытом поле" и выраженность гипергликемии при аллоксановом диабете у мышей

Группа	Курс введения	Горизонтальная активность (смена секторов)	Ориентировочная активность (вертикальные стойки)	Исследовательская активность (выглядывания через отверстия)	Длительность "поведения отчаяния" (в секундах)	Уровень глюкозы, ммоль/л
Интактный контроль	1 ($n = 14$)	68,57 $\pm$ 9,91	12,43 $\pm$ 2,20	13,29 $\pm$ 2,66	118,64 $\pm$ 11,67	5,01 $\pm$ 0,76
	7 ($n = 10$)	93,60 $\pm$ 3,06	42,40 $\pm$ 1,75	39,50 $\pm$ 1,73	85,20 $\pm$ 4,84	5,43 $\pm$ 0,49
	14 ($n = 15$)	69,00 $\pm$ 5,15	32,27 $\pm$ 1,37	30,93 $\pm$ 1,92	98,27 $\pm$ 4,94	7,23 $\pm$ 0,56
Аллоксановый диабет (контроль)	1 ($n = 12$)	25,58 $\pm$ 9,34*	6,75 $\pm$ 3,01*	4,83 $\pm$ 2,25*	182,83 $\pm$ 37,69*	21,60 $\pm$ 3,89*
	7 ($n = 12$)	30,92 $\pm$ 2,60*	17,08 $\pm$ 2,23*	15,25 $\pm$ 1,80*	183,67 $\pm$ 5,78*	25,24 $\pm$ 1,39*
	14 ($n = 13$)	24,08 $\pm$ 2,70*	12,00 $\pm$ 1,53*	11,62 $\pm$ 1,50*	213,69 $\pm$ 13,57*	23,69 $\pm$ 1,86*
1/2 ЭСТД (25 мл/кг)	1 ($n = 15$)	57,80 $\pm$ 9,59**	14,07 $\pm$ 2,45**	9,87 $\pm$ 1,87**	177,53 $\pm$ 28,24	11,23 $\pm$ 3,29**
	7 ($n = 11$)	63,64 $\pm$ 5,64**	29,00 $\pm$ 2,96**	25,45 $\pm$ 2,73**	138,91 $\pm$ 8,14**	25,43 $\pm$ 3,21
	14 ($n = 11$)	32,36 $\pm$ 3,87	18,82 $\pm$ 2,21**	18,00 $\pm$ 2,66**	173,55 $\pm$ 18,68**	16,92 $\pm$ 2,62**
1 ЭСТД (50 мл/кг)	1 ($n = 16$)	43,25 $\pm$ 9,60	7,56 $\pm$ 2,42**	6,75 $\pm$ 2,14**	170,31 $\pm$ 24,09	15,59 $\pm$ 3,25
	7 ($n = 11$)	57,36 $\pm$ 5,11**	26,45 $\pm$ 2,69**	24,27 $\pm$ 2,58**	140,18 $\pm$ 7,92**	25,76 $\pm$ 3,84
	14 ($n = 11$)	39,45 $\pm$ 2,48**	19,27 $\pm$ 1,34**	24,91 $\pm$ 1,18**	149,64 $\pm$ 8,79**	14,52 $\pm$ 1,91**
2 ЭСТД (100 мл/кг)	1 ($n = 15$)	34,20 $\pm$ 8,49	7,13 $\pm$ 2,40**	5,80 $\pm$ 2,20**	181,20 $\pm$ 31,86	13,25 $\pm$ 3,08
	7 ($n = 11$)	58,64 $\pm$ 8,09**	29,36 $\pm$ 3,86**	25,45 $\pm$ 3,65**	144,73 $\pm$ 12,33**	23,89 $\pm$ 3,77
	14 ($n = 11$)	42,55 $\pm$ 2,30**	26,55 $\pm$ 1,13**	23,73 $\pm$ 1,32**	138,55 $\pm$ 7,10**	12,86 $\pm$ 1,58**

Примечание. В таблице представлены результаты регистрации актов поведенческой активности, полученные в течение 5-минутного наблюдения за животными в "открытом поле"; длительность "поведения отчаяния" оценивали в 6-минутном тесте подвешивания за хвост. Интактным мышам вместо аллоксана, реамберина и инсулина вводили 0,9% NaCl; контрольным мышам с аллоксановым диабетом вместо реамберина вводили эквивалентное количество 0,9% NaCl; * — $p < 0,05$ по сравнению с интактным контролем; ** — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой мышей с аллоксановым диабетом; значимость межгрупповых различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна—Уитни, Вальда—Вольфовица, Колмогорова—Смирнова.

Таблица 2

Влияние α -липоевой кислоты на длительность "поведения отчаяния", активность в "открытом поле" и выраженность гипергликемии при аллоксановом диабете у мышей

Группа	Курс введения	Горизонтальная активность (смена секторов)	Ориентировочная активность (вертикальные стойки)	Исследовательская активность (выглядывания через отверстия)	Длительность "поведения отчаяния" (в секундах)	Уровень глюкозы, ммоль/л
Интakтный контроль	1 (n = 18)	80,67 $\pm$ 7,48	13,83 $\pm$ 2,33	13,17 $\pm$ 1,62	107,89 $\pm$ 6,70	8,42 $\pm$ 1,03
	7 (n = 10)	62,40 $\pm$ 5,67	29,60 $\pm$ 2,50	28,00 $\pm$ 2,33	90,20 $\pm$ 5,75	5,91 $\pm$ 0,36
	14 (n = 11)	60,82 $\pm$ 3,93	31,10 $\pm$ 1,45	29,91 $\pm$ 1,86	97,64 $\pm$ 4,82	7,52 $\pm$ 0,67
Аллоксановый диабет (контроль)	1 (n = 14)	44,64 $\pm$ 8,49*	11,36 $\pm$ 2,37	9,71 $\pm$ 1,91	181,79 $\pm$ 22,31*	17,82 $\pm$ 2,26*
	7 (n = 10)	24,80 $\pm$ 2,56*	13,60 $\pm$ 1,88*	11,00 $\pm$ 1,42*	212,00 $\pm$ 12,61*	23,29 $\pm$ 1,56*
	14 (n = 10)	22,00 $\pm$ 3,03*	12,00 $\pm$ 1,86*	11,80 $\pm$ 1,93*	212,10 $\pm$ 17,32*	25,85 $\pm$ 1,68*
1/2 ЭСТД (50 мг/кг)	1 (n = 14)	43,67 $\pm$ 11,04	4,00 $\pm$ 1,33**	5,13 $\pm$ 1,94	139,87 $\pm$ 17,17**	25,67 $\pm$ 5,49
	7 (n = 15)	35,40 $\pm$ 2,90**	20,33 $\pm$ 2,03**	20,93 $\pm$ 1,87**	140,20 $\pm$ 13,92**	16,10 $\pm$ 0,98**
	14 (n = 13)	43,46 $\pm$ 3,28**	25,00 $\pm$ 1,89**	24,15 $\pm$ 1,31**	118,54 $\pm$ 6,75**	10,13 $\pm$ 1,10**
1 ЭСТД (100 мг/кг)	1 (n = 13)	48,86 $\pm$ 8,01	7,07 $\pm$ 1,61	6,29 $\pm$ 2,07**	149,64 $\pm$ 23,34	20,76 $\pm$ 4,28
	7 (n = 12)	33,42 $\pm$ 2,96	21,00 $\pm$ 2,15**	17,83 $\pm$ 1,66**	160,67 $\pm$ 10,25**	16,33 $\pm$ 0,85**
	14 (n = 11)	39,91 $\pm$ 2,63**	21,91 $\pm$ 1,04**	22,18 $\pm$ 1,26**	126,73 $\pm$ 5,28**	9,13 $\pm$ 1,25**
2 ЭСТД (200 мг/кг)	1 (n = 15)	50,59 $\pm$ 6,49	7,18 $\pm$ 1,45**	5,24 $\pm$ 1,38**	155,18 $\pm$ 16,93	20,29 $\pm$ 2,18
	7 (n = 10)	40,50 $\pm$ 4,70**	22,00 $\pm$ 2,05**	21,80 $\pm$ 1,94**	127,90 $\pm$ 8,30**	17,74 $\pm$ 1,03**
	14 (n = 11)	41,45 $\pm$ 3,27**	21,45 $\pm$ 1,44**	22,36 $\pm$ 1,61**	121,91 $\pm$ 6,61**	9,17 $\pm$ 0,56**

Примечание. В таблице представлены результаты регистрации актов поведенческой активности, полученные в течение 5-минутного наблюдения за животными в "открытом поле"; длительность "поведения отчаяния" оценивали в 6-минутном тесте подвешивания за хвост. Интактным мышам вместо аллоксана, α -ЛК и инсулина вводили 0,9% NaCl; контрольным мышам с аллоксановым диабетом вместо α -ЛК вводили эквивалентное количество 0,9% NaCl; * — $p < 0,05$ по сравнению с интактным контролем; ** — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой мышей с аллоксановым диабетом; значимость межгрупповых различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна—Уитни, Вальда—Вольфовица, Колмогорова—Смирнова.

предотвращала гибель больных животных. В отсутствие инсулинотерапии использованная доза аллоксана вызывала 100% летальность мышей на 7-е сутки после введения.

Выраженная гипергликемия сопровождалась существенным снижением активности животных в "открытом поле" и нарастанием продолжительности "поведения отчаяния". В объединенных выборках контрольных животных с аллоксановым диабетом на все сроки эксперимента длительность "поведения отчаяния" отрицательно коррелировала с изученными показателями поведения в "открытом поле" (r_s от $-0,487$ до $-0,875$; $p = 0,001$ — $< 0,001$). Данная закономерность свидетельствует о том, что в основе угнетения мотивации к исследованию незнакомого пространства лежат ДРП, так как имобильность в тесте подвешивания за хвост у мышей гомологична депрессии у человека [19].

Отдельного внимания заслуживает анализ взаимосвязей между длительностью "поведения отчаяния" и выраженностью гипергликемии в интегральных выборках контрольных мышей с различной продолжительностью аллоксанового диабета. Независимо от параллельного прироста концентрации глюкозы в крови и длительности имобильности в тесте подвешивания за хвост, эти показатели не коррелировали между собой ни через 96 ч, ни через 10 дней после введения аллоксана. Это позволяет считать, что ДРП мышей на ранних стадиях экспериментального диабета не связаны с нарушениями углеводного обмена и скорее всего являются неспецифическим проявлением болезни [15], обусловленным воспалительным поражением поджелудочной железы и печени в ранние сроки после введения аллоксана [7]. Лишь через 17 сут с момента индукции аллоксанового диабета была выявлена прямая зависимость продолжительности "поведения

отчаяния" от показателей гликемии ($r_s = 0,571$; $p < 0,001$). По-видимому, этот срок характеризуется формированием состояния, гомологичного диабетической энцефалопатии человека, при которой хроническая гипергликемия становится основным фактором метаболического поражения головного мозга с сопутствующим развитием депрессии [8, 11, 12]. Стоит добавить, что по мере увеличения

Таблица 3

Влияние реамберина и α -липоевой кислоты на показатели летальности при аллоксановом диабете у мышей через 96 ч после введения аллоксана

Группа	Число животных в группе	Число погибших животных	Летальность, %
<i>Реамберин</i>			
Интakтный контроль	14	0	0
Аллоксановый диабет (контроль)	19	8	42,1*
1/2 ЭСТД (25 мл/кг)	15	0	0**
1 ЭСТД (50 мл/кг)	17	1	5,9**
2 ЭСТД (100 мл/кг)	19	4	21,1
<i>α-Липоевая кислота</i>			
Интakтный контроль	18	0	0
Аллоксановый диабет (контроль)	18	4	22,2
1/2 ЭСТД (50 мг/кг)	18	5	25,0
1 ЭСТД (100 мг/кг)	18	5	27,8
2 ЭСТД (200 мг/кг)	20	5	25,0

Примечание. Интактным мышам вместо аллоксана, реамберина и α -ЛК вводили 0,9% NaCl; контрольным мышам с аллоксановым диабетом вместо реамберина и α -ЛК вводили эквивалентное количество 0,9% NaCl; * — $p < 0,05$ по сравнению с интактным контролем; ** — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой мышей с аллоксановым диабетом; значимость межгрупповых различий оценивали с помощью точного критерия Фишера; на более поздних сроках исследуемые ЛС не влияли на летальность мышей с аллоксановым диабетом.

продолжительности экспериментального СД в контрольных группах животных отмечалось прогрессирующее нарастание дефицита активности в "открытом поле" и длительности "поведения отчаяния" (см. табл. 1, 2).

Введение α -ЛК и реамберина мышам с аллоксановым диабетом привело к существенным изменениям показателей "поведения отчаяния" и активности в "открытом поле". Направленность и выраженность эффекта исследуемых средств существенно зависели от дозы и длительности их применения. Однократное введение α -ЛК и реамберина привело к диаметрально противоположным изменениям поведения больных животных.

Через 24 ч после разового применения реамберина было отмечено существенное нарастание активности в "открытом поле" (см. табл. 1). Наиболее эффективной оказалась минимальная доза (1/2 ЭСТД), вызвавшая двукратное увеличение всех видов активности больных мышей в "открытом поле". Использование более высоких дозировок (1 ЭСТД и 2 ЭСТД) привело к интенсификации исследовательской и ориентировочной активности больных мышей, но не оказало значимого влияния на их двигательную активность. В изученном диапазоне доз однократно вводимый реамберин не повлиял на длительность "поведения отчаяния" у мышей с аллоксановым диабетом.

Однократное применение относительно высоких доз α -ЛК (1 ЭСТД и 2 ЭСТД), в отличие от реамберина, вызвало слабо выраженное, но достоверное уменьшение исследовательской активности больных мышей (см. табл. 2). Разовое введение минимальной дозы α -ЛК приводило к более чем двукратному снижению ориентировочной активности в "открытом поле" и достоверному сокращению длительности "поведения отчаяния". Подобное сочетание эффектов характерно для отдельных трициклических антидепрессантов, оказывающих нежелательное седативное действие в начале курсового применения [13]. По мере увеличения длительности терапии такими тимоаналептиками их седативное действие нивелируется с параллельным развитием антидепрессивного эффекта. Аналогичная ситуация была отмечена при 7- и 14-кратном введении α -ЛК мышам с аллоксановым диабетом (см. табл. 2). Обе схемы курсового введения всех изученных доз α -ЛК вызвали достоверную редукцию "поведения отчаяния" и параллельное увеличение всех видов активности больных животных в "открытом поле" (см. табл. 2). Единственное исключение составила двигательная активность мышей с аллоксановым диабетом, получавших ЭСТД α -ЛК. Данный показатель оставался неизменным по сравнению с контролем в течение 1-й недели курса и достоверно возрастал лишь через 14 дней от начала применения α -ЛК.

Курсовое применение реамберина тоже вызвало значимую коррекцию расстройств поведения у мышей с экспериментальным СД (см. табл. 1). При 7- и 14-кратном введении всех доз реамберина наблюдались достоверное увеличение активности больных мышей в "открытом поле" и сокращение периода иммобильности в тесте подвешивания за хвост. Полученные данные согласуются с результа-

тами клинического исследования, продемонстрировавшими развитие выраженного тимоаналептического эффекта у больных СД, получавших курсовое лечение реамберинотом [6]. Исключение составила двигательная активность животных, получавших 1/2 ЭСТД реамберина в течение 2 нед. В этом случае показатель поведенческой активности статистически не отличался от соответствующего параметра контрольной группы.

Отдельного внимания заслуживает динамика гликемии у животных с аллоксановым диабетом в процессе применения α -ЛК и реамберина. Как видно (см. табл. 2), α -ЛК не влияла на выраженность гипергликемии при однократном введении, но существенно снижала содержание глюкозы в крови при 7- и 14-дневном применении всех изученных доз. Установленный факт согласуется с данными о благоприятном действии курсового введения α -ЛК на углеводный обмен при СД [2, 16]. Аналогичный эффект реамберина развивался быстрее, зависел от дозы и носил двухфазный характер. Уже однократное введение минимальной дозы реамберина почти в 2 раза снизило показатели гликемии у больных мышей (см. табл. 1). Разовое введение 1 ЭСТД и 2 ЭСТД не отразилось на выраженности гипергликемии. То же самое касается 7-дневного введения всех изученных доз. Лишь 2-недельное применение реамберина привело к уменьшению гипергликемии при всех режимах дозирования.

Полученные данные позволяют считать, что антидепрессивный эффект α -ЛК и реамберина при аллоксановом диабете в значительной степени связан с их корригирующим влиянием на расстройство углеводного обмена. Особого внимания заслуживает быстрое восстановление мотивации к исследованию незнакомого пространства в "открытом поле" с параллельным уменьшением гипергликемии под действием минимальной дозы реамберина. Еще более наглядным свидетельством корригирующего действия реамберина на метаболические расстройства при аллоксановом диабете является достоверное снижение показателей летальности (см. табл. 3). Этот эффект также наблюдался при разовом введении относительно низких доз реамберина. Важно добавить, что однократное применение α -ЛК не оказало влияния ни на выраженность гипергликемии, ни на летальность больных мышей. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что реамберин превосходит α -ЛК по темпу развития корригирующего эффекта в отношении расстройств мотивированного поведения и углеводного обмена при аллоксановом диабете у мышей.

Выводы

1. Развитие аллоксанового диабета у мышей сопровождается расстройствами мотивированного поведения, гомологичными депрессии у человека.

2. Курсовое применение α -ЛК и реамберина в течение 2 нед в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, оказывает антидепрессивное действие, проявляющееся коррекцией

расстройств мотивированного поведения у мышей с аллоксановым диабетом.

3. Антидепрессивный эффект 2-недельного применения α -ЛК и реамберина при аллоксановом диабете связан с уменьшением выраженности гипергликемии.

4. Реамберин в отличие от α -ЛК уменьшает содержание глюкозы в крови мышей с аллоксановым диабетом, снижает их летальность и корригирует расстройства поведения даже при однократном введении относительно низких доз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Кремникова В. М. // Журн. неврол. и психиатр. — 2000. — № 10. — С. 57–64.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремникова В. М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. — М., 2005.
3. Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. — Челябинск, 2000.
4. Волчегорский И. А., Москвичева М. Г., Чащина Е. Н. // Клин. мед. — 2004. — № 11. — С. 31–35.
5. Волчегорский И. А., Москвичева М. Г., Чащина Е. Н. // Тер. арх. — 2005. — № 10. — С. 10–15.
6. Волчегорский И. А., Москвичева М. Г., Чащина Е. Н. // Журн. неврол. и психиатр. — 2005. — № 2. — С. 41–45.
7. Волчегорский И. А., Цейликман В. Э., Цейликман О. Б. // Вестн. РАМН. — 2005. — № 8. — С. 21–25.
8. Волчегорский И. А., Местер Н. В., Зотова О. Г. // Журн. неврол. и психиатр. — 2006. — № 9. — С. 12–16.
9. Волчегорский И. А., Местер Н. В. // Клин. мед. — 2007. — № 2. — С. 40–45.
10. Копаладзе Р. А. // Успехи физиол. наук. — 1998. — Т. 29, № 4. — С. 74–92.
11. Коркина М. В., Елфимова Е. В. // Журн. неврол. и психиатр. — 2003. — № 12. — С. 66–70.
12. Коркина М. В., Елфимова Е. В. // Журн. неврол. и психиатр. — 2004. — № 3. — С. 80–84.
13. Смуглевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. — М., 2007.
14. Ametov A. S., Barinov A., Dyck P. J. et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 770–776.
15. Dantzer R., Bluthé R.-M., Laye S. et al. Neuroimmunomodulation: Mol. Aspects, Integrative Systems, and Clin. Adv. — 1998. — N 840. — P. 586–591.
16. Foster T. S. // Diabetes Educ. — 2007. — Vol. 33, N 1. — P. 111–117.
17. Hoh J. H., Park J. K., Lee H. J. et al. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2005. — Vol. 68, N 3. — P. 243–248.
18. Miyata S., Hirano S., Kamei J. // Neuropsychopharmacology. — 2004. — Vol. 29, N 3. — P. 461–469.
19. Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. // Psychopharmacology. — 1985. — Vol. 85. — P. 367–370.
20. Weischer M. L. // Psychopharmacology. — 1976. — Vol. 50. — P. 275–279.

Поступила 25.09.08

◆ ОБЗОРЫ

© Д. Н. ЛАПТЕВ, 2009

УДК 615.276.2/4.03:616.379-008.64-085

Д. Н. Лаптев

ИММУНОТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ЕЕ ПЕРСПЕКТИВЫ. ЧАСТЬ 1

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

В обзоре обобщены экспериментальные данные проведенных иммунологических исследований при сахарном диабете. Представлены основные иммунотерапевтические направления при сахарном диабете, описаны предполагаемые механизмы создания иммунологической толерантности. Приводится краткий обзор проведенных и проводимых в настоящее время клинических исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет, иммунотерапия, моноклональные антитела.

D. N. Laptev

IMMUNOTHERAPY FOR TYPE 1 DIABETES: STATE-OF-THE-ART AND PROSPECTS. PART 1

Endocrinology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

The review summarizes experimental data from immunological studies in diabetes. It presents the basic immunotherapeutic areas in diabetes and describes the proposed mechanism for developing immunological tolerance. On-going clinical studies are briefly overviewed.

Key words: diabetes mellitus, immunotherapy, monoclonal antibodies.

Сахарный диабет (СД) 1-го типа — это аутоиммунное заболевание с длительным продромальным периодом. В

Для контактов:

Лаптев Дмитрий Никитич, канд. мед. наук, научный сотрудник.
Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11
Факс: 8-495-124-02-66
e-mail: laptevDN@ya.ru

связи с этим одним из наиболее перспективных направлений в его лечении должно быть иммунотерапевтическое воздействие. Такие подходы начали разрабатывать начиная с 70-х годов прошлого столетия. Однако к настоящему времени в общепринятую клиническую практику не внедрено ни одного иммунотерапевтического препарата (ИТП), направленного на лечение СД. С одной стороны, это может быть объяснено недостаточно ясным пониманием чрезвычайно сложного механизма

развития аутоиммунного процесса при СД 1-го типа, а с другой — трудностями при разработке и внедрении ИТП.

Основная роль в патогенезе аутоиммунного процесса при СД 1-го типа принадлежит аутореактивным Т-клеткам, также в этом процессе участвуют В-клетки посредством продукции антител. В настоящее время важную роль в защите от развития аутоиммунного процесса отводят регуляторным Т-клеткам, несущим на своей поверхности CD4CD25FoxP3. Применение ИТП направлено в первую очередь на эти основные звенья иммунопатологического процесса (см. рисунок).

За последнее время было исследовано множество ИТП применительно к лечению СД 1-го типа. Как правило, выбор основывался на появлении нового ИТП с учетом современных данных о патогенезе аутоиммунного процесса. Иммунотерапевтические подходы можно условно разделить по времени начала иммунотерапии и антигенспецифичности (табл. 1). Иммунотерапевтические средства включают в себя антипролиферативные агенты (метотрексат, азатиоприн), системные иммуномодуляторы (БЦЖ, линомид, интерферон- γ — ИФН- γ и т. д.), ингибиторы Т-клеток (циклоsporин), моноклональные антитела — МКАТ (Анти-CD3, CD4, CD20, CD52), аутоантигены (инсулин, ДНК-вакцина, основанная на проинсулине, человеческий рекомбинантный GAD65 и т. д.), стволовые клетки (стволовые клетки пуповинной крови, культивированные *ex vivo* мезенхиальные стволовые клетки взрослого человека), дендритные клетки.

Необходимость разделения по антигенспецифичности продиктована различием в подходе к лечению СД и по воздействию на иммунную систему организма. Антигеннеспецифичная терапия направлена на создание иммунологической толерантности к собственным антигенам со снижением аутоиммунного ответа без изменения иммунитета к инфекционным агентам. Антигеннеспецифичная иммуномодуляция в большинстве случаев приводит к иммуносупрессии, что связано с неспецифическим снижением иммунной реактивности организма. В идеале иммунотерапия СД должна защищать β -клетки и при этом давать минимальное количество побочных эффектов. Очевидно, что этому критерию больше соответствует антигенспецифичная терапия. Однако такие разделение и характеристика несколько условны. Например, использование аутологических генно-инженерных дендритных клеток не может быть отнесено к антигенспецифичной терапии, хотя по своему иммунотерапевтическому воздействию ближе именно к ней.

К настоящему времени проведено множество исследований по иммунотерапии СД. При этом клинические работы на людях предварялись изучением ИТП на ла-

бораторных животных, в первую очередь на мышах линии NOD (Non-obese diabetic mice) и ВВ-крысах (Bio-Breeding). В табл. 2 приведены основные иммунотерапевтические вмешательства при СД у лабораторных животных и человека. И хотя множество из использованных препаратов (более 200) эффективно излечивали СД на животных моделях, лишь только несколько из них были исследованы на людях [46]. Во-первых, это связано с тем, что далеко не все методики, использованные на лабораторных животных, приемлемы для людей в связи с выраженными побочными эффектами и/или неэтичностью. Во-вторых, достаточно трудно получить финансовую поддержку для таких серьезных клинических исследований.

На людях картина была совершенно иной. Многие методы, показавшие свою эффективность на животных, оказались нерезультативными на людях. У мышей линии NOD аутоиммунный процесс поражения β -клеток схож с таковым у людей. На 12-й неделе жизни у них развивается аутоиммунный Т-клеточно-опосредованный СД 1-го типа. У NOD-мышей развитие аутоиммунного СД связано с МНС II класса, который кодирует одну молекулу I-Ag7 (аналог HLA-DQB1 у человека) [5]. NOD-мыши, экспрессирующие HLA, отличный от I-Ag7, не заболевают СД [31, 33, 37, 40, 42, 43, 45, 48, 49]. Также трансплантация аллогенного костного мозга от линий животных, у которых не развивается диабет, предотвращает развитие заболевания у NOD-мышей, несущих I-Ag7 [24–28]. Интересным представляется следующее обстоятельство. В процессе секвенирования МНС класса II A β NOD-мышей была установлена замена нейтрального серина на остаток аспарагиновой кислоты в 57-й позиции. Точно такая же "не аспарагиновая" замена в 57-м положении была выявлена у людей, предрасположенных к развитию СД, в гомологичном аллеле HLA-DQ β , таком как DQ β 0302 [48]. Особое значение 57-й позиции для развития аутоиммунного СД было продемонстрировано трансгенной экспрессией молекулы I-Ag7 с остатком аспарагиновой кислоты в 57-м положении, предотвращающей развитие болезни [27, 41].

Механизм, посредством которого осуществляется защитное действие протективных HLA-аллелей, в настоящее время не вполне ясен. Предполагается, что это связано с тем, что наличие аспарагиновой кислоты в 57-м положении стабилизирует молекулы МНС II класса посредством образования солевого моста (salt bridge) с остатком аргинина в 79-й позиции α -цепи [10]. Кроме того, 57-й аминокислотный остаток β -цепи МНС II класса является частью комплекса, соединяющегося с 9-м аминокислотным остатком связываемых пептидов, и I-Ag7, и DQ β 0302 связываются с пептидами, у которых имеются

Таблица 1

Иммунотерапевтические подходы при СД 1-го типа

Время начала терапии	Антигенспецифичность	Пример
До манифестации заболевания	Антигенспецифичная терапия	Инсулин интраназально, перорально, парентерально
После манифестации заболевания	Антигеннеспецифичная терапия	Никотинамид, БЦЖ, циклоsporин, кетотифен, витамин D ₃ , диета с исключением белка глютена, докозагексаеновая кислота, смеси на основе гидролизованного коровьего молока
	Антигенспецифичная терапия	NBI-6024 (измененный пептидный лиганд, соответствующий участку В-цепи инсулина с 9-й по 23-ю аминокислоту), IBC-VS01 (В-цепь инсулина в сочетании с неполным адьювантом Фрейнда), BHT-3021 (ДНК-вакцина, основанная на проинсулине), DIAMYD® (человеческий рекомбинантный GAD65), DiaPer277 [иммуногенный пептид p277 из белка теплового шока (Hsp60b остатки 437-460)], вакцина на основе HLA-аутоантигенов
	Антигеннеспецифичная терапия	Циклоsporин, азатиоприн, никотинамид, антигитотитарный иммуноглобулин, БЦЖ, диазоксид, ИФН- γ , PRODIAB, анти-CD3, CD4, CD20, CD52, МКАТ, стволовые клетки пуповинной крови, аутологичные генно-инженерные дендритные клетки, линомид, культивированные <i>ex vivo</i> мезенхиальные стволовые клетки взрослого человека (PROCHYMAL™)

Таблица 2

Иммунотерапевтические вмешательства при СД у лабораторных животных и человека (адаптировано из [12])

Иммунотерапевтические вмешательства	NOD-мыши	ВВ-крысы	Человек
Неспецифическая иммуносупрессия			
Циклоспорин А	+	+	+
Азатиоприн	+	-	+
Такролимус (FK 506)	+	+	-
Рапамицин	+	-	-
Деоксиспергуалин	+	+	-
Моноклональные антитела			
Анти-CD3	+	-	+
Анти-CD4	+	-	-
Анти-CD8	+	-	-
Анти-CD28	+	-	-
Анти-CD40L	+	-	-
Анти-CD45	+	-	-
Анти-ИФН- γ	+	+	-
Анти-МНС II класса	+	+	-
Антилимфоцитарная сыворотка	+	+	-
Поликлональные антитела			
Антитимоцитарный глобулин	+	-	+
CTLA4-Ig	+	-	-
β -Клеточные аутоантигены			
Инсулин	+	-	+
Нативная молекула:	+	-	+
подкожно	+	-	+
перорально	+	-	+
интраназально	+	+	+
В-цепь	+	-	+
Пептидный лиганд 9-23 (интраназально) GAD:	+	-	+
нативная молекула	+	-	-
пептид	+	-	-
иммуногенный пептид p277	+	-	+
Цитокины			
ИЛ-4:			
системно	+	-	-
генная терапия	+	-	-
ИЛ-10:			
системно	+	-	-
генная терапия	+	-	-
ИЛ-12-антагонисты	+	-	-
Другое:			
никотинамид	+	+	+
вакциноterapia	+	-	+
БЦЖ	+	-	+
вакцина Q-лихорадки	+	+	-
стрептококковый экстракт	+	-	-

Примечание. Прочерк — исследование не проводилось.

кислотные остатки (аспарагиновая, глутаминовая кислоты) в 9-й позиции, в то время как такие пептиды не связываются в присутствии аспарагиновой кислоты в 57-м положении, что также может приводить к нестабильности молекулы МНС. В кристаллической структуре I-Ag7 также выявляется необычный открытый участок в 9-м положении, эта готовность к связыванию с Т-клеточным рецептором (ТКР) может играть роль и в патогенезе аутоиммунного процесса при СД [13]. Нестабильность молекулы МНС или ее плохая связывающая способность могут приводить к быстрой диссоциации пептидов от этих молекул, что уменьшает сродство при взаимодействии ТКР/антитело/МНС в процессе негативной селекции в тимусе. Таким образом, аутореактивные Т-клетки ускользают на периферию.

Казалось бы, при схожести аутоиммунного процесса у человека и животных результаты применения ИТП должны либо совпадать, либо незначительно различаться. Однако клиническая практика опровергла это предположение. Многие методы, показавшие свою эффективность на животных, оказались нерезультативными на людях (табл. 3–5).

Считается, что высокая эффективность ИТП на лабораторных животных связана с несколькими обстоятельствами. Развитие аутоиммунного диабета у NOD-мышей очень чувствительно к различным внешним факторам, что является особенностью этой модели СД. В большинстве случаев лечение у лабораторных животных начинали в доклиническую стадию заболевания, до 12-недельного возраста. Среди методов иммунотерапии, показавших свою эффективность у животных старше этого возраста, следует отметить поликлональную антилимфоцитарную сыворотку [32], белок теплового шока p277 [16] и МКАТ к CD3 [11]. Данное обстоятельство предполагает, что аутоиммунный процесс в доклиническую стадию до конца не установился и еще очень гибок. Позже только методы, непосредственно воздействующие на иммунопатогенетические пути, сохраняют свою эффективность.

К сожалению, применительно к людям точность диагностики СД в этой стадии очень низка. С учетом возможных побочных эффектов это делает применение ранней иммунотерапии неоправданным у большого числа людей, которые никогда бы не заболели СД [6]. В клинической стадии СД, когда диагноз может быть точно установлен, потеря β -клеток уже велика, что значительно снижает эффективность иммунотерапии.

Иммунотерапия до манифестации СД

Чем раньше будет начато лечение СД, тем выше вероятность успеха. Это связано с тем, что заболевание не зашло слишком далеко, не достигло критической точки, еще есть запас β -клеток для регенерации. В настоящее время, исследуя генетические HLA-маркеры и антитела к β -клеткам, у врачей есть возможность определять лиц, предрасположенных к развитию СД. Кроме того, дополнением к ранней диагностике СД служит исследование секреции инсулина и толерантности к глюкозе.

Антигенспецифичная терапия

Завершенные исследования

Антигенспецифическое предотвращение развития СД может быть достигнуто с помощью вакцин, пептидов, полученных из островковых антигенов, или полных белков β -клеток (см. табл. 3). Основной механизм, посредством которого может осуществляться действие аутоантигенов, это увеличение Т-регуляторных клеток, специфических для островков Лангерганса. Они подавляют пролиферацию и распространение аутоагрессивных Т-клеток, вероятней всего, посредством модуляции антигенпрезентирующих клеток (АПК) [47]. Основное преимущество антигенспецифичной терапии состоит в локальности ее воздействия, что сводит к минимуму побочные эффекты. Кроме того, эффект от ее применения длительный и не требует повторного вмешательства в иммунную систему.

Одним из основных аутоантигенов в процессе аутоиммунного поражения при СД 1-го типа является инсулин. После экспериментов на животных последовали клинические исследования на людях, и первые результаты применения инсулина для профилактики СД внушали ученым оптимизм. У людей, предрасположенных к СД, инсулин с профилактической целью впервые был использован в Joslin Diabetes Center, США [25]. В этой работе 5 родственников с высоким риском развития СД

Таблица 3

Исследования по превентивной антигенотерапии

Иммуно-терапевтический препарат	Название и статус исследования	Количество участников и критерии включения в исследование	Путь введения и дозировка препарата	Результат	Источник
<i>Завершенные исследования</i>					
Инсулин	Пилотное, завершено в 1993 г.	—	Парентерально	Малое количество участников. Суггестивный положительный эффект	[25]
Инсулин	Пилотное, завершено в 1998 г.	Всего 14 участников, из них 7 — группа контроля. Родственники 1-й степени родства больных СД 1-го типа в возрасте старше 4 лет, положительные по ICA, снижение ПФСИ ниже 5-й перцентили при В/ВГТТ, нормальный ОГТТ	Парентерально	3 из 7 в группе, получавшей лечение, и 6 из 7 в контрольной группе заболели СД. Титры GAD, ICA, IA-2 не изменились. Малое количество участников. Суггестивный положительный эффект	[18]
Инсулин	DPT-1 2 этапа: парентеральный завершен в 2002 г., пероральный завершен в 2005 г.	Пероральный инсулин: 103 391 родственник больных СД 1-го типа 1-й и 2-й степени родства, из них для участия отобрано 372 человека, позитивных по ICA и IAA и с сохраненной ПФСИ в сочетании с риском развития диабета в течение 5 лет 26—50%. Средний возраст 10,5 года (7—14 лет). Парентерально: 84 228 родственников больных СД 1-го типа 1-й и 2-й степени родства, из них для участия отобрано 339 позитивных по ICA и IAA и со сниженной ПФСИ с риском развития СД в течение 5 лет более 50%. Средний возраст 11,2 года	Перорально: 7,5 мг/сут. Парентерально: 0,25 ЕД/кг/сут плюс ежегодно 4-дневные курсы инсулина внутривенно	Перорально: 44 человека в группе, получавшей инсулин перорально, и 53 в контрольной группе заболели СД (hazard ratio (HR) 0,764; $p = 0,189$). У лиц с высоким титром IAA (≥ 80 nU/ml) эффективность перорального инсулина была достоверно выше по сравнению с группой с низким титром IAA (39—79 nU/ml; HR 0,566; $p = 0,015$) Парентерально: 69 человек в группе, получавшей инсулин, и 70 в контрольной группе заболели СД ($p = 0,96$)	[15, 44]
Инсулин	INIT I, завершено в 2004 г.	38 человек, средний возраст 10,8 года, в крови определялось одно антитело к β -клеткам или больше	Интраназально 1,6 мг ежедневно в течение 10 дней, затем 2 дня в неделю в течение 6 мес	Ускорения разрушения β -клеток не было, побочные эффекты не выявлены, обнаружены изменения иммунитета, связанные с толерантностью слизистой оболочки к инсулину	[20]
<i>Исследования, проходящие в настоящее время</i>					
Инсулин	INIT II, продолжается	Планируется обследовать 16 500 близких родственников больных СД 1-го типа в возрасте от 4 до 30 лет или от 4 до 20 лет в случае 2-й степени родства, из них будут отобраны 264 человека, позитивных по 2 и более антителам	Интраназально (1,6 или 16 мг)	—	https://studies.thegeorgeinstitute.org/init
Инсулин	DIPP, продолжается	В настоящее время в исследование включено более 8500 детей с высоким риском развития СД 1-го типа, более чем у 110 из них клинически манифестировал диабет	Интраназально	—	http://research.utu.fi/dipp

получали в течение 5 дней внутривенно инсулин каждые 9 мес в сочетании с ежедневными подкожными инъекциями инсулина. После 3 лет наблюдения у 1 из них и у 7 человек, отказавшихся от лечения, развился СД. Через 1 год после начала этой работы, в 1989 г., было инициировано другое рандомизированное контролируемое пилотное исследование, завершившееся в 1998 г. Критерии включения в исследование были схожи с таковыми в предыдущем исследовании: родственники 1-й степени родства в возрасте старше 4 лет, имеющие антитела ICA, снижение первой фазы секреции инсулина (ПФСИ) ниже 5-й перцентили, выявленные при внутривенном глюкозотолерантном тесте (ВГТТ), и нормальные показатели орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Из 1736 родственников больных СД было отобрано 17 человек, удовлетворявших этим критериям, из них 14 согласились принять участие в исследовании и были разделены на 2

группы: группу лечения инсулином и группу контроля. Инсулин вводили внутривенно в первые 7 дней и затем каждые 12 мес, подкожные инъекции инсулина продолжали в течение 6 мес, длительность исследования составила 7 лет. В результате 3 из 7 пациентов в группе, получавшей лечение, и 6 из 7 человек в контрольной группе заболели СД. Титры GAD, ICA, IA-2 при этом не изменились. Таким образом, оба исследования дали схожие результаты, однако малое количество участников не позволило сделать далеко идущих выводов, которые могли оказаться неправильными.

Получение положительных результатов по применению инсулина с профилактической целью инициировало начало новых, более глобальных исследований, таких, как Diabetes Prevention Trial (DPT-1). В исследовании DPT-1 (рандомизированное плацебо-контролируемое, двойное слепое) участвовало более 100 тыс. родственни-

Таблица 4

Превентивная антигеннеспецифичная иммунотерапия

Иммунотерапевтический препарат	Название и статус исследования	Количество участников и критерии включения в исследование	Путь введения и дозировка препарата	Результат	Источник
<i>Завершенные исследования</i>					
Никотинамид	European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT), завершено в 2004 г.	552 близких родственника больных СД 1-го типа с положительными титрами ICA и нормальным ОГТТ	Перорально 1,2 г/м ² /сут в течение 5 лет	Отсутствие эффекта. Из 159 заболевших СД 1-го типа 82 были в основной и 77 в контрольной группе	[19]
Никотинамид	Deutsche Nicotinamide Intervention Study (DENIS), завершено в 1998 г.	55 сиблингов больных СД 1-го типа в возрасте 3–12 лет с положительным титром ICA	Перорально 1,2 г/м ² /сут в течение 3 лет	Отсутствие эффекта	[28]
Циклоспорин	Пилотное, завершено в 1996 г.	Родственники больных СД 1-й степени родства с титром ICA $\geq$ 20 JDFU, ПФСИ ниже 10-го перцентиля, НТГ 6 участников в основной группе и 9 в контрольной	Перорально 7,5 мг/кг/сут с постепенным снижением к 1-му году исследования	Задержка развития, но не предотвращение СД 1-го типа. В контрольной группе все 9 человек заболели в течение 12 мес. В основной группе 4 человека заболели на 5-й, 24-й и 47-й месяцы, 2 оставшихся не заболели в течение 47 и 57 мес после начала исследования	[9]
Кетотифен	Пилотное, завершено в 1994 г.	9 пациентов с положительным титром ICA, с ПФСИ ниже 2,5 перцентиля	Перорально в течение 3 мес	Отсутствие эффекта. 7 из 9 человек заболели СД 1-го типа в течение 1 года	[7]
БЦЖ	Ряд исследований с 1995 по 2005 г.	—	БЦЖ внутрикожно	Отсутствие эффекта	[14, 23, 34]
Аглютиновая диета	Завершено в 2002 г.	7 родственников больных СД 1-го типа 1-й степени родства в возрасте до 6 лет с 2 или более положительными титрами IAA, GAD, IA-2	Аглютиновая диета в течение 12 мес	Отсутствие эффекта. Снижение титра антиглюциновых АТ, но титры IAA, GAD, IA-2 не были связаны с диетой	[22]
<i>Исследования, проходящие в настоящее время</i>					
Гидролизованное коровье молоко	TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk), начато в 2002 г.	Новорожденные в возрасте до 7 дней, у которых имеются родственники 1-й степени родства с СД 1-го типа	Смеси на основе гидролизованного или негидролизованного коровьего молока при отсутствии/недостатке грудного молока	—	[2] http://www.trigr.org NCT00179777*
Витамин D ₃	Пилотное, начато в 2003 г.	Дети в возрасте до 4 нед, HLA генотип высокого риска по развитию СД 1-го типа	Перорально 2000 МЕ/сут	—	NCT00-141986*
Докозгексаеновая кислота	Пилотное, начато в 2006 г.	1. Женщины на III триместре беременности, в возрасте старше 18 лет с СД 1-го типа, либо отец ребенка болен СД 1-го типа, либо сиблинги (полные и неполные) больные СД 1-го типа 2. Дети в возрасте младше 6 мес с высоким риском развития СД 1-го типа	Перорально	—	http://www2.diabetestrial-net.org/nip

Примечание. * — Идентификатор клинических исследований (<http://www.ClinicalTrials.gov>).

ков 1-й и 2-й степени родства, у всех был проведен скрининг на риск развития СД. В исследовании использовался как парентеральный, так и пероральный путь введения инсулина. В результате эффективность применения инсулина с профилактической целью достоверно не была доказана ни при пероральном, ни при парентеральном введении. Однако исследователи не остановились на этом, отдельно была исследована подгруппа с высоким титром IAA, и их ждал неожиданный результат. Оказалось, что у лиц с высоким титром IAA (≥ 80 nU/ml) эф-

фективность перорального инсулина была достоверно выше по сравнению с группой лиц, имеющих низкий титр IAA (39–79 nU/ml). Это способствовало началу нового исследования, инициированного преемником DPT-1, "Diabetes TrialNet", целью которого является детальное изучение потенциальной роли перорального инсулина в задержке или предотвращении развития СД у родственников больных СД с высоким титром IAA. Кроме того, в рамках "Diabetes TrialNet" проводятся и другие исследования по изучению этиологии и патогенеза СД (The Nat-

ural History Study of the Development of Type 1 Diabetes и Type 1 Diabetes Genetics Consortium), терапии, направленной на предотвращение развития диабета (Nutritional Intervention to Prevent Diabetes (NIP) Study), и иммунотерапии, направленной на сохранение остаточной секреции инсулина (CTLA-4 Ig (Abatacept) in Recent Onset Diabetes; The Rituximab Study и The MMF/DZB Study).

Таким образом, "Diabetes TrialNet" — серия исследований в направлении патогенеза СД, методов его профилактики и лечения. "Diabetes TrialNet" была основана в США по инициативе рабочей группы по изучению СД (Diabetes Research Working Group (DRWG)), которая в свою очередь была создана Конгрессом как реакция на генеральный отчет Министерства здравоохранения США (General's Report Healthy People 2010). Этот отчет определил лечение СД как цель национального здравоохранения США. "Diabetes TrialNet" объединяет исследования, проводимые в 18 клинических центрах США, Канады, Австралии, Финляндии, Новой Зеландии, Великобритании, Италии и Германии. Исследования проводятся у людей с высокой предрасположенностью к развитию СД, а также у больных с впервые выявленным СД. Все работы осуществляются по двум основным направлениям: изучение факторов риска СД (Natural History Studies), а также лечение, направленное на задержку/предотвращение диабета, и лечение, направленное на защиту интактных β -клеток с целью сохранения имеющейся секреции инсулина (Diabetes Intervention Studies).

Следует отметить результаты других исследований по оценке применения эффективности инсулина с профилактической целью. Целью исследования Intranasal Insulin Trial (INIT-1) являлось изучение побочных эффектов интраназального инсулина, его влияния на разрушение β -клеток, а также исследование процесса иммуномодуляции, происходящего в слизистых оболочках. Было установлено увеличение количества антител и снижение Т-клеточного ответа к инсулину. При этом побочных эффектов и ускорения раз-

рушения β -клеток не обнаружено. Логическим продолжением этой работы является начало исследования INIT-2, в которое планируется включить 16 500 близких родственников больных СД, из них будет отобрано 264 человека, позитивных по 2 и более антителам, с высоким риском развития СД.

Антигенспецифичная терапия

Исследования, проходящие в настоящее время

INIT-2 является проектом Центра по разработке вакцин от диабета (The Diabetes Vaccine Development Centre — DVDC). DVDC — совместная инициатива правительства Австралии (Национальный Австралийский Совет по исследованиям в области здравоохранения — National Health and Medical Research Council) и Международного фонда исследований юношеского диабета (Juvenile Diabetes Research Foundation International). Миссия DVDC состоит в "ускорении разработки одной или более вакцин, которые должны будут предотвратить или замедлить прогрессирование начала диабета..."

Проект Diabetes Prediction and Prevention Study (DIPP) был запущен в 1994 г. в Финляндии. В этом исследовании новорожденные подвергаются скринингу на повышенный риск развития СД 1-го типа. Дети с высоким риском поступают под наблюдение: в течение первых 2 лет с 3-месячным интервалом и после 2 лет с 6-месячным интервалом. Каждый раз у них исследуют образцы крови на антитела. У детей, позитивных по антителам к островковым клеткам, проводят глюкозотолерантный тест. Эти дети могут участвовать в исследовании по применению интраназального инсулина с целью предотвращения развития СД. В настоящее время в исследование включено более 8500 детей с высоким риском развития СД, более чем у 110 из них клинически манифестировал диабет.

Таблица 5

Антигенотерапия после манифестации СД 1-го типа

Иммунотерапевтический препарат	Название и статус исследования	Количество участников и критерии включения в исследование	Путь введения и дозировка препарата	Результат	Источник
<i>Завершенные исследования</i>					
NBI-6024 (измененный пептидный лиганд, соответствующий участку В-цепи инсулина с 9-й по 23-ю аминокислоту)	Завершена 1-я фаза	—	5 подкожных инъекций 1 раз в 2 нед	Сдвиг в соотношении Tx1/Tx2 в сторону Tx2 на фоне применения NBI-6024	[4]
IBC-VS01 (В-цепь инсулина в сочетании с неполным адъювантом Фрейнда)	Завершена 1-я фаза	Больные СД 1-го типа в возрасте 18—35 лет с длительностью заболевания не более 1 мес, позитивные по титрам IAA, GAD65, или IA2 или позитивные по GAD65 или IA2 через 2 нед после начала инсулинотерапии	Однократное введение в течение 1-го месяца после манифестации СД. Наблюдение в течение 24 мес	—	[2] NCT00057499*
DiaPep277 (иммуногенный пептид p277 из белка теплового шока (Hsp60b остатки 437-460))	Завершена 2-я фаза	30 детей в возрасте 7—14 лет с диагностированным СД 1-го типа в течение 53—116 дней до включения в исследование и уровнем базальной секреции С-пептида более 0,1 нмоль/л	Подкожно в дозе 1 мг в сочетании с маннитолом на 0, 1, 6 и 12-м месяце	Отсутствие эффекта	[29]
DiaPep277	Завершена 2-я фаза	35 пациентов с впервые выявленным СД 1-го типа и базальной секрецией С-пептида более 0,1 нмоль/л	Подкожно в дозе 1 мг в сочетании с маннитолом на 0, 1 и 6-м месяце	Сохранение уровня секреции С-пептида в течение 6 мес, сдвиг фенотипа от Tx1 к Tx2	[35, 36]
DiaPep277	Завершено в 2006 г.	48 взрослых больных СД 1-го типа	Подкожные инъекции 0,2, 1,0 или 2,5 мг DiaPep277 на 0, 1, 6 и 12 месяце, или 4 инъекции плацебо	Положительный эффект в течение 1 года при дозе 2,5 мг (сохранение секреции С-пептида). Увеличение экспрессии ИЛ-10	[24]

Иммунотерапевтический препарат	Название и статус исследования	Количество участников и критерии включения в исследование	Путь введения и дозировка препарата	Результат	Источник
DaiPep277	Завершено	50 взрослых в возрасте 16—44 лет и 49 детей в возрасте в возрасте 4—15 лет с впервые выявленным СД 1-го типа	Взрослые: 4 подкожные инъекции 0,2, 1,0 или 2,5 мг. Дети: подкожно 4 инъекции р277 0,2 мг или 1,0 мг	Недостовверное улучшение при дозе 0,2 и 1,0 мг; достоверное отсутствие эффекта при дозе 2,5 мг	[39]
Человеческий рекомбинантный GAD65 (DIAMYD®)	Завершено в 2005 г.	47 пациентов с LADA диабетом в возрасте 30—70 лет и антителами к GAD	DIAMYD® 4, 20, 100 или 500 мкг подкожно на 1-й и 4-й неделе	Положительный эффект в течение 24 мес при дозе 20 мкг: достоверное увеличение остаточной секреции С-пептида и снижение уровня HbA _{1c} , недостаточное увеличение стимулированной секреции С-пептида	[1]
<i>Исследования, проходящие в настоящее время</i>					
Человеческий рекомбинантный GAD65 (DIAMYD®)	Начато в 2004 г. и является продолжением предыдущего исследования	160 пациентов с LADA диабетом в возрасте 30—70 лет с антителами к GAD	Подкожно DI-AMYD® 20 мкг	—	NCT00456027*
Человеческий рекомбинантный GAD65 (GAD-Alum)	Планируется	Пациенты с длительностью СД 1-го типа не более 3 мес в возрасте 8—45 лет. Уровень стимулированного С-пептида более 0,2 пмоль/мл с наличием антител к GAD	1-я группа: 3 инъекции 20 мкг GAD-Alum подкожно; 2-я группа: 3 инъекции подкожно, 2 из них 20 мкг с паузой в 4 нед, 3-я инъекция — гидроксид алюминия через 4 нед после 2-й	—	NCT00529399*
ДНК-вакцина, основанная на проинсулине (BHT-3021)	Продолжается	Планируется включить в исследование 72 больных СД 1-го типа в возрасте 18—40 лет с длительностью заболевания менее 5 лет, сохранной остаточной секрецией С-пептида и наличием минимум одного антитела из GAD, IA-2, IAA	Еженедельно, в течение 12 нед	—	NCT00453375*
Человеческий рекомбинантный GAD65 (DIAMID®)	Продолжается	Дети и подростки в возрасте 10—18 лет с СД 1-го типа, диагностированным в течение 18 мес до включения в исследование, с уровнем С-пептида натощак более 0,1 нмоль/л и антителами к GAD	Подкожно DI-AMYD® 20 мкг	—	NCT00435981*
DiaPep277	2002 г. — настоящее время	100 больных LADA диабетом в возрасте 30—65 лет с длительностью СД 1-го типа от 2 мес до 5 лет, положительных по GAD и с уровнем секреции С-пептида 0,30 нмоль/л и выше	На 0, 1 и 3-м месяце и затем каждые 3 мес, всего 8 инъекций. Длительность лечения 1,5 года, затем 6 мес наблюдения	—	NCT00058981*
DiaPep277	2005—2010 гг., 3-я фаза	400 больных СД 1-го типа в возрасте 16—45 лет в течение 3 мес после манифестации СД с уровнем С-пептида 0,22 нмоль/л и выше и наличием минимум одного антитела	1,0 мг подкожно, на 0, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18 и 21-м месяце	—	NCT00615264*
DiaPep277	2008—2112 гг.	Планируется включить в исследование 50 пациентов из предыдущего исследования (NCT00615264), прошедших полный курс лечения DiaPep277 и с сохраненной секрецией С-пептида (0,22 нмоль/л и выше)	1,0 мг подкожно на 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21-м месяце	—	NCT00644501*
Вакцина на основе участков HLA	—	—	—	—	http://www.dvdc.org.au

Примечание. * — Идентификатор клинических исследований (<http://www.ClinicalTrials.gov>).

Антигеннеспецифичная терапия**Завершенные исследования**

Исследователи предпринимали попытки использования с профилактической целью таких "безопасных" иммуномодуляторов, как БЦЖ, никотинамид, кетотифен и др. (см. табл. 4). Было продемонстрировано, что никотинамид предотвращает развитие СД у NOD-мышей [17, 50]. В присутствии никотинамида β -клетки имеют большую устойчивость к токсическим агентам [30], действию макрофагов и их цитокинов [8, 26] и большой регенеративный резерв [51]. В β -клетках грызунов основной целью никотинамида является фермент поли(АДФ-рибоза)полимераза (ПАРП). Этот фермент может истощать внутриклеточный запас никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺), когда активируется фрагментами поврежденной ДНК в поврежденных β -клетках, для синтеза поли(АДФ-рибозы). Доказательством этому является отсутствие протективного действия никотинамида в островковых клетках с недостатком ПАРП [21].

Вакцинация БЦЖ также снижала частоту развития СД у NOD-мышей [38]. Кроме того имелись спорадические данные о протективном действии этой вакцины по отношению к β -клеткам при введении сразу после манифестации СД [3]. На основании этого было выдвинуто предположение о профилактическом действии БЦЖ на диабет.

Также на основании результатов, полученных в лабораторных условиях на грызунах, исследовали профилактическое действие аглютиновой диеты [22]. Однако в клинических исследованиях на людях с высоким риском развития СД эффективность перечисленных "безопасных" ИТП фактически отсутствовала [7, 14, 19, 23, 28, 34].

Ингибитор Т-клеток циклоспорин также использовали с профилактической целью в минимальной дозировке [9]. На фоне его приема наблюдались только задержка развития, но не предотвращение СД. Так, в контрольной группе все 9 человек заболели СД в течение 1 года. А в группе, получавшей лечение циклоспорином, 4 человека из 6 заболели СД на 5, 24, 24 и 47-й месяцы, а 2 оставшихся не заболели в течение 47 и 57 мес после начала исследования.

Антигеннеспецифичная терапия**Исследования, проходящие в настоящее время**

В настоящее время продолжают исследования по использованию с профилактической целью витамина D₃, гидролизата коровьего молока и докозагексаеновой кислоты (см. табл. 4). Использование витамина D₃ основано на эпидемиологических исследованиях, показавших, что добавление его грудным детям связано с существенным снижением риска развития СД. На моделях NOD-мышей было продемонстрировано повышение риска развития диабета при исключении витамина D₃ из рациона питания и в то же время предотвращение СД использованием 1,25-дигидроксивитамина D₃. В экспериментах *in vitro* было установлено, что эффект витамина D₃ может быть связан с его воздействием на антигенпрезентацию и активацию Т-клеток.

Докозагексаеновая кислота относится к полиненасыщенным жирным кислотам омега-3, которые являются незаменимыми элементами питания, так как не образуются в организме человека. Омега-3 жирные кислоты конкурируют с омега-6 жирными кислотами. Оба типа полиненасыщенных жирных кислот являются предшественниками серии биологически активных веществ: простагландинов, простациклинов, тромбоксанов и лейкотриенов, которые участвуют в воспалительных реакциях и влияют на многие физиологические функции организма. При этом простагландины, образующиеся из омега-6 и

омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, являются антагонистами. Простагландины и лейкотриены омега-3 оказывают противоаллергическое, противовоспалительное, противоболевое действие в противоположность продуктам метаболизма арахидоновой кислоты — омега-6. За последнее столетие потребление омега-3 значительно снизилось и в то же время увеличилась заболеваемость СД, особенно среди детей. Было отмечено, что дети, получающие дополнительно омега-3 жирные кислоты, имеют меньший риск развития диабета. На основании этого было высказано предположение о протективном действии омега-3 жирных кислот во время беременности и в неонатальном периоде. Механизм действия может быть связан с противовоспалительным эффектом омега-3 жирных кислот.

Идея исследования TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk) основывается на данных, полученных еще в 80-х годах, о меньшем риске диабета среди детей, находившихся на грудном вскармливании. Белки коровьего молока часто являются первыми антигенами, получаемыми с пищей, с которыми сталкивается иммунная система ребенка. Возможно, что она еще недостаточно зрелая и не может адекватно воспринимать пищевые белки, что приводит к цепной реакции с развитием аутоиммунного поражения β -клеток поджелудочной железы. На животных было показано снижение риска развития диабета при переходе на гидролизованное коровье молоко в отличие от необработанного коровьего молока.

Иммунотерапия после манифестации СД

Иммунотерапия после манифестации СД представляется для исследователей большой интерес. Это связано с более оправданным риском вмешательства в иммунную систему, а также меньшей длительностью иммунотерапии, которая, как правило, не превышает 12–24 мес. Основная цель иммунотерапии в этот период — сохранение собственной секреции инсулина, которая определяется по С-пептиду, и ремиссия диабета.

Антигенотерапия после манифестации СД**Завершенные исследования**

Инсулин является ключевым антигеном в аутоиммунном процессе при СД. Введение аутоантигена при различных аутоиммунных заболеваниях может способствовать формированию иммунологической толерантности. Исследования на животных свидетельствуют, что соотношение Т-хелперов 1-го типа (Th1) к Т-хелперам 2-го типа (Th2) играет первостепенную роль в патогенезе СД. Было показано, что введение В-цепи инсулина приводит к снижению экспрессии ИФН- γ (маркер Th1) и уменьшению явлений инсулита. Предварительные исследования на NOD-мышках показали уменьшение случаев СД и предотвращение инсулита при введении им В-цепи инсулина изолированно или в сочетании с адъювантом Фрейнда (<http://www.immunetolerance.org/research/autoimmune/trials/orban1.html>).

Адъювант Фрейнда (Freund adjuvant) — один из наиболее распространенных адъювантов. Полный адъювант Фрейнда содержит убитые туберкулезные микобактерии, суспензированные в масляной фазе водной эмульсии. Однако в клинической практике он не применяется ввиду токсичности и аллергенности. Для клинических целей большее распространение получил неполный адъювант Фрейнда, в котором отсутствует микобактериальный компонент. Адъювант Фрейнда является мощным стимулятором неспецифических иммунных реакций, его применение совместно с антигеном может в десятки раз увеличивать величину иммунного ответа на этот антиген.

NBI-6024 — это измененный пептидный лиганд, соответствующий участку В-цепи инсулина с 9-й по 23-ю

аминокислоту, который является эпитопом, распознаваемым Т-хелперами 1-го типа (Тх1), продуцирующими ИФН- γ . Иммуномодуляторный эффект у больных с впервые выявленным СД оценивали на лимфоцитах периферической крови. Было установлено, что введение NBI-6024 приводило к достоверному увеличению ИЛ-5 (соответствует фенотипу Тх2) по сравнению с группой больных СД 1-го типа, получавших плацебо. В то же время в группе здоровых обследуемых, получавших NBI-6024, таких изменений не наблюдалось. Результаты первой фазы этого клинического исследования свидетельствуют о сдвиге фенотипа Т-хелперов от 1-го ко 2-му типу на фоне применения NBI-6024. Достоверность выявленных фактов в настоящее время проверяется второй фазой исследования [4].

Результаты клинического применения препарата DiaPep277, синтетического пептидного аналога р277 на основе белка теплового шока (Hsp60), весьма противоречивы. Особенно не очевиден эффект от его использования в педиатрической практике [29]. Белок теплового шока имеет мол. массу 60 кД и является одним из аутоантигенов, участвующих в аутоиммунном поражении поджелудочной железы. Иммуномодуляторный пептид р277, получаемый из белка теплового шока (остатки 437-460), предотвращает разрушение β -клеток и поддерживает собственную секрецию инсулина у NOD-мышей. Механизм действия DiaPep277 в настоящее время не вполне понятен. Hsp60 активирует Т-клетки посредством "Toll-подобного" рецептора (Toll-like receptor), что может приводить к смещению от Тх1 к Тх2 [52].

При использовании DiaPep277 на людях имеются определенные несоответствия в полученных результатах. В исследовании I. Raz и соавт. [35] на 35 взрослых пациентах с впервые выявленным СД 1-го типа (менее 6 мес) и базальной секрецией С-пептида более 0,1 нмоль/л было показано сохранение уровня секреции С-пептида в течение 6 мес по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо. При этом р277 вводили подкожно в дозе 1 мг в сочетании с маннитолом на 0, 1 и 6-м месяце. Потребность в инсулине была выше в группе, получавшей плацебо, а уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) достоверно не различался между группами. Также в группе, получавшей р277, отмечался сдвиг фенотипа от Тх1 к Тх2. Схожие, но недостоверные, тенденции были обнаружены и в работе N. Schloot и соавт. [38]. При этом эффект от применения р277 в дозе 2,5 мг достоверно отсутствовал. В противоположность V. Niittman и соавт. [24] был показан положительный эффект в течение 1 года только при дозе 2,5 мг.

У детей эффект от применения р277 отсутствовал. В работе [29] под наблюдением находилось 30 детей в возрасте 7—14 лет, с диагностированным СД 1-го типа в течение 53—116 дней до включения в исследование и уровнем базальной секреции С-пептида более 0,1 нмоль/л, часть из которых получала р277, а часть — плацебо. В результате в обеих группах произошло снижение секреции уровня С-пептида. Достоверных различий в дозе инсулина и уровне HbA_{1c} между группами не наблюдалось. Таким образом, сохраняющиеся противоречия в эффективности применения р277 требуют проведения новых, более массовых исследований, начало которых не заставило себя долго ждать [29, 35].

DiamydTM является изоформой рекомбинантной человеческой глутаматдекарбоксилазы GAD65. Создание подобных препаратов — новое и достаточно перспективное направление. Эндогенная GAD65 экспрессируется в β -клетках поджелудочной железы и является одним из основных аутоантигенов при СД 1-го типа. Diamyd должен способствовать созданию иммунной толерантности, для замедления или полного предотвращения аутоиммунного процесса в поджелудочной железе больных СД 1-го типа. Это происходит

посредством индукции пролиферации GAD65-специфичных регуляторных Т-клеток. Завершенное в 2005 г. в Швеции исследование Diamyd [1] показало положительный эффект от его применения в дозе 20 мкг у больных LADA диабетом. Через 24 мес после начала терапии у них достоверно увеличивалась остаточная секреция С-пептида, снижался уровень HbA_{1c}. Стимулированная секреция С-пептида также увеличивалась, однако не достоверно. В группе контроля наблюдалась обратная картина: повышение уровня HbA_{1c} и снижение секреции инсулина. Поскольку не было установлено никаких осложнений, запущены еще 2 клинических исследования по препарату Diamyd, которые проходят в настоящее время в Швеции. Первое исследование проводится на большей группе пациентов с диабетом LADA, второе — на пациентах с впервые выявленным СД 1-го типа (см. табл. 5).

Антигенотерапия после манифестации СД

Исследования, проходящие в настоящее время

Помимо новых исследований по уже описанным ИТП, таким как GAD65, DiaPep277, начата работа по изучению ДНК-вакцины, основанной на проинсулине (BHT-3021), разработанной Bayhill Therapeutics на базе технологии BHT-DNATM. Кроме общих изменений ДНК-плазмиды, компания добавляет иммуноингибирующую последовательность BHT-DNA с целью активировать толерантность и удаляет иммуностимуляторные последовательности, которые активируют иммунную систему. Таким образом при введении плазмиды она захватывается дендритными клетками, которые затем мигрируют в регионарные лимфатические узлы. В дендритных клетках происходит экспрессия модифицированных аутоантигенов, которые затем презентуются на поверхности этих клеток. Только Т-клетки, способные распознать аутоантигены, подвергаются их воздействию, что приводит к анэргезии ДК или индукции толерантности специфических Т-клеток. В отсутствие функционирующих Т-клеток синтез антител производиться не будет.

Данный метод обещает быть наиболее перспективным в своем направлении. На животных моделях он показал свою эффективность при всех использованных дозах, предотвращая развитие СД. Результаты были лучше даже по сравнению с применением Анти-CD3 МКАТ. После получения многообещающих положительных результатов на NOD-мышьх недавно было начато клиническое исследование на людях. К настоящему моменту исследования 9 человек рандомизированы в группу, получающую BHT-3021 в дозе 1 мг. Побочных эффектов пока не выявлено. Предварительные результаты свидетельствуют о быстром снижении титра IAA примерно на 50% в ответ на введение BHT-3021. В группе, получающей плацебо, титры IAA остаются без изменений. Данные по аутоиммунным Т-клеткам находятся в стадии обработки.

Вакцина на основе участков HLA, так же как и исследование INIT-2, является проектом DVDC. Идея разработанной вакцины от СД основана на принципе применения небольших пептидных фрагментов HLA для создания иммунологической толерантности к клеткам, несущим на своей поверхности такие же пептидные последовательности. В экспериментах на животных моделях были показаны хорошие результаты применения такой вакцины. Исследование, проводимое DVDC в настоящее время, является первым шагом в проверке этой гипотезы на людях, и в первую очередь оно должно показать безопасность применения HLA-фрагментов.

Результаты применения антигенотерапии после манифестации СД пока еще не вполне объяснимы и понят-

ны. Большинство клинических исследований в этом направлении были начаты сравнительно недавно, слишком рано судить об эффективности этих методов для лечения СД. Большую надежду может подавать перспектива применения этих методов в комбинации с другими.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agardh C. D., Cilio C. M., Lethagen A. et al. // J. Diabet. Compl. — 2005. — Vol. 9. — P. 238–246.
2. Akerblom H. K., Virtanen S. M., Ilonen J. et al. // Diabetologia. — 2005. — Vol. 48. — P. 829–837.
3. Allen H. F., Klingensmith G. J., Jensen P. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1703–1707.
4. Alleva D. G., Maki R. A., Putnam A. L. et al. // Scand. J. Immunol. — 2006. — Vol. 63. — P. 59–69.
5. Atkinson M. A., Leiter E. H. // Nat. Med. — 1999. — Vol. 5. — P. 601–604.
6. Atkinson M. A. // ADA Outstanding Scientific Achievement Lecture. — 2004. — Vol. 54. — P. 1253–1263.
7. Bohmer K. P., Kolb H., Kuglin B. et al. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17. — P. 138–141.
8. Buscema M., Vinci C., Gatta C. et al. // Metabolism. — 1992. — Vol. 41. — P. 296–300.
9. Carel J. C., Boitard C., Eisenbarth G. et al. // J. Autoimmun. — 1996. — Vol. 9. — P. 739–745.
10. Carrascomarin E., Shimizu J., Kanagawa O., Unanue E. R. // J. Immunol. — 1996. — Vol. 156. — P. 450–458.
11. Chatenoud L., Primo J., Bach J. F. // J. Immunol. — 1997. — Vol. 58, N 6. — P. 2947–2954.
12. Chatenoud L. // Curr. Dir. Autoimmun. — Basel, 2001. — Vol. 4. — P. 333–350.
13. Corper A. L., Stratmann T., Apostolopoulos V. et al. // Science. — 2000. — Vol. 288. — P. 505–511.
14. Dahlquist G., Gøthefors L. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 873–874.
15. DPT-1 Diabetes Study Group // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 17685–1691.
16. Elias D., Cohen I. R. // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 704–706.
17. Elliott R. B., Pilcher C. C., Stewart A. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1993. — Vol. 696. — P. 333–341.
18. Fuchtenbusch M., Rabl W., Grassl B. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 536–541.
19. Gale E. A., Bingley P. J., Emmett C. L., Collier T. // Lancet. — 2004. — Vol. 363. — P. 925–931.
20. Harrison L. C., Honeyman M. C., Steele C. E. et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 2348–2355.
21. Heller B., Wang Z.-Q., Wagner E. F. et al. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 270. — P. 11176–11180.
22. Hummel M., Bonifacio E., Naserke H. E., Ziegler A. G. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 1111–1116.
23. Huppmann M., Baumgarten A., Ziegler A. G., Bonifacio E. // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 204–206.
24. Huurman V. A., Decochez K., Mathieu C. et al. // Diabet. Metab. Res. Rev. — 2007. — Vol. 23, N 4. — P. 269–275.
25. Keller R. J., Eisenbarth G. S., Jackson R. A. // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P. 927–928.
26. Kolb H., Burkart V., Appels B. et al. // J. Autoimmun. — 1990. — Vol. 3. — P. 117–120.
27. Kuhn R., Lohler J., Rennick D. et al. // Cell. — 1993. — Vol. 75. — P. 263–274.
28. Lampeter E. F., Klinghammer A., Scherbaum W. A. et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47. — P. 980–984.
29. Lazar L., Ofan R., Weintrob N. et al. // Diabet. Metab. Res. Rev. — 2006. — Publ. online: 24 November 2006 DOI: 10.1002/dmrr.711
30. Lazarow A., Liambies J., Tausch A. J. // J. Lab. Clin. Med. — 1997. — Vol. 38. — P. 249–258.
31. Lund T. et al. // Nature. — 1990. — Vol. 345. — P. 727–729.
32. Maki T., Ichikawa T., Blanco R., Porter J. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — Vol. 89. — P. 3434–3438.
33. Miyazaki T. et al. // Nature. — 1990. — Vol. 345. — P. 722–724.
34. Parent M. E., Siemiatycki J., Menzies R. et al. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 767–772.
35. Raz I., Elias D., Avron A. et al. // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 1749–1753.
36. Raz I., Elias D., Avron A., Tamir M. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2006. — Vol. 1079. — P. 340–344.
37. Reich E. P., Sherwin R. S., Kanagawa O., Janeway C. A. J. // Nature. — 1989. — Vol. 341. — P. 326–328.
38. Sadelain M. W., Qin H. Y., Lauzon J., Singh B. // Diabetes. — 1990. — Vol. 39. — P. 583–589.
39. Schloot N. C., Meierhoff G., Lengyel C. et al. // Diabet. Metab. Res. Rev. — 2007. — Vol. 23, N 4. — P. 276–285.
40. Schmidt D., Verdaguer J., Averill N., Santamaria P. // J. Exp. Med. — 1997. — Vol. 186. — P. 1059–1075.
41. Shull M. M., Ormsby I., Kier A. B. et al. // Nature. — 1992. — Vol. 359. — P. 693–699.
42. Singer S. M., Tisch R., Yang X. D., McDevitt H. O. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 9566–9570.
43. Singer S. M. et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47. — P. 1570–1577.
44. Skyler J. S., Krischer J. P., Wolfsdorf J. et al. // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 1068–1076.
45. Slattery R. M. et al. // Nature. — 1990. — Vol. 345. — P. 724–726.
46. Staeva-Vieira T., Peakman M., von Herrath M. // Clin. Exp. Immunol. — 2007. — Vol. 148. — P. 17–31.
47. Tang Q. et al. // Nat. Immunol. — 2006. — Vol. 7. — P. 83–92.
48. Todd J. A., Acha-Orbea H., Bell J. I. et al. // Science. — 1988. — Vol. 240. — P. 1003–1009.
49. Uehira M. et al. // Int. Immunol. — 1989. — Vol. 1. — P. 209–213.
50. Yamada K., Nonaka K., Hanafusa T. et al. // Diabetes. — 1982. — Vol. 31. — P. 749–753.
51. Yonemura Y., Takashima T., Miwa K. et al. // Diabetes. — 1984. — Vol. 33. — P. 401–404.
52. Zanin-Zhorov A. et al. // FASEB J. — 2003. — Vol. 17. — P. 1567–1569.

Поступила 10.11.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616-006-092:612.018:577.175.64]-07-08

В. Н. Бабичев¹, Е. И. Марова¹, Т. А. Федотчева², Н. Л. Шимановский²**РЕЦЕПТОРЫ ЭСТРОГЕНОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
ГОРМОНОЗАВИСИМЫХ ОПУХОЛЕЙ**¹ФГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И РАМН И. И. Дедов) Росмедтехнологий;²кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии (зав. — доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАМН Н. Л. Шимановский) Российского государственного медицинского университета, Москва

В статье представлены современные данные литературы об этиологии опухолевых заболеваний, в частности показана роль гормонов, а именно эстрогенов и их рецепторов, в механизме возникновения этих патологий. Продemonстрировано, что каждая опухоль имеет свой рецепторный статус и по-разному отвечает на тот или иной вид терапии. Степень эффективности лечения и его прогноз можно определить, если правильно оценить рецепторный состав пораженного органа. Обобщены данные литературы, в том числе и результаты собственных исследований авторов, объясняющие селективное действие агонистов и антагонистов эстрадиоловых рецепторов в различных тканях. Описаны разновидности мРНК, потенциально кодирующие синтез разных подтипов рецепторов эстрогена (ЭР) — ЭР-α и ЭР-β, которые кодируются разными генами, находящимися в разных хромосомах. Детально описаны аденомы гипофиза как гормонозависимые образования. Приведены собственные данные по концентрации ядерных рецепторов эстрогенов в различных видах аденом.

Ключевые слова: аденома гипофиза, рецепторы эстрогенов, гормонозависимые опухоли, диагностика, лечение.

V. N. Babichev¹, Ye. I. Marova¹, T. A. Fedotcheva², N. L. Shimanovsky²**ESTROGEN RECEPTORS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HORMONE-DEPENDENT TUMORS**¹Endocrinology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies; ²Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, Russian State Medical University, Moscow

The paper presents the current data available on the etiology of tumor diseases, among other things, shows the role of hormones, namely: estrogens and their receptors, in the mechanism responsible for the occurrence of these diseases. Each tumor was shown to have its receptor status and to be unresponsive to this or that therapy differently. The efficiency of treatment and its prognosis may be determined if the receptor composition of an involved organ is estimated correctly. The authors summarize the data available in the literature, as well as the results of their own investigations explaining the selective effect of estradiol receptor agonists and antagonists in various tissues. The mRNA varieties that potentially encoding for the synthesis of different subtypes of estrogen receptors (ER) — ER-α and ERβ, which are also coded by various genes located in different chromosomes.

Pituitary adenomas as hormone-dependent masses are described in detail. The authors' data on the concentration of nuclear estrogen receptors in different types of adenomas are given.

Key words: pituitary adenoma, estrogen receptors, hormone-dependent tumors, diagnosis, treatment.

Этиология большинства опухолевых заболеваний остается до конца не изученной, однако есть все основания считать, что многие из них являются гормонозависимыми образованиями [1—3]. В последние годы стал очевидным тот факт, что стандартизовать схемы лечения опухолевых заболеваний практически невозможно. Это связано с тем, что каждая опухоль имеет свой рецепторный статус, индивидуальный генетический профиль и по-разному отвечает на тот или иной вид терапии. Гормональная терапия опухолей имеет важное значение, особенно для такого рода новообразований, и является, как правило, второй линией терапии рака молочной железы (РМЖ). В зависимости от возраста пациента (репродуктивный или менопаузальный период) в составе гормонотерапии РМЖ могут использоваться различные сочетания препаратов, в которых в качестве гормональных средств могут быть антиэстрогены, прогестины и андрогены [10, 18].

Как известно, гормональная терапия опухолей является наиболее эффективной и наименее токсичной из применяющихся в настоящее время методов лечения. Степень эффективности терапии и прогноз лечения можно оценить, определив рецепторный статус опухоли. Наибольшее значение имеет определение уровня рецепторов эстрогенов (ЭР) как наиболее важных в организме митогенов.

Существуют значительные различия между подтипами ЭР, заключающиеся в выраженности аффинитета к лигандам и распределении в тканях. Это объясняет селективное действие агонистов и антагонистов ЭР в различных тканях. Открыты и разновидности мРНК, потенциально кодирующие синтез разных подтипов ЭР, однако биологическая значимость этих возможных подтипов пока достаточно не изучена.

Строение рецепторов эстрогенов

ЭР являются транскрипционными факторами, которые в ядре связываются либо непосредственно с мишенью — ДНК-последовательностью, либо с различными ядерными белками — коактиваторами и корепрессорами.

Еще в 1971 г. было показано, что наличие ЭР в тканях, например РМЖ, определяет эффективность гормональной терапии [15]. Рост ЭР-положительных опухолей может подавляться на 70% и более при использовании в лечении антиэстрогенов, гестагенов или ингибиторов ароматазы [22]. До 1996 г. считалось, что существует только одна форма ЭР—ЭР-α. Однако в дальнейшем бы-

Сведения об авторах

Бабичев Василий Николаевич, доктор биол. наук, профессор, руководитель отдела фундаментальных исследований Института репродуктивной эндокринологии.

Марова Евгения Ивановна, доктор мед. наук, профессор, гл. научный сотрудник.

Федотчева Татьяна Александровна, канд. мед. наук, ст. научный сотрудник.

Для контактов:

Шимановский Николай Львович

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
shiman@rsmu.ru

до показано наличие β -изоформы, отличающейся от ЭР- α по лигандсвязывающей активности и функциональной активности, первичной и вторичной структуре [8]. Затем появилось много работ, посвященных изучению функций этих ЭР-изоформ и их модифицированных вариантов, но до сих пор они не определены точно, так как очень трудно разграничить функции, которые выполняют рецепторы как транскрипционные факторы сами по себе, и функции, выполняемые ими за счет взаимосвязанных с ними ростовых факторов и корегуляторных белков [11]. Известно, что ЭР- α и ЭР- β кодируются разными генами, находящимися в разных хромосомах [17].

Наибольшая экспрессия ЭР- β обнаружена в простате [16], в тканях нормальной молочной железы и в опухолях молочной железы, где ЭР- β коэкспрессируется с ЭР- α .

Огромный интерес представляет роль ЭР- β при нормальном росте и при опухолевой трансформации клеток в указанных органах, так как некоторые данные указывают на существование связи между наличием того или иного вида рецептора и пролиферационным статусом ткани. Так, например, показано, что при делеции гена ЭР- β у мышей развивается гиперплазия эпителия простаты [23]. Кроме того, показано, что ЭР- β обнаруживается в тканях нормальной молочной железы гораздо чаще, чем ЭР- α .

До последнего времени считалось, что ЭР- α ответствен за пролиферацию при связывании с эстрадиолом, но другие сведения указывают на то, что ЭР- α супрессируется эстрадиолом по общепринятому механизму. Подтверждают это и данные о том, что во время беременности экспрессия ЭР- α снижается, а экспрессия ЭР- β повышается. Таким образом, имеются противоречивые данные различных исследований, и функциональная активность изоформ рецепторов так и остается неизвестной.

ЭР в аденомах гипофиза

Особый интерес представляют аденомы гипофиза как гормонозависимые заболевания [12]. Гормонально-активные аденомы гипофиза включают в себя соматотропиномы, пролактиномы, кортикотропиномы, тиреотропиномы. Соматотропиномы и пролактиномы являются наиболее часто встречаемыми аденомами, тогда как кортикотропиномы и тиреотропиномы составляют 3–7% от общего количества аденом гипофиза. Для их лечения разработаны высокоэффективные препараты, главным образом агонисты дофамина, аналоги соматостатина.

Половые гормоны и в особенности эстрогены являются наиболее значимым экзогенным фактором, стимулирующим рост этих опухолей, а также эндогенными регуляторами продукции пролактина и гонадотропных гормонов. Это подтверждается как экспериментальными, так и клиническими данными. Так, показано, что длительный прием эстрогенов в высоких дозах может вызвать развитие пролактинсекретирующих аденом [19].

Однако точный механизм влияния эстрогенов на формирование опухолей гипофиза остается неясным.

С целью выявления наиболее чувствительных к действию эстрогенов опухолей гипофиза был проведен анализ концентрации ядерных рецепторов эстрогенов в различных видах аденом: пролактиноме, менингиоме, астроцитоме, невриноме, секрете эпэндимомы, соматотропиноме. Показано, что наибольшая концентрация ядерных рецепторов эстрогенов в пролактиноме ($179,7 \pm 25,7$ фмоль/мг ДНК) [1]. Следовательно, наибольшее влияние, опосредованное через ядерные рецепторы, эстрогены оказывают на формирование пролактином.

Тканеспецифичность экспрессии ЭР подтверждается и в других работах. Так, при исследовании 71 образца аденом гипофиза были выявлены различия в профиле экспрессии изоформ ЭР в зависимости от вида аденомы:

все пролактиномы ($n = 14$) содержали ЭР- α , только 5 из них содержали β -изоформу [3]. Гонадотропиномы, наоборот, чаще содержат β -изоформу, чем α -изоформу. Очень часто в аденомах обнаруживаются модифицированные варианты ЭР-изоформ, имеющие отличную от ЭР- α и ЭР- β транскрипционную активность [6]. Открытым остается вопрос о роли обеих изоформ в развитии пролактином. По-видимому, ЭР ответственны за выработку пролактина. В исследовании S. Asa и соавт. [5] показано, что ЭР- α стимулирует секрецию пролактина. Однако в работе N. Gittoes и соавт. [10] продемонстрировано, что ЭР- β также присутствует как в нормальных клетках гипофиза, так и в клетках аденом гипофиза, причем в гормонотрофных опухолях экспрессия ЭР- β гораздо ниже, чем в нормальных клетках гипофиза, и практически не выявляется иммуногистохимическими методами, что указывает также на роль ЭР- β в секреции гормонов. Таким образом, можно заключить, что экспрессия ЭР-изоформ тканеспецифична, различным видам опухоли присущи различные их соотношения, изменяется при злокачественной трансформации гормоночувствительной клетки, изоформы имеют разные функции, уровень их экспрессии может служить критерием оценки стадии и формы заболевания, а также критерием чувствительности к гормональной терапии.

Все вышеизложенное касается главным образом изучения роли ЭР в развитии пролактином. Что же касается причастности половых гормонов и их рецепторов к развитию других видов опухолей гипофиза, то прямых данных в литературе обнаружить нам не удалось. Однако можно допустить их причастность через медиаторную систему, т. е. предположить, что начальным звеном в онкогенезе аденом гипофиза является нарушение гипоталамической регуляции, приводящей к постоянной компенсаторной гиперсекреции релизинг-гормонов или нейромедиаторов типа дофамина и гиперплазии клеток аденогипофиза с последующим образованием опухоли. Уже обнаружены опухолевый трансформированный ген гипофиза в пролактиномах человека и его связь с дофаминергическим контролем лактотрофов, показана его связь с гипофизарным дофаминовым рецептором D-2R [6].

ЭР в тканях молочной железы

Как было сказано выше, определение уровня ЭР в аденомах гипофиза важно для изучения механизмов их формирования и поиска возможных новых способов лечения. Определение уровня ЭР в тканях молочной железы — одна из наиболее значимых диагностических и прогностических мер. Наличие ЭР- α в молочной железе считается индикатором того, что гормональная терапия будет эффективна и что терапия тамоксифеном, например, будет успешной [4].

Как правило, 2/3 опухолей молочной железы имеют ЭР, а 1/3 являются ЭР-отрицательными. Однако эта 1/3 часть ЭР- α -отрицательных опухолей также эффективно лечится тамоксифеном. Объяснение этому следующее: 1) ЭР- α содержащие клетки продуцируют факторы роста, которые в свою очередь вызывают пролиферацию окружающих опухолевых клеток; тамоксифен ингибирует продукцию факторов роста и, следовательно, тормозит рост опухоли; 2) экспрессия ЭР- α снижается, когда клетка вступает в клеточный цикл, и тамоксифен воздействует на них в фазе G0; 3) тамоксифен способен предотвращать метастазирование за счет снижения синтеза протеаз, необходимых для инвазии, регулируемых эстрогенами [20].

Что касается ЭР- β , то в тканях нормальной молочной железы его функция достаточно ясна, но не определена при РМЖ. Есть предположение, что эта изоформа ответственна за начало неопластической трансформации в

молочной железе, так как ее экспрессия индуцируется в эпителиальных клетках молочной железы при их раковом перерождении под воздействием, например, химических канцерогенов в экспериментах на животных [13]. На это указывают и те факты, что при наличии ЭР- β у пациентов наблюдается лучшая выживаемость [14], и в целом наличие ЭР- β характеризует более ранние стадии заболевания [9].

Еще одна функция ЭР- β связана, как предполагалось, с его ролью устойчивости к лечению тамоксифеном, так как в исследованиях Т. Норр и соавт. [14] показано, что при развитии резистентности к тамоксифену увеличивается экспрессия ЭР- β . Затем было продемонстрировано, что, наоборот, при низкой экспрессии ЭР- β наблюдается устойчивость к тамоксифену [12]. Однако в более поздних исследованиях [24] *in vitro* показано, что резистентность к тамоксифену связана не с изменением экспрессии ЭР, а скорее с гиперэкспрессией целого ряда рецепторных белков — рецепторов тирозинкиназ, HER-2, EGFR и IGFR [25].

Кроме того, функциональная роль ЭР- β различна в случае, когда он экспрессирован самостоятельно, и в случае, когда он коэкспрессирован с ЭР- α . Так, в биоптатах РМЖ, содержащих только ЭР- β , находилось и значительно большее количество маркера пролиферации Ki-67, тогда как клетки ЭР- α -содержащих биоптатов были более дифференцированы и не пролиферировали [21].

Предполагается, что главная роль ЭР- β заключается в том, что он действует как естественный антагонист ЭР- α , и путем увеличения его экспрессии можно снизить экспрессию ЭР- α . Согласно предположениям [23], лечение селективными антагонистами ЭР- α и одновременно агонистами ЭР- β может дать интересные результаты.

Таким образом, оценка рецепторного статуса опухоли является одним из важнейших критериев оценки фенотипа опухоли. И в последнее время более пристальное внимание уделяется именно изучению роли ЭР- β и его модифицированных вариантов как прогностического фактора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н., Марова Е. И., Кузнецова Т. А. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2007. — Т. 53, № 1. — С. 42–46.
2. Кадашев Б. А. Аденомы гипофиза. Клиника, диагностика, лечение. — М., 2007.

3. Федотчева Т. А., Шимановский Н. Л., Лапшина А. М., Бабичев В. Н. // XV Российский конгресс "Человек и лекарство": Тезисы докладов. — М., 2008. — С. 718.
4. Allegra J. C., Lippman V. E., Thompson E. B. et al. // Eur. J. Cancer. — 1980. — Vol. 16, N 3. — P. 323–331.
5. Asa S. L., Kelly M. L., Grandy D. K., Low M. // Endocrinology. — 1999. — Vol. 140. — P. 5348–5355.
6. Carolina Cristina, Graceila S. Diaz-Torda, Rodolfo G. Goya et al. // Mol. Cancer. — 2007. — Vol. 6, N 4. — P. 1–10.
7. Chaidarum S. S., Swearingen B., Alexander J. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 9. — P. 3308–3315.
8. Childs G. V., Iruthayanathan M., Akter N., Johnson B. W. // Mol. Cell. Endocrinol. — 2006. — Vol. 9.247, N 1–2. — P. 60–63.
9. Garas A. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2006. — Vol. 65, N 5. — P. 638–642.
10. Ginsburg E., Vonderhaar B. K. // Mol. Cell. Endocrinol. — 2007.
11. Gittoes N. J., McCabe C. J., Sheppard M. C., Franclyn J. A. // Pituitary. — 1999. — Vol. 1. — P. 99–104.
12. Hardin C., Pommier R., Calhoun K. et al. // Wld J. Surg. — 2007. — Vol. 31, N 5. — P. 1041–1046.
13. Heaney A. P., Fernando M., Melmed S. // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 109. — P. 277–283.
14. Hopp T. A., Weiss H. L., Parra I. S. et al. // Clin. Cancer Res. — 2004. — Vol. 10, N 22. — P. 7490–7499.
15. Jensen E. V., Numata M., Blecher P. I. // Biochem. Soc. Symp. — 1971. — Vol. 32. — P. 133–159.
16. Kuiper G. G., Enmarki E., Peltö-Huikko M. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — Vol. 93. — P. 5925–5930.
17. Matthews J., Gutafsson J. A. // Mol. Interv. — 2003. — Vol. 3, N 5. — P. 281–292.
18. Nahleh Z. // Future Oncol. — 2008. — Vol. 4, N 1. — P. 15–21.
19. Orrego J. J., Bair J. // Endocr. Pract. — 2006. — Vol. 12, N 2. — P. 174–178.
20. Roger P., Sahla M. E., Makela S. et al. // Cancer Res. — 2001. — Vol. 61, N 6. — P. 2537–2541.
21. Rugo H. S. // Ann. Oncol. — 2008. — Vol. 19, N 1. — P. 16–27.
22. Saji S., Hirose M., Toi M. // Cancer Chemother. Pharmacol. — 2005. — Vol. 56. — Suppl. 1. — P. 21–26.
23. Scott D. J., Parkes A. T., Ponchel F. et al. // Int. J. Oncol. — 2007. — Vol. 31, N 3. — P. 557–565.
24. Sengupta S., Jordan V. C. // Adv. Exp. Med. Biol. — 2008. — Vol. 630. — P. 206–219.
25. Xu R. K., Wu X. M., Di A. K. // Biol. Signals Recept. — 2000. — Vol. 9, N 1. — P. 1–20.

Поступила 19.12.08

© А. Н. ШАНДИН, В. А. ПЕТЕРКОВА, 2009

УДК 616-053.6:572.512.1]-02-07-08

А. Н. Шандин, В. А. Петеркова

КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ

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

Идиопатическая низкорослость — низкорослость, при которой исключены все возможные причины. Проблема диагностики и лечения идиопатической низкорослости является предметом постоянных споров и дискуссий. В последнее время с расширением показаний к терапии гормоном роста при состояниях, не сопровождающихся СТГ-дефицитом, остро встал вопрос и о его применении при идиопатической низкорослости. К настоящему времени в мире накоплено много данных об эффективности и безопасности лечения гормоном роста детей с идиопатической низкорослостью. В 2008 г. был опубликован Международный консенсус по диагностике и тактике ведения пациентов с идиопатической низкорослостью, созданный в результате совместной работы трех научных обществ: Общества по изучению гормона роста, Общества педиатров-эндокринологов им. Лоусона Вилкинса (США) и Европейского общества педиатров-эндокринологов. Основные положения данного документа легли в основу данной статьи.

Ключевые слова: рост, идиопатическая низкорослость, терапия гормоном роста, конституциональная задержка роста, семейная низкорослость.

A. N. Shandin, V. A. Peterkova

CLASSIFICATION, DIAGNOSIS, AND TREATMENT OF IDIOPATHIC SHORT STATURE

Endocrinology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

Idiopathic short stature is the low stature in which all possible causes are excluded. The diagnosis and treatment of idiopathic short stature are the subject of constant controversy and discussion. With the expansion of indications for growth hormone therapy for conditions unaccompanied by growth hormone deficiency, there has been recently a challenge as to its use in idiopathic short stature. To date, there has been much worldwide evidence for the efficiency and safety of growth hormone therapy in children with idiopathic short stature. In 2008, the International consensus on the diagnosis and management of idiopathic short stature, prepared through the joint collaboration of three research societies: the Growth Hormone Society, the Lawson Wilkins Society of Pediatric Endocrinology (USA), and the European Society of Pediatric Endocrinology. The main points of this document have formed the basis for this paper.

Key words: height, idiopathic short stature, growth hormone therapy, constitutional growth retardation, family short stature.

Рост является одним из главных показателей здоровья и благополучия ребенка. Жалобы на низкий рост — одна из частых причин обращаемости к детскому эндокринологу.

Ребенок считается низкорослым, если его рост более чем на 2 SDS ниже среднего роста детей его возраста и пола в популяции. Причинами этого могут быть хронические системные заболевания, эндокринопатии, недостаточность питания, хромосомные нарушения и др. (табл. 1).

В то же время, несмотря на расширяющиеся диагностические возможности, в 60—80% случаев причину отставания определить так и не удается, и такую низкорослость называют идиопатической [7].

Таким образом, идиопатическая низкорослость представляет собой гетерогенную группу состояний, включающих в себя как нераспознанную патологию, так и варианты нормального развития (конституциональная задержка роста). Понятно, что они имеют разный ростовой прогноз. С учетом этого усилия врача должны быть направлены на поиск возможных причин и выбор оптимальной тактики ведения таких детей.

Проблема диагностики и лечения идиопатической низкорослости является предметом постоянных споров и дискуссий. В последнее время с расширением показаний к терапии гормоном роста (ГР) при состояниях, не сопровождающихся дефицитом соматотропного гормона (СТГ), остро встал вопрос о его применении при идиопатической низкорослости. К настоящему времени в мире накоплено много данных об эффективности и безопасности лечения ГР детей с идиопатической низкорослостью. В 2008 г. был опубликован Международный консенсус по диагностике и тактике ведения идиопатической низкорослости, созданный в результате совместной работы трех научных обществ: Общества по изучению гормона роста, Общества педиатров-эндокринологов им. Лоусона Вилкинса (США) и Европейского общества педиатров-эндокринологов [4]. Основные положения данного документа были одобрены другими международными обществами детских эндокринологов (Латиноамериканским, Японским, Канадским, Азиатским и Австралийским).

Классификация

Важным моментом для постановки диагноза и выбора тактики ведения больных является терминология и классификация.

Ниже представлены старая и новая классификации идиопатической низкорослости.

Классификации идиопатической низкорослости

Классификация KIGS (1996):

- а) семейная низкорослость;
- б) конституциональная задержка роста и пубертата (КЗРП);

- с семейной историей КЗРП;

- без семейной истории КЗРП;

- в) сочетание семейной низкорослости и КЗРП.

Классификация ESPE (2007):

- а) семейная низкорослость:

- с задержкой пубертата;

- без задержки пубертата;

- б) несемейная низкорослость:

- с задержкой пубертата (КЗРП);

- без задержки пубертата.

Ранее использовавшаяся классификация идиопатической низкорослости, широко распространенная в России, в мире к настоящему времени практически не применяется. Это связано с несколькими объективными моментами. Диагноз КЗРП можно поставить не ранее возраста 13—14 лет. До этого момента точно сказать, является низкий рост ребенка вариантом нормы (конституциональная задержка роста) или патологией (несемейная форма низкорослости), невозможно. Применение в качестве критерия конституциональной задержки роста степени задержки костного возраста неоправданно, так как отставание костного возраста не всегда эквивалентно отставанию в сроках пубертата [11]. Некоторые дети с задержкой костного созревания вступают в пубертат вовремя и наоборот [12].

Семейная низкорослость в широком понимании представляет собой все формы низкорослости с отягощенным семейным анамнезом, т. е. она включает в себя и семейные формы СТГ-дефицита, и синдромальную (синдром Нунан), и костную патологию. В узком понимании под семейной низкорослостью понимают собственно идиопатическую низкорослость с отягощенным семейным анамнезом.

Использование в качестве критерия семейной низкорослости соответствия костного возраста хронологическому неправильно, так как не отражает действительности. При семейной низкорослости костный возраст очень часто отстает от паспортного. Соответствие костного и хронологического возраста более характерно для семейных случаев костных дисплазий.

Таким образом, старая классификация охватывает фактически лишь детей с предполагаемой семейной костной патологией и подростков с КЗРП. В то же время большая группа детей с нормальным выбросом СТГ на стимуляцию оказывается неохваченной. Некоторые авторы вообще предлагают не подразделять идиопатическую низкорослость на подгруппы, ссылаясь на отсутствие четких критериев, позволяющих ясно дифференцировать эти два состояния [24]. Однако большинство эндок-

Сведения об авторах

Для контактов:

Шандин Алексей Николаевич, аспирант.

Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Телефон/факс: 8-499-124-02-66

Alex_shandin@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, доктор мед. наук, профессор.

Таблица 1

Причины отставания в росте

Причина	Диагноз
Внутриутробная задержка роста	Задержка внутриутробного развития
Синдромальная патология	Синдромы Шерешевского—Тернера, Нунан, Сильвера—Рассела, Секкеля и др.
Костная патология	Костные дисплазии
Хронические системные заболевания и пороки развития:	
сердца и сосудов	Врожденные пороки
органов дыхания	Бронхиальная астма, муковисцидоз
почек	Хроническая почечная недостаточность, нефрогенный несахарный диабет
печени	Любая патология органа
желудочно-кишечного тракта	Болезнь Крона, целиакия, мальабсорбция
крови	Анемии
Болезни накопления	Гликогенозы, мукополисахаридозы, липидозы
Психозомоциональные и стрессорные факторы	Депривационная, стрессорная задержка роста
Недостаточность питания, голодание	Нервная анорексия, задержка роста на фоне недостаточного питания
Ятрогенная	Задержка роста на фоне облучения, приема лекарственных препаратов
Эндокринопатии	СТГ-дефицит, гипотиреоз, синдром Кушинга, гипогонадизм, сахарный диабет

ринологов, и это отражено в Международном консенсусе 2008 г., все же высказываются о необходимости классификации идиопатической низкорослости на подгруппы.

По современной классификации, принятой ESPE в 2007 г. и одобренной к применению Международным консенсусом 2008 г., выделяют две формы идиопатической низкорослости — семейную и несемейную [23]. В качестве отличительного критерия используют рост родителей. Для этого рассчитывается целевой (генетический) рост по формуле Tanner:

$$\frac{\text{Рост отца} + \text{рост матери} \pm 13 \text{ см.}}{2}$$

Границы целевого роста ± 10 см. При семейной форме идиопатической низкорослости ребенок низкорослый по сравнению с общей популяцией, но в то же время его рост остается в пределах целевого роста для семьи (SDS роста ребенка в пределах SDS целевого роста $\pm 1,5$ SD). При несемейной форме ребенок низкорослый как для общей популяции, так и для своей семьи (рис. 1). Кроме того, семейную низкорослость можно диагностировать даже при соответствии роста ребенка целевому росту в случае наличия других низкорослых родственников (один родитель, бабушки, дедушки). Это связано с тем, что генетический дефект может передаваться рецессивно или доминантно-негативно.

Низкорослыми в данном случае считаются родственники с ростом менее $-1,5$ SDS, т. е. мужчины ниже 165 см, женщины ниже 154 см.

У детей старше 13—14 лет обе формы подразделяют на низкорослость с задержкой пубертата и без нее. Задержка пубертата ставится у девочек в 13 лет при отсутствии увеличения молочных желез, у мальчиков в 14 лет — при объеме яичек меньше 4 мл. Несемейную низкорослость с задержкой пубертата также называют КЗРП.

Диагностика

Идиопатическая низкорослость (ИН) — диагноз исключения. Его ставят, когда все возможные диагнозы были исключены. Понятно, что все зависит от диагностических возможностей врача (возможность проведения СТГ-стимуляционных проб, теста на генерацию инсулиноподобного фактора роста (ИФР), молекулярно-генетического анализа). Так или иначе, после установления какого-либо конкретного диагноза диагноз "идиопатическая низкорослость" более не применяют.

Алгоритм диагностики идиопатической низкорослости представлен на рис. 2.

Анамнез. Оценка любого ребенка с низким ростом всегда должна начинаться с тщательного сбора анамнеза (анамнез жизни, семейный анамнез, анамнез заболевания) и расширенного физикального осмотра (с оценкой фенотипа, пропорций тела, полового и психологического статуса).

Правильно собранный анамнез еще до проведения лабораторно-инструментальных исследований позволяет исключить внутриутробную задержку роста, хронические системные заболевания и пороки развития органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, крови, печени, почек, желудочно-кишечного тракта, которые могут быть причинами низкорослости.

Семейный анамнез необходим для классификации. Обязательно строят родословное древо, указывают национальность, наличие близкородственного брака. Рост родителей (желательно не со слов, а измеренный врачом лично) необходим для вычисления целевого роста. Кроме того, оценивают их пропорциональность (для исключения костных дисплазий), а также ищут похожий фенотип (например, характерные черты лица при синдроме Нунан). Для этого может потребоваться изучение семейных фотографий.

Помимо этого, выясняется время начала пубертата и динамика роста у родителей и родственников (менархе у женщин, появление оволосения, ростовой скачок, пролонгированный рост у мужчин). Часто при конституциональной задержке роста у родителей (как правило, у мужчин) наблюдается аналогичный вариант развития: низкий рост с 2 лет чуть ниже 3-й перцентили на протяжении всего детства, позднее (с задержкой на 2—4 года) начало пубертата и поздний ростовой скачок с достижением нормального конечного роста.

Антропометрия. Важным моментом в процессе диагностики является сравнение роста ребенка с возрастными нормами, с вычислением антропометрических параметров (SDS роста, скорость роста, SDS скорости роста) и обязательным построением кривых роста. Применение перцентильных кривых необходимо при диагностике, но особенно важно в процессе наблюдения (для выбора тактики ведения) и лечения (для оценки эффективности терапии) таких детей. Некоторые типы кривых очень характерны для определенных заболеваний и иногда позволяют поставить диагноз (КЗРП, краниофарингиома, недостаточность питания, гиперкортицизм). В современной практике все основные показатели, применяемые детскими эндокринологами (хронологический воз-

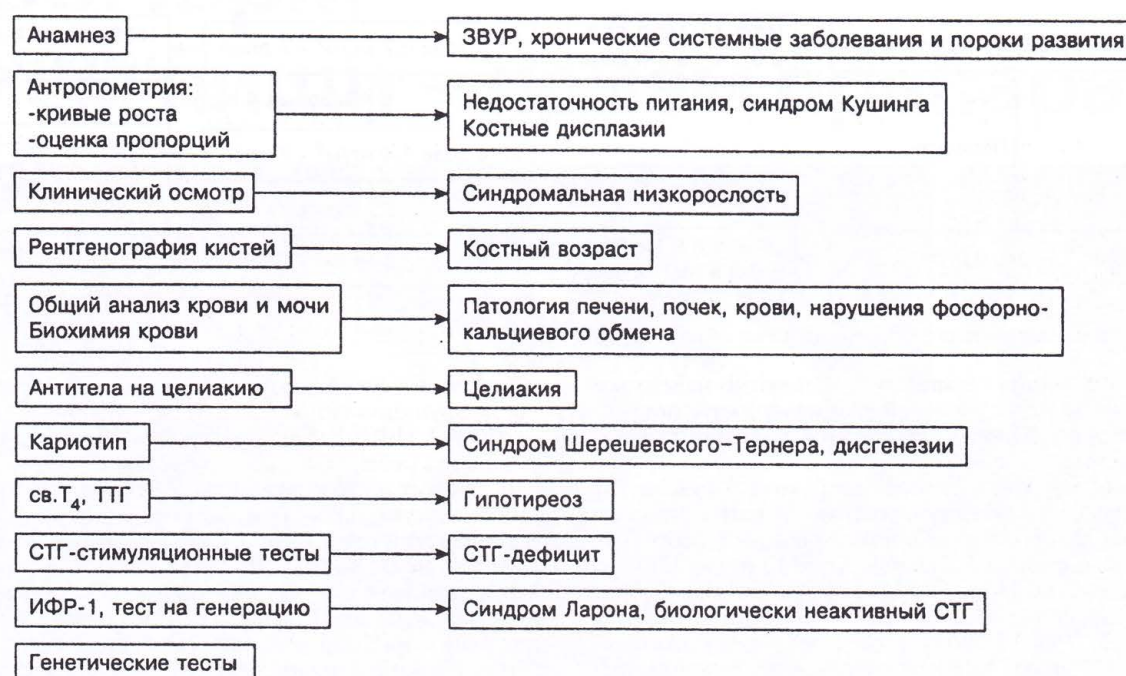


Рис. 2. Алгоритм диагностики идиопатической низкорослости.

раст, SDS роста, SDS скорости роста и многие другие) рассчитываются с помощью специальных электронных программ (Auxology, Growthanalyser).

Клинический осмотр включает в себя, помимо общетерапевтического осмотра, оценку фенотипа, пропорций тела, полового и психологического статуса. При тщательном осмотре ребенка может быть выявлен ряд синдромов и заболеваний, сочетающихся с низкорослостью (синдромы Шерешевского-Тернера, Нунан, Сильвера-Рассела, Секкеля; врожденный гипотиреоз, гиперкортицизм и ряд других).

Измерение роста сидя с оценкой пропорциональности необходимо для исключения костных дисплазий (гипохондроплазия, спондилоэпифизарная дисплазия). При наличии диспропорции необходимы специальные рентгенологические исследования, консультация генетика и специалиста по костной патологии. В некоторых случаях возможно молекулярно-генетическое подтверждение диагноза (например, идентификация мутаций гена FGFR3 при гипохондроплазии).

Оценка полового статуса (по Таннеру) позволяет определить отставание в половом развитии. Задержка пубертата при отставании в росте может быть как конституциональной (при КЗРП), так и патологической (при гипогонадизме). При последнем необходимо специфическое обследование (проба с бусерелином, измерение ЛГ, ФСГ и половых стероидов и т. д.).

Помимо этого, важно отметить наличие правильного строения гениталий. При неправильном строении гениталий у мальчика возможна дисгенезия гонад и требуется исследование кариотипа. При дисгенезиях, как у мальчиков, так и у девочек, наблюдается отставание в росте.

При сборе анамнеза и осмотре важно оценить отношение родителей и самого ребенка к проблеме. Оценивается социальная адаптация (черты характера, успеваемость в школе, интересы).

Лабораторная диагностика

Рекомендуемые лабораторные исследования при идиопатической низкорослости представлены в табл. 2. Кроме того, в процессе лечения исследуют уровни глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ), гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (для контроля углеводного обмена).

Кариотипирование. Проводится всем девочкам с отставанием в росте, мальчикам с неправильным строением наружных гениталий и при подозрении на хромосомные синдромы.

СТГ-стимуляционные тесты. Золотым стандартом для исключения СТГ-дефицита во всем мире является проведение стимуляционных тестов. В настоящее время используется множество разных тестов. Но ни один из них,

Таблица 2

Лабораторные показатели при идиопатической низкорослости

Лабораторные исследования	Диагностика
Общий анализ крови	Анемии, инфекционные болезни
Общий анализ мочи	Патология почек
Железо, ферритин	Анемии, нарушение питания
Кальций ионизированный, фосфор, щелочная фосфатаза	Нарушения фосфорно-кальциевого обмена
Креатинин, мочевины	Хроническая почечная недостаточность
АЛТ, АСТ, билирубин, общий белок	Патология печени
Антитела к глюцину, транслугтаминазе, общий IgA	Целиакия
Св. Т ₄ , ТТГ	Гипотиреоз

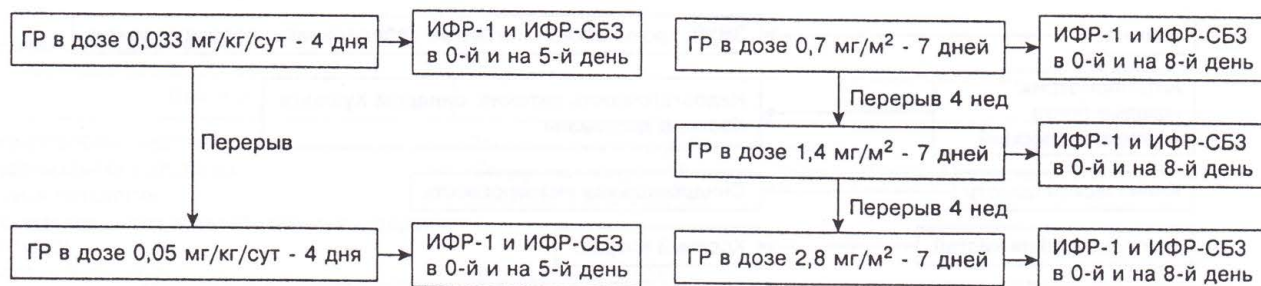


Рис. 3. Различные методики проведения тестов на генерацию ИФР-1.

ни даже их сочетание не являются абсолютно надежным критерием из-за недостаточной специфичности, получения ложноотрицательных результатов и дискондантности разных проб.

Традиционно (согласно Российскому консенсусу 2005 г., а также по Международному и национальным консенсусам разных стран) нормальным выбросом СТГ на стимуляции считается выброс выше 10 нг/мл [2]. Диагноз "тотальный СТГ-дефицит" ставят при пике выброса менее 7 нг/мл, парциальный СТГ-дефицит — при пике выброса от 7 до 10 нг/мл. После получения пика выброса более 10 нг/мл необходимости в проведении второй пробы нет, диагноз СТГ-дефицита исключен. В то же время при отсутствии множественного дефицита гормонов аденогипофиза, МР-картины "триады" (гипоплазия гипофиза, аплазия ножки гипофиза, эктопия нейрогипофиза) или сочетания выраженного отставания в росте ($SDS < -3$) с низким уровнем ИФР-1, для подтверждения СТГ-дефицита проводят второй тест. При наличии нормального выброса хотя бы на одном из тестов, ставят диагноз "идиопатическая низкорослость". Однако, как показывает практика, даже получение двух отрицательных результатов на тестах не всегда доказывает СТГ-дефицит. Так, при ретестировании детей с изолированным СТГ-дефицитом, проводимом после достижения ими конечного роста, диагноз подтверждается лишь в 30–50% случаев [1, 13]. Особенно высокий процент нормальных результатов ретеста выявляют при парциальном СТГ-дефиците. В то же время сравнение тотального, парциального СТГ-дефицита и идиопатической низкорослости по клиническим и лабораторным параметрам показывает, что парциальный СТГ-дефицит очень похож на идиопатическую низкорослость и совсем не похож на тотальный СТГ-дефицит [17].

Все пробы проводятся в стационаре, натошак, после ночного голодания, по стандартному протоколу, обученным персоналом, в присутствии врача. Необходимое условие для проведения проб — эутиреоидное состояние. В случае гипотиреоза необходим предварительный курс тиреоидными препаратами в течение 3–4 нед. Помимо этого, некоторые авторы считают, что у детей допубертатного возраста также необходим так называемый "прайминг" (предварительное лечение половыми стероидами) для имитирования секреции СТГ в период пубертата и снижения числа ложноотрицательных результатов [24].

Измерение спонтанной секреции СТГ (ночной 12-часовой или суточный профиль). Прежде предполагалось, что нейросекреторная дисфункция СТГ — одна из главных причин идиопатической низкорослости. Однако последние данные показали, что большая часть детей с идиопатической низкорослостью имеет нормальные показатели спонтанной суточной секреции СТГ [4, 9]. Это, а также высокая стоимость и трудоемкость проведения (применение специальных насосных систем, получающих кровь каждые 20 мин в течение 12–24 ч) не позволяют использовать данный метод в качестве рутинного теста в клинической практике. Хотя у небольшой части

низкорослых детей, возможно, имеется нейросекреторная дисфункция гипофиза или гипоталамуса.

ИФР-1. ИФР-1 является важным параметром в оценке любого ребенка с низкорослостью. Однако его уровень зависит от возраста, пола, питания ребенка, тиреоидного статуса, наличия пубертата, эндокринных (сахарный диабет) и соматических заболеваний (патология печени и почек). Хотя ИФР-1 нельзя рассматривать в качестве адекватного скринингового теста, он может использоваться в совокупности с результатами СТГ-стимулирующих проб для повышения специфичности диагностики. Низкий уровень ИФР-1 в сочетании с отсутствием нормального выброса на стимуляционной пробе подтверждает СТГ-дефицит. В то же время ИФР-1 снижен у 25–50% детей с идиопатической низкорослостью, что является показанием к проведению теста на генерацию. С другой стороны, нормальный уровень ИФР-1 ставит под сомнение, хотя и не исключает СТГ-дефицит. Измерение ИФР-1 необходимо в процессе лечения для оценки комплаентности и чувствительности к ГР, а также для контроля безопасности терапии. Надо отметить, что для правильной интерпретации результатов измерения ИФР-1 у одного ребенка необходимо использовать одни нормативные стандарты, которые часто сильно отличаются в зависимости от методики определения ИФР-1.

Тест на генерацию ИФР-1. Тест на генерацию ИФР-1 проводят только при сниженном (< -2 SDS) уровне ИФР-1, если при этом выброс СТГ на стимуляции выше 10 нг/мл.

При нормальном или повышенном уровне ИФР-1 тест на генерацию не имеет смысла. В идеале его следует проводить всем детям с низким ИФР-1 до начала лечения. Однако он показан также и в процессе лечения при плохом ростовом ответе. Существуют различные методики проведения теста [3, 16, 21]. Измеряют базальный уровень ИФР-1 [иногда с ИФР-СБЗ (связывающий белок 3) и кислотно-лабильной субъединицей (КЛС)] и стимулированный после 4–7 дней инъекций ГР. Обычно проводят один тест в расчетной дозе 0,033 мг/кг/сут. Существуют методики с применением нескольких последовательных тестов с постепенным повышением дозы, направленные на оценку степени чувствительности [16, 21] (рис. 3). Кроме того, некоторые авторы считают более правильным расчет дозы не на массу тела, а на площадь его поверхности [21].

Теоретически тест на генерацию позволяет отличить резистентность к ГР от биологически неактивного СТГ. В первом случае уровень ИФР-1 существенно не изменяется, во втором — повышается значительно. Однако на практике точных критериев интерпретации результатов теста для идиопатической низкорослости не существует. Достоверно тест может определить лишь тяжелые формы нечувствительности к ГР (синдром Ларона). При этом применяют критерии Blum (1992) или Savage (1993) — отсутствие повышения ИФР-1 менее чем на 15 нг/мл (или менее 2 SD) говорит о резистентности. Для интерпретации серии тестов с разными дозами также предложено несколько критериев — J. Blair (2004), M. Walenkamp

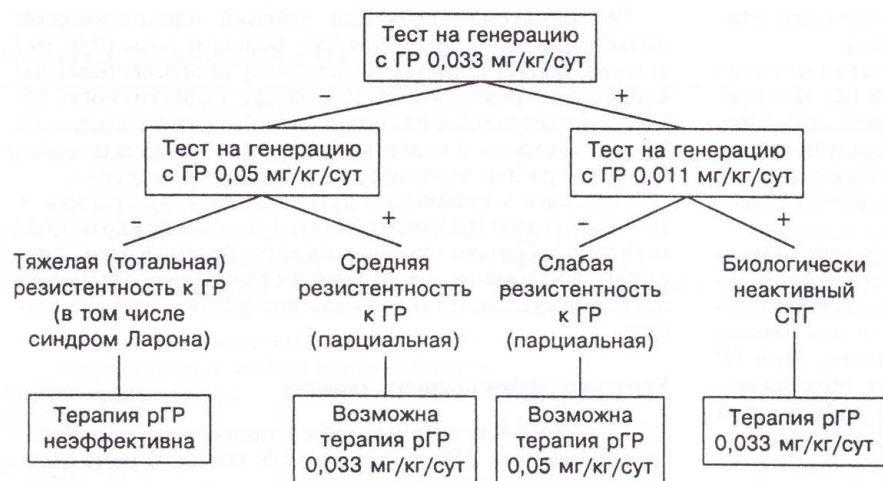


Рис. 4. Тест на генерацию ИФР-1 и его интерпретация.

(2006) [3, 21]. Суммирование различных критериев в модификации авторов представлено на рис. 4. За положительный (+) результат принимают повышение ИФР-1 более чем 15 нг/мл на 5-й день инъекций рекомбинантного ГР.

Но поскольку синдром Ларона и биологически неактивный СТГ встречаются крайне редко, то в подавляющем большинстве случаев адекватно интерпретировать результаты теста очень затруднительно. Кроме того, бывает, что дети с проявлениями резистентности к ГР (отсутствие или слабовыраженное повышение ИФР-1 на генерации) хорошо растут, получая лечение ГР [22]. Или, наоборот, дети с выраженным повышением ИФР-1 в ходе теста на фоне терапии растут плохо. Это не позволяет использовать результаты теста на генерацию, так же как и базальные уровни ИФР-1, для прогнозирования ростового ответа на терапию ГР и в качестве показания (противопоказания) к ее назначению [25].

Рентгенография кистей. Определение костного возраста важно как для постановки диагноза, так и для прогноза конечного роста.

При нарушениях на уровне ростовой пластинки кости (костные дисплазии, синдромальная патология) костный возраст практически не отстает от паспортного. Напротив, для вторичного дефицита роста, особенно для СТГ-дефицита, а также для идиопатической низкорослости, характерно значительное отставание костного возраста от паспортного (более 2 лет).

Кроме того, костный возраст позволяет оценить имеющийся у ребенка ростовой потенциал, т. е. предсказать конечный рост. Наиболее простой, но неточный способ определить конечный рост — нанести костный возраст на ростовую кривую. Перцентиль, на которой он располагается, примерно совпадает с конечным ростом. Более точно рассчитать прогнозируемый конечный рост можно по таблицам и формулам Bayley—Pinneau (по методу Greulich—Pyle) или по TW2 (по методу Tanner—Whitehouse). Однако надо отметить, что данные методики также не всегда позволяют точно предсказать рост.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. МРТ головного мозга проводят до СТГ-стимулирующих проб только в случае подозрения на объемный процесс. После подтверждения диагноза СТГ-дефицита по результатам одной стимуляционной пробы всем детям необходимо провести МРТ с прицельным вниманием на гипоталамо-гипофизарную область [1]. При наличии картины "триады" диагноз СТГ-дефицита не требует проведения второго теста. В то же время в некоторых казуистических случаях "триада" может наблюдаться при нормальном выбросе СТГ на стимуляции, а также при

нормальном росте (синдром продленного роста). В этом случае низкий уровень ИФР-1, гипогликемии, а также выпадение функций других тропных гормонов аденогипофиза позволяют поставить диагноз СТГ-дефицита.

Хотя по данным Международного консенсуса 2008 г. МРТ при идиопатической низкорослости не показана, мы все же считаем обязательным ее проведение любому ребенку до начала терапии ГР (для исключения объемных образований).

Генетические тесты. Возможные генетические причины идиопатической низкорослости представлены на рис. 5 [9, 14].

При характерной клинической и лабораторной симптоматике возможно молекулярно-генетическое подтверждение диагноза (табл. 3). Однако, в связи с высокой стоимостью и низким процентом идентификации генетических поломок данный метод применим лишь в отдельных случаях. После установления молекулярного дефекта причина низкорослости становится ясна и, следовательно, диагноз "идиопатическая низкорослость" более не применяется.

Лечение идиопатической низкорослости

Этические принципы в тактике ведения идиопатической низкорослости

Решение о тактике ведения ребенка с идиопатической низкорослостью должны принимать совместно детские эндокринологи и родители. Независимо от выбранной тактики оно должно иметь четкие обоснования. Защита интересов ребенка является главной задачей. Необходимо понимать, что более высокий рост необязательно связан с позитивными изменениями жизни. В то же время нельзя недооценивать и негативное влияние низкорослости на развивающуюся психику ребенка.

Главная цель лечения — достижение нормального конечного роста. Но, помимо этого, немаловажной целью также является достижение нормального роста в течение детства.

Врач обязан активно привлекать семью в обсуждение тактики ведения ребенка, а также давать честную и реа-

Таблица 3

Показания к молекулярно-генетическому исследованию

Ген	Показания к проведению исследования
PTPN11, CRAS, SOS1, RAF1, GH	Клиническая симптоматика синдрома Нунан (критерии van der Burgt) Подозрение на биологически неактивный СТГ
GHR, STAT5b	Резистентность к СТГ Резистентность к СТГ, высокий уровень пролактина, частые простудные заболевания (иммунодефицит)
IGF-1	ЗВУР, низкий или нормальный уровень ИФР-1, нейросенсорная тугоухость
IGFALS	Умеренное отставание в росте, низкие уровни ИФР-1, КЛС и ИФР-СБЗ
IGF-1R	ЗВУР, нормальный или повышенный ИФР-1, микроцефалия
SHOX, FGFR3, NPR2	Клиническое проявление SHOX-дефицита Наличие диспропорций

листичную оценку ожидаемых результатов лечения, учитывая изменчивость клинического результата.

При принятии решения о назначении терапии родителям должны быть подробно разъяснены все возможные выгоды и риски терапии. Следует избегать как "слепого" оптимизма, так и необоснованного предубеждения против лечения. Необходимо тщательно взвесить все "за" и "против". После этого принимается совместное решение.

В процессе терапии необходимо проводить обязательный контроль с оценкой эффективности и безопасности лечения. При очередном визите диагноз пересматривается и после повторного обсуждения вновь принимается решение о дальнейшей тактике лечения. Доза ГР может остаться прежней или быть изменена, терапия может быть прекращена при плохом ростовом эффекте, при достижении приемлемого роста или нежелании продолжать лечение.

Показания к ростстимулирующей терапии гормоном роста

Четких ростовых критериев для решения вопроса о назначении терапии ГР при ИН не существует.

Среди членов рабочей группы Международного консенсуса 2008 г. единого мнения о росте, ниже которого можно лечить ГР, при ИН достичь не удалось. Предлагаемые цифры варьируют от -2 до -3 SDS. В США и 7 других странах одобрено лечение ГР детей ниже $-2,25$ SDS (1,2 перцентили).

Оптимальный возраст для начала терапии — от 5 лет до раннего пубертата, хотя в клинических испытаниях ГР при ИН применяли и у детей меньшего возраста (с 3—4 лет). В то же время при начавшемся пубертате эффективность терапии значительно снижается, и можно рассмотреть вопрос об альтернативных методах лечения (агонисты гонадотропин-рилизинг гормона — ГнРГ, ингибиторы ароматазы) и/или их сочетании с терапией ГР.

Сниженный (или нормальный) уровень ИФР-1 не является показанием (или противопоказанием) к терапии ГР при ИН. Кроме того, при принятии решения о начале терапии необходимо учитывать психологический критерий. Врач должен взвесить степень отставания в росте и психологические возможности ребенка. Терапия не рекомендуется ребенку, который не беспокоится по поводу своего роста. В то же время ребенку, страдающему от своей низкорослости, необходимо терапевтическое или психологическое вмешательство.

Таким образом, психологические выгоды от лечения ГР должны быть доказаны. Хотя надо признать, что точное доказательство психологической ценности терапии невозможно из-за отсутствия точных количественных методов оценки [15, 20].

Доза гормона роста

Предполагается, что у большинства детей с ИН снижена чувствительность к собственному СТГ и ее можно преодолеть добавлением экзогенного ГР в заместительных дозах (плюс частично подавленная собственная спонтанная секреция СТГ). Однако для лучшего эффекта на скорость роста и, особенно, на конечный рост необходимы более высокие дозы. При прекращении терапии собственная секреция СТГ быстро восстанавливается. Лечение ГР практически у всех детей приводит к повышению скорости роста на 1-м году терапии, которая затем постепенно снижается в последующие годы. Обычно средняя скорость роста на 1-м году лечения составляет 8—9 см/год (до лечения 4—5 см/год). Увеличение скорости роста происходит даже на заместительной дозе (0,033 мг/кг/сут), но оно значительно больше на больших дозах.

Рекомендуемая доза для лечения идиопатической низкорослости — 0,05 мг/кг/сут. Большие дозы (0,07 мг/кг/сут и выше) приводят к быстрому прогрессированию костного созревания и сводят на нет эффективность терапии. Ответ детей с идиопатической низкорослостью на ГР очень сходен с ответом при синдроме Шерешевского—Тернера или внутриутробной задержке роста.

Прибавка к конечному росту составляет в среднем +7—8 см (на дозе 0,05 мг/кг/сут) и +3—4 см (на дозе 0,033 мг/кг/сут). Однако ответ очень вариабелен. Кроме того, важно достижение не только нормального конечного роста в будущем, но и нормального роста в течение детства.

Критерии эффективности терапии

Наилучшим критерием эффективности терапии является изменение SDS роста (Δ SDS роста). Кроме того, оценивается изменение скорости роста (в см/год и SDS). Абсолютную прибавку роста (в см) как критерий не учитывают, так как она зависит от возраста.

Терапию считают эффективной при:

- Δ SDS роста $> 0,3$ — $0,5$ через 1 год терапии;
- увеличении скорости роста более чем на 3 см/год;
- SDS скорости роста больше +1.

Плохой ростовой ответ может быть следствием либо плохой комплаентности, либо нечувствительности к ГР. При хорошей комплаентности нужно еще раз пересмотреть диагноз и проверить другие возможные причины отставания в росте. При подозрении на резистентность к ГР следует провести тест на генерацию ИФР-1 на фоне отмены терапии, если его не проводили до начала лечения. После этого можно либо увеличить дозу, либо прекратить лечение. При хорошем ростовом ответе лечение продолжают, не меняя дозу ГР.

Продолжительность терапии

Существуют две точки зрения на этот счет. Согласно первой, лечение продолжают до достижения роста, близкого к конечному (до закрытия зон роста); скорость роста менее 2 см/год и/или костный возраст старше 16 лет у мальчиков и старше 14 лет у девочек. Согласно другой точке зрения, терапию нужно прекращать уже при достижении "нормального" роста. Обычно это рост выше — 2 SDS, но можно использовать и другие значения (10-я перцентиль или даже 50-я перцентиль). Лечение можно прекратить и раньше, если ребенок или его родители удовлетворены достигнутым ростом или не желают продолжать терапию по другим причинам.

Возможные побочные эффекты

По данным многочисленных контролируемых исследований, частота побочных эффектов при терапии ГР детей с идиопатической низкорослостью не выше, чем при терапии ГР других состояний [10]. Однако, учитывая возможный риск возникновения нарушений углеводного обмена и опухолей, необходим тщательный мониторинг.

Параметры, контролируемые на фоне лечения ГР, приведены в табл. 4.

Проблемы лечения идиопатической низкорослости гормоном роста

Главная проблема в терапии идиопатической низкорослости — это ее высокая стоимость. Нет сомнений, что биосинтетический ГР — дорогое удовольствие. Ежегодная цена лечения одного ребенка 10 лет, массой тела 20 кг, составляет в среднем 200—300 тыс. рублей. Общая сумма, затраченная на лечение такого ребенка до достижения им конечного роста, при сроке терапии 5—7 лет

Таблица 4

Мониторинг эффективности и безопасности лечения ГР

Параметр	Частота	Клиническое значение
Динамика роста: — SDS роста, Δ SDS роста — скорость роста (в см и SDS)	1 раз в 6—12 мес	Оценка эффективности терапии
Рост сидя с оценкой пропорциональности	1 раз в 6—12 мес	Профилактика усиления диспропорций
Стадия пубертата (по Таннеру)	1 раз в 6 мес	Контроль за началом и течением пубертата
Клинический мониторинг: — сколиоз — гипертрофия миндалин — некроз эпифиза головки бедренной кости	При каждом визите	Профилактика клинической безопасности
Рентгенография кистей	1 раз в год	Контроль динамики костного возраста
ИФР-1	1 раз в 6—12 мес	Оценка комплаентности, адекватности дозы, эффективности и безопасности терапии
Св. Т ₄ (ТТГ)	1 раз в 3—6 мес	Оценка функции щитовидной железы на фоне лечения ГР
Глюкоза (ИРИ, Hb A _{1c})	1 раз в 6 мес	Контроль за углеводным обменом
Консультация окулиста	1 раз в год	Признаки повышения внутричерепного давления
MPT головного мозга	При подозрении на объемный процесс	Профилактика опухолей

теоретически составляет около 1—1,5 млн руб. И тогда цена 1 "лишнего" сантиметра роста становится равной 150—200 тыс. руб. Однако надо отметить, что достижение нормального роста часто происходит уже в детстве, и при этом возможно прекращение терапии. Кроме того, не совсем этично измерять здоровье и счастье человека, а особенно ребенка, в денежном эквиваленте.

За последние 20 лет опубликовано немало работ с вопросом: "Нужно ли лечить идиопатическую низкорослость?", прошло несколько дебатов на международных конгрессах. В США в 2003 г. одобрено применение ГР у пациентов с идиопатической низкорослостью при SDS роста ниже -2,25. Однако в Европе в 2007 г. ГР не был одобрен к применению даже при SDS роста ниже -3 (в основном ввиду экономической невыгодности). Международный консенсус 2008 г. по диагностике и тактике ведения идиопатической низкорослости, как указывалось выше, рекомендует терапию ГР.

Некоторые специалисты на вопрос: "Лечить или не лечить?" просто отвечают "да" или "нет", но большинство детских эндокринологов предлагают подходить к каждому ребенку индивидуально, что, на наш взгляд, наиболее правильно. При этом в центре внимания должны находиться интересы ребенка. С одной стороны, идиопатическая низкорослость не всегда является вариантом нормы (конституциональной задержкой роста), с другой — наличие низкорослых родственников не должно быть поводом для отказа от лечения. Напротив, при семейной низкорослости часто, хотя и не всегда, у родителей присутствуют сильная мотивация и желание добиться большего роста у ребенка, чем их собственный. К тому же отягощенный наследственный анамнез часто непосредственно указывает на патологический характер роста и требует активного вмешательства врача.

Альтернативные методы лечения идиопатической низкорослости

Анаболические стероиды (оксандролон и тестостерон). Оба этих препарата используют при КЗРП с невыраженным отставанием в росте ($> -2,5$ SDS) [5].

Цель лечения — ускорение темпов роста и достижение нормального роста в детстве за счет стимуляции полового созревания. Конечный рост при этом не изменяется.

Тестостерон применяют у мальчиков старше 14 лет, с ростом ниже 3-й перцентили, в препубертате или ранней стадии G2 по Таннеру, с базальным уровнем тестостерона

на менее 3,5 нмоль/л. Используют тестостерона энантат по 50—200 мг внутримышечно каждый месяц.

Оксандролон применяют у детей более младшего возраста (10—14 лет). Принимают оксандролон per os, по 0,1 мг/кг/сут в течение от 3 мес до 4 лет. При КЗРП у девочек возможно применение короткого курса эстрогенов.

Модуляторы пубертата (аналоги ГнРГ и ингибиторы ароматазы). Применяются некоторыми эндокринологами в сочетании с терапией ГР у подростков при раннем пубертате и плохом ростовом прогнозе [6, 8, 18, 19, 26]. Цель лечения — затормозить наступление пубертата и костное созревание, чтобы продлить время роста ребенка. Побочным эффектом данной терапии является снижение минеральной плотности костей. К тому же эффективность этого метода не доказана.

Заключение

Идиопатическая низкорослость — низкорослость, при которой исключены все возможные причины. В зависимости от роста родителей выделяют ее семейную и несемейную формы. Часто идиопатическую низкорослость бывает трудно отличить от синдромальной низкорослости, костных дисплазий, внутриутробной задержки роста и даже эндокринопатий. Это напрямую зависит от диагностических возможностей, которыми располагает врач. Диагностика должна включать тщательно собранный анамнез, подробный клинический осмотр, лабораторные тесты, определение костного возраста, исключение СТГ-дефицита и нечувствительности к ГР, а в некоторых случаях — молекулярно-генетический анализ.

Тактика ведения идиопатической низкорослости должна строиться с учетом психосоциальных последствий низкорослости, принципов этики, цели лечения и возможности применения различных терапевтических альтернатив. Если ГР дается в раннем возрасте в дозе 0,05 мг/кг/сут, можно ожидать прибавки к конечному росту 7 см, но прогноз у конкретного ребенка может быть разным, так же как и эффект на качество жизни. Необходим тщательный мониторинг эффективности и безопасности терапии. При конституциональной задержке роста более оправдано применение анаболических стероидов. При начавшемся пубертате и неудовлетворительном ростовом прогнозе возможно добавление к терапии модуляторов пубертата, хотя данных об эффективности данной методики нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Петеркова В. А. Детская эндокринология: Руководство. — М., 2006.
2. Национальный консенсус. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей. — М., 2005.
3. Blair J. C., Camacho-Hübner C., Miraki Moud F. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2004. — Vol. 60, N 2. — P. 163—168.
4. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Sep. 9.
5. De Luca F., Argente J., Cavallo L. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 14. — Suppl. 2. — P. 953—957.
6. Hero M., Wickman S., Dunkel L. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2006. — Vol. 64. — P. 510—513.
7. Lindsay R., Feldkamp M., Harris D. et al. // J. Pediatr. — 1994. — Vol. 125. — P. 29—35.
8. Mauras N., Gonzalez de Pijem L., Hsiang H. Y., Desrosiers P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007.
9. Pediatric Endocrinology / Ed. F. Lifshitz. — 5-th Ed. — 2007.
10. Quigley C. A., Gill A. M., Crowe B. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 5188—5196.
11. Ranke M. B. // Horm. Res. — 1996. — Vol. 45. — Suppl. 2. — P. 64—66.
12. Rekers-Mombarg L. T. M., Wit J. M., Massa G. G. et al. // Arch. Dis. Childh. — 1996. — Vol. 75. — P. 175—180.
13. Rosenfeld R. G., Albertsson-Wikland K., Cassorla F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 1532—1540.
14. Rosenfeld R. G. // Growth Horm. IGF Res. — 2005. — Vol. 15. — P. S3—S5.
15. Ross J. L., Sandberg D. E., Rose S. R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 4873—4878.
16. Selva K. A., Buckway C. K., Sexton G. et al. // Horm. Res. — 2003. — Vol. 60, N 5. — P. 237—246.
17. Smyczynska J., Lewinski A., Hilczer M. et al. // Endokrynol. Pol. — 2007. — Vol. 58, N 3. — P. 182—187.
18. Tanaka T. // Pediatr. Endocr. Rev. — 2007. — Vol. 5. — P. 471—481.
19. van Gool S. A., Kamp G. A., Visser-van Balen H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92. — P. 1402—1408.
20. Visser-van Balen H., Geenen R., Kamp G. A. et al. // Acta Paediatr. — 2007. — Vol. 96. — P. 715—719.
21. Walenkamp M. J., Wit J. M. // Horm. Res. — 2006. — Vol. 66. — P. 221—230.
22. Walton-Betancourth S., Martinelli C. E., Thalange N. K. S. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2007. — Vol. 30. — P. 439—441.
23. Wit J. M., Ranke M. B., Kelnar C. J. H. // Horm. Res. — 2007. — Vol. 68. — Suppl. 2. — P. 1—120.
24. Wit J. M., Clayton P. E., Rogol A. D. et al. // Growth Horm. IGF Res. — 2008. — Jan. 5.
25. Wit J. M., Reiter E. O., Ross J. L. et al. // Growth Horm. IGF Res. — 2008. — Jan. 4.
26. Yanovski J. A., Rose S. R., Municchi G. et al. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 908—917.

Поступила 19.12.08

© В. ШВАРЦ, 2009

УДК 616-056.257-06:616-018.26-002

В. Шварц

ВОСПАЛЕНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Часть 1. Морфологические и функциональные проявления

Бад Колберг, Германия

В обзоре описан новый патоморфологический феномен: воспаление жировой ткани (ВЖТ), развивающееся при ожирении и характеризующееся клеточной инфильтрацией, фиброзом, изменениями микроциркуляции, сдвигом секреции адипокинов и метаболизма в жировой ткани, а также накоплением в крови таких неспецифических маркеров воспаления, как С-реактивный белок, фибриноген, лейкоциты, уровень которых отражает выраженность процесса. Изменения секреции адипокинов, сдвиги в жировом и углеводном обмене, характерные для ВЖТ, способствуют развитию атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома. ВЖТ представлено как связующее звено между этими заболеваниями и ожирением. Обосновано определение ожирения как хронического воспалительного заболевания.

Ключевые слова: жировая ткань, воспаление, макрофаги, хемокины, адипокины.

V. Swartz, B. Kolberg

ADIPOSE TISSUE INFLAMMATION. PART 1. MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL MANIFESTATIONS

Germany

The review describes a new pathomorphological phenomenon: adipose tissue inflammation (ATI) that develops in obesity and is characterized by cell infiltration, fibrosis, microcirculatory changes, a shift in adipokine secretion and adipose tissue metabolism, as well as blood accumulation of nonspecific inflammatory markers, such as C-reactive protein, fibrinogen, leukocytes, the level of which reflects the degree of the process. The changes in adipokine secretion and shifts in fat and carbohydrate metabolism, which are typical of ATI, favor the development of atherosclerosis, essential hypertension, type 2 diabetes, and the metabolic syndrome. ATI shows up as a connecting link between these diseases and obesity. The definition of obesity as a chronic inflammatory disease is justified.

Key words: adipose tissue, inflammation, macrophages, chemokines, adipokines.

Наблюдаемый практически во всех странах мира рост числа лиц с ожирением, причем с явной тенденцией к

Для контактов:

Шварц Виктор, доктор медицины, профессор, ведущий врач клиники Бад Колберг.

Адрес: Akazienweg 3, D-96479 Weitraamsdorf, Germany.

Телефон: 0049956142374

e-mail:akupunktschwarz@t-online.de

вовлечению в этот процесс все более молодых людей, и несомненная связь ожирения с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2-го типа (СД2), метаболического синдрома (МС), заболеваниями печени, а также с повышением смертности определяет интерес к данной проблеме. Экспериментальные и клинические исследования последних лет выявили новый феномен: ожирение приводит к воспалению жировой ткани (ВЖТ). Воспалительный процесс решающим образом сказывается на метаболической и секреторной

функции жировой ткани (ЖТ) и играет ведущую роль в развитии сопровождающих ожирение патологических процессов.

Актуальность, новизна и перспективность темы послужили основанием для детального исследования проявлений, причин и последствий ВЖТ. Накоплено много новых фактов, которые значительно расширяют наши представления о, казалось бы, достаточно старой и известной проблеме ожирения. Автор попытался провести анализ опубликованных к 2008 г. результатов изучения ВЖТ.

ЖТ развивается из эмбриональной мезодермы и состоит из адипоцитов, клеток стромы (фибробласты, гладкомышечные, тучные и эндотелиальные клетки) и экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), большая часть которого, в свою очередь, состоит из фибриллярного коллагена I и III типа, а также гликопротеинов (ламинин, фибронектин, эластины). Представление о ЖТ как об инертном хранилище липидов и триглицеридов было опровергнуто. Оказалось, что ЖТ метаболически весьма активна и секретирует более 30 гормоноподобных субстанций, объединенных термином "адипокины", которые регулируют широкий спектр метаболических и иммунных реакций не только в ЖТ, но и на уровне всего организма.

ВЖТ характеризуется клеточной инфильтрацией, фиброзом, изменениями микроциркуляции, сдвигом секреции адипокинов и метаболизма в ЖТ, а также накоплением в крови таких неспецифических маркеров воспаления как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, лейкоциты, уровень которых отражает выраженность процесса.

Клеточная инфильтрация

Ожирение сопровождается накоплением макрофагов в ЖТ. У животных и у людей установлена корреляция выраженности ожирения и количества макрофагов в ЖТ [8, 32]. У лиц с очень большим избытком массы тела макрофаги могут составлять до 40% всех клеток ЖТ [64]. Клеточная инфильтрация больше выражена в висцеральной жировой ткани, чем в подкожной [9, 55]. Также выявлено, что количество макрофагов существенно увеличивается в период накопления жира с быстрым повышением массы тела [48]. Эти результаты позволяют предположить, что как острая, так и хроническая перегрузка липидами усиливает инфильтрацию ЖТ макрофагами, т. е. усиливает воспалительную реакцию. Снижение массы тела сопровождается уменьшением выраженности воспалительного процесса в ЖТ [13] и коррелирует с уменьшением инфильтрации ткани макрофагами [10].

Морфологические исследования показали, что макрофаги в ЖТ локализуются преимущественно вокруг гипертрофированных и/или погибших адипоцитов, образуя характерную, так называемую венцеобразную, структуру [46]. Полагают, что до 90% всех макрофагов ЖТ организовано в пределах этих структур [46], причем большая часть этих макрофагов относится к фенотипу M1, обладающему провоспалительными свойствами [46]. Учитывая накопление макрофагов вокруг погибших адипоцитов, было высказано предположение, что одной из функций макрофагов является индукция апоптоза измененных жировых клеток [12]. В процессе апоптоза адипоцитов примерно половина макрофагов, локализованных в венцеобразной структуре, окружающей жировую клетку, погибает [46]. Точный механизм гибели макрофагов неизвестен. Предполагают, что после того как макрофаги поглотили некротизированные адипоциты, они сами разрушаются и тем самым поддерживают воспалительную реакцию.

При ожирении кроме макрофагов в ЖТ встречаются, хотя и в меньших количествах, нейтрофилы [5] и Т-лимфоциты [37]. Сравнивая клеточный состав ЖТ у мышей

в различные периоды после начала кормления их пищей, индуцирующей ожирение, установлено, что проникновение в ЖТ нейтрофилов и Т-лимфоцитов на 3–7 дней опережает инфильтрацию макрофагами [17, 37]. Поэтапная инфильтрация ткани — вначале нейтрофилами и Т-лимфоцитами, в последующем — макрофагами, описывается как характерное проявление любого воспалительного процесса.

При изучении иммунологических реакций в различных органах и тканях выявлены два фенотипа макрофагов: провоспалительные, активированные классическим путем (M1), и противовоспалительные, альтернативно активированные (M2). При ожирении в ЖТ определяются оба фенотипа [6, 32]. У мышей на фоне питания избыточной калорийности и увеличения массы тела наблюдается, с одной стороны, дальнейший рост общего количества макрофагов в ЖТ, с другой — увеличение доли макрофагов фенотипа M1 [41]. У больных с ожирением [30] или СД2 [37] также преобладали макрофаги фенотипа M1. Кроме лечения росиглитазоном, уменьшающим инсулинорезистентность [62], происходит сдвиг от фенотипа M1 к M2 [58]. Примечательно, что при сохранении сдвига фенотипа макрофагов в сторону M1 сохраняется инсулинорезистентность (ИР), а также усиливается липолиз в адипоцитах и накопление липидов в печеночных клетках [36].

Одним из эффектов макрофагов в ЖТ является их угнетающее влияние на преобразование преадипоцитов в зрелые адипоциты [14]. В результате тормозится гиперплазия ЖТ, число адипоцитов не увеличивается. В этих условиях нагрузка липидами ведет к гипертрофии имеющихся адипоцитов. У мышей с ожирением показана прямая корреляция между размерами адипоцитов и количеством макрофагов в ЖТ [46]. Гипертрофия адипоцитов при ожирении — давно известный факт и, как полагают, одна из причин метаболических и секреторных нарушений ЖТ. Вследствие угнетения дифференцировки преадипоциты по своим характеристикам становятся похожими на стромальные клетки ЖТ и приобретают способность продуцировать элементы ЭЦМ [48], что может способствовать развитию фиброза ЖТ при ожирении.

Также установлено стимулирующее влияние макрофагов ЖТ на ангиогенез [51]. Это действие реализуется путем усиления экспрессии макрофагами фактора ангиогенеза PDGF (platelet-derived growth factor), который регулирует формирование эндотелиальных клеток.

Хемокины. Патогенез клеточной инфильтрации

ВЖТ начинается с проникновения моноцитов из кровеносного русла в ЖТ и их трансформацией в макрофаги. Миграция лейкоцитов из кровотока в ткани наблюдается при каждом воспалительном процессе в ответ на повреждающие стимулы [39], преимущественно в мелких сосудах, на уровне микроциркуляции [27]. Миграция лейкоцитов контролируется их взаимодействием с эндотелиальными клетками и протекает в следующей последовательности: связывание с адгезивными молекулами, перекачивание (роллинг), активация, прикрепление лейкоцитов к стенке сосуда и экстравазация. Решающая роль в этом процессе принадлежит молекулам адгезии, которые экспрессируются на поверхности как лейкоцитов, так и эндотелиальных клеток [3]. Нестимулированные лейкоциты в отсутствие адгезивных молекул не реагируют с сосудистой стенкой. Протеины семейства селектинов (Р-селектин и Е-селектин) обеспечивают первичную активацию лейкоцитов [3], перекачивание (роллинг) лейкоцитов к эндотелию и их связывание с адгезивными молекулами ICAM (intercellular adhesion molecule) и VCAM (vascular cell adhesion molecule), локализованными на поверхности эндотелиальных клеток. Затем, с участием PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion

molecule-1), лейкоциты инфильтруют внесосудистое пространство. Молекулы PECAM-1 локализуются на боковых мембранах эндотелиальных клеток, т. е. именно там, где лейкоциты проникают из сосудистого русла в ЖТ. Движение лейкоцитов определяется градиентом PECAM-1, концентрация которого возрастает по направлению к экстравазальному пространству. У лиц с ожирением повышен уровень в крови перечисленных участников реакции адгезии — ICAM, VCAM, P- и E-селектина [44]. Повышение уровня молекул адгезии указывает на активацию взаимодействия лейкоцитов и эндотелия при ожирении. Высокоразрешающая лазерная микроскопия особенно убедительно продемонстрировала активацию этого взаимодействия при ожирении в опытах на живых мышцах при непосредственном динамическом наблюдении процесса прикрепления лейкоцитов к эндотелию и их перемещения в ЖТ [48].

Поскольку выраженность ВЖТ прямо коррелирует со степенью ожирения и увеличивается при избыточном поступлении липидов, то напрашивается вывод, что эти факторы являются причиной ВЖТ. Довольно рано было обнаружено, что при ожирении адипоциты продуцируют в повышенных количествах хемокины [35], ответственные за адгезию моноцитов и их трансформацию в макрофаги. Наибольшее значение придается MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), известному также как CCL2 (chemokine ligand-2). Позже было установлено [32], что ЖТ у лиц с ожирением продуцирует довольно много различных хемокинов (CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11), а также экспрессирует рецепторы хемокинов (CCR1, CCR2, CCR3, CCR5). Проблема осложнилась открытием секреции хемокинов и их рецепторов макрофагами ЖТ [44]. При этом оказалось, что они преимущественно продуцируются макрофагами фенотипа M1, обладающими провоспалительными свойствами [3]. Стало ясно, что ВЖТ — процесс самоподдерживающийся: макрофаги ЖТ стимулируют проникновение новых моноцитов/макрофагов. С учетом того, что макрофаги способствуют гипертрофии адипоцитов, которые, в свою очередь, в повышенных количествах экспрессируют хемокины и их рецепторы, следует признать, что при ожирении имеется порочный круг с положительной обратной связью: гипертрофированные адипоциты продуцируют хемокины и их рецепторы, которые инициируют рекрутирование моноцитов/макрофагов; последние способствуют дальнейшему увеличению гипертрофии адипоцитов и, кроме того, вырабатывают протеины адгезии, что в итоге ведет к дальнейшему нарастанию воспалительной реакции.

Гипотезу о наличии подобного порочного круга подтверждают данные о тесном взаимодействии макрофагов и адипоцитов, определяющем функциональное состояние обоих видов клеток [12, 41, 59]. *In vitro* показано, что секреторные продукты адипоцитов усиливают секрецию воспалительных цитокинов макрофагами. Эти данные были подтверждены исследованиями *in vivo*. Оказалось, что энзиматическая абляция адипоцитов у крыс увеличивает уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) при стимуляции липополисахаридом. Если инактивировать специфические для адипоцитов протеины, связывающие жирные кислоты, то это ведет к уменьшению секреции воспалительных цитокинов в макрофагах. Инактивация этих же протеинов, связывающих жирные кислоты в макрофагах, ведет к усилению сигнального пути инсулина и усвоения глюкозы в адипоцитах [24]. С другой стороны, синтезируемые макрофагами цитокины меняют метаболическую и секреторную функцию адипоцитов. Наиболее детально изученный цитокин — фактор некроза опухоли α (ФНО α) стимулирует в адипоцитах секрецию лептина, угнетает экспрессию адипонектина, а также приводит к ИР жировых клеток и усилению липолиза. Во взаимодействии макрофагов и адипоцитов участвует

фактор транскрипции PPAR α . Оказалось, что лиганды PPAR α уменьшают экспрессию хемокина MCP-1 и цитокина ФНО α как в адипоцитах, так и в макрофагах, что в итоге уменьшает выраженность ВЖТ [62].

Сосудистая система

Одним из важных элементов воспалительного процесса является нарушение микроциркуляции. При ожирении установлено уменьшение кровотока в ЖТ: снижено количество крови, протекающей в определенном объеме ткани в единицу времени [34, 56]. Методом динамического наблюдения лазерным микроскопом в ЖТ у живых мышей при ожирении подтверждено замедление кровотока [48]. Причины нарушения микроциркуляции до конца не ясны. Нарушения реологических свойств крови при замедлении кровотока в ЖТ не обнаруживались, и они как причинный фактор исключены [48]. Постулируется значение изменения функциональных свойств сосудистой стенки. В пользу такого предположения свидетельствует факт повышения проницаемости стенки сосудов ЖТ при ожирении [48]. Интересно, что по мере роста ЖТ усиливается фенестрация капилляров, что является предпосылкой для повышения проницаемости сосудов.

Замедление кровотока постулируется как фактор ишемии, способствующий развитию метаболической дисфункции ЖТ, ведущей к повышению риска ССЗ [60]. Гипоксия ЖТ была продемонстрирована непосредственными измерениями, а также опосредованно, на основании повышения содержания в ткани маркеров гипоксии (транскрипционный фактор, фактор-1 α). Гипоксия адипоцитов грызунов и человека приводила к стимуляции экспрессии провоспалительных адипокинов: ИЛ-6, лептина, фактора ингибции миграции макрофагов, фактора роста васкулярного эндотелия. Гипоксия также стимулировала воспалительную реакцию макрофагов и тормозила дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты. В адипоцитах человека гипоксия повышала экспрессию GLUT4, уровень протеина и транспорт глюкозы, что свидетельствует о стимуляции утилизации глюкозы жировыми клетками в условиях недостатка кислорода. Сделан вывод, что гипоксия меняет метаболизм адипоцитов и функциональное состояние ЖТ в целом, поддерживает воспалительный процесс и способствует развитию заболеваний, связанных с ожирением: в первую очередь атеросклероза и СД2 [63].

При ВЖТ у людей и животных различными методами установлена эндотелиальная дисфункция [7]. Установлена прямая корреляция между количеством макрофагов в ЖТ и степенью нарушения зависимой от эндотелия дилатации сосудов [48]. Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть метаболические расстройства. ВЖТ ассоциируется с гипертонией, низким уровнем липопротеидов высокой плотности, высоким — липопротеидов низкой плотности, гипертриглицеридемии; увеличением продукции жирных кислот и свободных радикалов, повышенной секрецией ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) [38, 42, 43, 57]. Многие адипокины, продукция которых меняется при ВЖТ, способствуют развитию эндотелиальной дисфункции [21, 45, 52]. В свою очередь эндотелиальная дисфункция, как известно, является фактором, инициирующим атеросклероз. Следовательно, ВЖТ можно рассматривать как связующее звено между ожирением и атеросклерозом.

Фиброз

Хронический воспалительный процесс в большинстве тканей приводит к развитию фиброза. Увеличивается число соединительнотканых клеток и количество ЭЦМ. Этот же процесс наблюдается в ЖТ при ожирении. Усиление ин-

терстициального фиброза ЖТ при ожирении описано у детей [54] и взрослых [29]. Методом электронной микроскопии показано, что фиброзный материал локализуется в виде аморфной зоны вокруг адипоцитов, что расценивается как признак повреждения ткани [48].

В развитии фиброза в ЖТ ведущее значение отводится преадипоцитам. Количественное определение источников ЭЦМ показало, что около 70% ЭЦМ продуцируется адипоцитами. Культура клеток преадипоцитов, полученных из ЖТ людей с ожирением, под влиянием активированных макрофагов продуцирует все основные компоненты ЭЦМ: структурные протеины, включая коллаген (преимущественно I типа) и предшественники коллагена, адгезирующие протеины (фибронектин-1 и его рецепторы), а также ламинины (гликозаминогликаны, протеоглики). При этом в ЭЦМ наблюдалась активация таких ферментов, как металлопротеазы и гидроксилаза, участвующих в синтезе и деградации коллагена. Примечательно, что снижение массы тела в результате хирургического лечения больных с ожирением приводило к уменьшению системных параметров воспаления (уровня СРБ, фибриногена, лейкоцитов) и инфильтрации ЖТ макрофагами, но не снижало степень фиброза ЖТ [29]. Следовательно, ВЖТ приводит к необратимым структурным, фибротическим изменениям ЖТ.

По-видимому, фиброз ЖТ мало отличается от фиброза других органов и тканей и имеет те же патофизиологические характеристики. Необратимость фибротических изменений, несмотря на уменьшение выраженности патологического процесса, — известный биологический феномен, который особенно хорошо документирован для печени [53]. Развитие фиброза ЖТ и его ирреверсильность в определенной степени объясняют безуспешность терапии ожирения у части больных, несмотря на адекватность проводимого лечения.

Изменение секреции адипокинов

ЖТ является эндокринным органом, секретирующим ряд активных молекул — адипокинов, модулирующих метаболические и иммунные процессы локально в самой ЖТ, в других органах (в первую очередь в печени, мышцах и сосудах), а также на системном уровне. ВЖТ при ожирении сопровождается повышением секреции лептина, резистина, адипсина, ИАП-1, апелина, оментина, васпина, ретинолсвязывающего протеина-4, компонентов ренин-ангиотензиновой системы, таких провоспалительных цитокинов, как ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-1, а также хемокинов. Секреция адипонектина при ВЖТ, наоборот, снижена. Физиологическое и патофизиологическое значение основных адипокинов описано нами ранее [1]. Здесь мы коснемся лишь изменений, связанных с ВЖТ.

Сдвиги секреции адипокинов, несомненно, способствуют развитию ВЖТ. Однако изменения продукции адипокинов — не столько причина, сколько следствие ВЖТ. Разграничить источники повышенной продукции цитокинов — адипоциты или макрофаги — пока не представляется возможным. Исследование культуры клеток, полученной у лиц с ожирением, показывает усиление секреции цитокинов как изолированными адипоцитами, так и макрофагами [16]. Причем в ЖТ, особенно в висцеральном жире, концентрация некоторых цитокинов (ФНО α , ИЛ-6) более чем в 100 раз выше, чем в циркулирующей крови [22]. Это привело к заключению, что цитокины реализуют свое действие преимущественно не эндокринным, а паракринным путем. Также имеются данные об аутокринном действии этих провоспалительных цитокинов.

Наиболее известным и значимым цитокином, несомненно, является ФНО α . Результаты последних исследований показывают, что большая часть ФНО α ЖТ продуцируется макрофагами [31] и лишь ограниченное количество — адипоцитами. Его действие при ожирении и ВЖТ

весьма многогранно. ФНО α стимулирует в макрофагах и эндотелиальных клетках секрецию других цитокинов, усиливает экспрессию адгезивных молекул на поверхности клеток, что обуславливает воспалительную инфильтрацию тканей, активирует метаболизм арахидоновой кислоты (соответственно продукцию простагландинов и тромбосана, что в итоге приводит к повреждению сосудов и тромбообразованию). ФНО α стимулирует в адипоцитах и макрофагах секрецию хемокина MCP-1 [65], что также усиливает инфильтрацию ЖТ воспалительными клетками.

В эндотелиальных клетках ФНО α уменьшает образование оксида азота, что, в свою очередь, угнетает дилатацию сосудов и способствует дисфункции эндотелия [30]. У больных гипертонией выявлена тесная коррелятивная связь функционального состояния эндотелия и содержания ФНО α и ИЛ-6 в крови [47]. Роль ФНО α в развитии нарушений функционального состояния сосудистой системы демонстрируется применением ингибиторов этого цитокина. Антитела к ФНО α у больных ревматоидным артритом уменьшали эндотелиальную дисфункцию и показатели воспаления [4].

ФНО α , по-видимому, является одним из факторов, реализующих угнетающее действие макрофагов на дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты.

Соответственно ФНО α может способствовать развитию гипертрофии адипоцитов и дальнейшему ожирению, а также стимулировать фиброз ЖТ. ФНО α также можно признать медиатором, который делает ВЖТ самоподдерживающимся процессом. Наконец, ФНО α активирует внутриклеточные пути воспалительной реакции. В частности, ФНО α активирует сигнальные пути, включающие I κ B (Inhibitor of kappa B), IKK β (I κ B Kinase β), NF- κ B (Nuclear Factor-kappa B), что приводит к индукции секреции и экспрессии молекул адгезии, а также повышает содержание в клетках реактивных форм кислорода.

К детально изученным адипокинам относится также лептин. Он синтезируется практически только жировыми клетками, угнетает аппетит и прием пищи, воздействуя на рецепторы гипоталамуса. В условиях ожирения физиологические эффекты лептина не проявляются, что связано с развитием лептинрезистентности. Лептинрезистентность, несмотря на повышенный уровень лептина, обуславливает дальнейшее прогрессирование ожирения. Помимо регуляции энергетического баланса лептин способен активировать такие воспалительные клетки, как макрофаги, нейтрофильные гранулоциты, Т-лимфоциты, а также стимулировать секрецию цитокинов этими клетками [20, 21]. Следовательно, повышенная секреция лептина при ожирении способствует развитию воспалительной реакции.

Адипонектин, в отличие от большинства других адипокинов, оказывает протективное действие. Он синтезируется в основном жировыми клетками, и его функция заключается в снижении гликемии и внутриклеточного уровня триглицеридов. Эти эффекты обуславливают повышение чувствительности тканей к инсулину. При состояниях, сопровождающихся воспалительной реакцией ЖТ, секреция адипонектина снижена. Низкая секреция адипонектина коррелирует с повышенным содержанием СРБ в крови [18]. Адипонектин снижает секрецию ФНО α , ИЛ-6, а также хемокинов [11]. Кроме того, на изолированных клетках продемонстрировано угнетающее влияние адипонектина на фактор транскрипции NF- κ B [28, 50], обязательного участника воспалительной реакции. Снижение секреции адипонектина при ожирении ведет к уменьшению указанного угнетающего влияния на NF- κ B и тем самым может способствовать воспалению. Совокупность этих сдвигов объясняет противовоспалительное действие адипонектина. Причинно-следственная связь воспаления и гипoadипонектинемии при ожирении остается неясной. Вероятнее всего, эти состояния по принципу прямой обратной связи усугубляют друг друга и образуют порочный замкнутый круг.

Свободные жирные кислоты. Оксидативный стресс

В развитии воспалительной реакции также играют роль свободные жирные кислоты (СЖК), уровень которых при ожирении повышается в результате активации процесса липолиза в адипоцитах. СЖК воздействуют на воспалительные киназы JNK (с-Jun N-terminale Kinase) и IKK β и, тем самым, активируют фактор транскрипции NF- κ B. У грызунов СЖК в мышечных клетках активируют протеинкиназу-С (ПК-С), которая также способствует активации NF- κ B. Внутривенная инфузия липидов приводила у крыс к активации ПК-С, IKK β и NF- κ B [26, 33]. Следовательно, повышенный уровень СЖК способствует развитию воспалительной реакции, по-видимому, преимущественно за счет активации фактора транскрипции.

Воспалительная реакция всегда сопровождается оксидативным стрессом. Оксидативный стресс определяется как нарушение соотношения между продукцией реактивных форм кислорода и антиоксидантными защитными факторами. При ВЖТ больше исследованы последствия накопления реактивных форм кислорода, в частности, супероксида. Последний образуется при активации фермента никотинамид-динуклеотидфосфат (НАДФ)-оксидазы, которая локализуется на мембранах митохондрий [19, 49]. В макрофагах супероксид образуется в больших количествах, чем в адипоцитах [2]. Кроме того, его выделяют нейтрофилы, фибробласты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов [25]. Освобождающийся супероксид, и, возможно, другие реактивные формы кислорода активируют ряд внутриклеточных киназ: JNK, ПК-С, p38 MARK, IKK β . Эти киназы выявляются практически во всех типах клеток, включая адипоциты и макрофаги. Активация указанных киназ стимулирует экспрессию таких провоспалительных медиаторов, как ФНО α , ИЛ-6, MCP-1. Примечательно, что последние, действуя локально или системно, стимулируют дальнейшее образование реактивных форм кислорода [40]. Тем самым формируется петля обратной позитивной связи, процесс приобретает характер самоподдерживающегося с тенденцией к прогрессированию. Активация ПК-С определяет регуляцию и активацию НАДФ-оксидазы и ведет к продукции супероксида, в то время как активация IKK β через ряд промежуточных субстанций в итоге ведет к генерации NF- κ B, важнейшего фактора транскрипции, который контролирует НАДФ-оксидазу, многие воспалительные цитокины и такие адгезивные молекулы, как ICAM-1 и VCAM-1 [15]. Реактивные формы кислорода влияют на функциональное состояние этих адгезивных молекул и таким путем могут усиливать клеточную инфильтрацию ЖТ и нарушать функциональное состояние эндотелия [61].

Заключение

Данные, полученные различными исследовательскими группами, не оставляют сомнений в том, что при ожирении наблюдаются воспалительные реакции в ЖТ. Выраженность этого воспаления довольно строго коррелирует со степенью ожирения. Фактором, который инициирует ВЖТ, скорее всего является острая и/или хроническая нагрузка липидами. При этом в ЖТ наблюдаются изменения, которые присущи воспалительной реакции независимо от причины и локализации: начальная инфильтрация нейтрофилами и лимфоцитами, несколько позже макрофагами, которые доминируют количественно и определяют дальнейшее развитие процесса. Секретирующиеся клетками ЖТ хемокины и адгезивные молекулы способствуют воспалительной клеточной инфильтрации. Сосудистая реакция и изменения эндотелия при ВЖТ также не имеют принципиальных отличий от воспалительных изменений в других органах. Весьма важным является открытие развития фиброза ЖТ при ожирении. Это подчеркивает, что воспаление в ЖТ имеет следствием необратимые структурные перестройки,

обуславливающие чрезвычайные трудности лечения и выдвигающие на первый план необходимость профилактических мероприятий.

На основании соответствия воспалительного процесса в ЖТ общепатологическим закономерностям мы правомочны определять ожирение как хроническое воспалительное заболевание. При этом ВЖТ — процесс самоподдерживающийся, способствующий дальнейшему развитию и прогрессированию как воспаления, так и ожирения. Причем его механизмы весьма разнообразны и осуществляются на уровне тканевых, клеточных и внутриклеточных механизмов.

Однако ВЖТ имеет принципиальные отличия, обусловленные особенностью ЖТ. Воспалительная реакция реализуется в ткани, доля которой может составлять 50% массы тела и более, и уже в силу этого следует ожидать системных последствий. С другой стороны, ЖТ представляет собой активнейший эндокринный и метаболический орган. Изменения секреции адипокинов, сдвиги в жировом и углеводном обмене способствуют развитию атеросклероза, артериальной гипертензии, СД-2, МС. ВЖТ следует признать связующим звеном между этими заболеваниями и ожирением.

Лечение и профилактика ожирения сегодня проводятся без учета ВЖТ. Однако роль ВЖТ в патогенезе ожирения и связанных с ним заболеваний, решающим образом сказывающихся на продолжительности жизни и структуре смертности, определяет важность и перспективность поиска методов воздействия на воспалительный процесс в ЖТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шварц В. // Пробл. эндокринол. — 2009. — № 1. — С. 38–44.
2. Babior B. M. // Am. J. Med. — 2000. — Vol. 109. — P. 33–44.
3. Blankenburg S., Barbaux S., Tiret L. // Atherosclerosis. — 2003. — Vol. 170. — P. 191–203.
4. Bosello S., Santoliquido A., Zoli A. et al. // Clin. Rheumatol. — 2008. — Vol. 27. — P. 833–839.
5. Bouloumie A., Casteilla L., Lafontan M. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2008. — Vol. 28. — P. 1211–1213.
6. Bourloier V., Zakaroff-Girard A., Miranville A. et al. // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 806–815.
7. Bouskela E., Kraemer de Aguiar L. G., Novot P. et al. // Bull. Acad. Natl. Med. — 2007. — Vol. 191, N 3. — P. 475–492.
8. Cancellor R., Henegar C., Viguerie N. et al. // Diabetes. — 2005. — Vol. 54. — P. 2277–2286.
9. Cancellor R., Clement K. // Br. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 113. — P. 1141–1147.
10. Cancellor R., Tordjman J., Poitou C. et al. // Diabetes. — 2006. — Vol. 55. — P. 1554–1561.
11. Cheng K. H., Chu C. S., Lee K. T. et al. // Int. J. Obes. (Lond.). — 2008. — Vol. 32. — P. 268–274.
12. Cinti S. et al. // J. Lipid Res. — 2005. — Vol. 46. — P. 2347–2355.
13. Clement K., Viguerie N., Poitou C. et al. // FASEB J. — 2004. — Vol. 18. — P. 1657–1669.
14. Constant V. A., Gagnon A., Yarmo M. et al. // Metabolism. — 2008. — Vol. 57. — P. 465–472.
15. Creager M. A., Luscher T. F., Cosentino F., Beckman J. A. // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 1527–1532.
16. Curat C. A., Wegner V., Sengenès C. et al. // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49. — P. 1894–1903.
17. Elgazar-Carmon V., Rudich A., Hadad N., Levy R. // J. Lipid Res. — 2008.
18. Engeli S., Feldpausch M., Gorzelnik K. et al. // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 942–947.
19. Evans J. L., Goldfine I. D., Maddux B. A., Grodsky G. M. // Endocr. Rev. — 2002. — Vol. 23. — P. 599–622.
20. Fantuzzi G., Faggioni R. // J. Leukocyte Biol. — 2000. — Vol. 68. — P. 437–446.
21. Fantuzzi G., Mazzone T. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2007. — Vol. 27. — P. 996–1003.
22. Fernandez-Real J. M., Ricart W. // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24. — P. 278–301.
23. Fox C. S. et al. // Circulation. — 2007. — Vol. 116. — P. 39–48.

24. Furuhashi M., Fucho R., Gorgun C. Z. et al. // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118. — P. 2640–2650.
25. Griendling K. K., Sorescu D., Ushio-Fukai M. // Circ. Res. — 2000. — Vol. 86. — P. 494–501.
26. Griffin M. E. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48. — P. 1270–1274.
27. Hatoum O. A., Heidemann J., Bnion D. G. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2006. — Vol. 1072. — P. 78–97.
28. Hattori Y., Nakano Y., Hattori S. et al. // FEBS J. — 2008. — Vol. 582. — P. 1719–1724.
29. Henegar C., Tordjmin J., Achard V. et al. // Genome Biol. — 2008. — Vol. 9. — P. 14–27.
30. Hess K., Marx N. // Diabetes Stoffw. Herz. — 2007. — Vol. 16. — P. 433–440.
31. Hoch M., Eberle A. N., Peterli R. et al. // Cytokine. — 2008. — Vol. 41. — P. 29–37.
32. Huber J., Kiefer F. W., Zeyda M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93. — P. 3215–3221.
33. Itani S. I., Ruderman N. B., Schmieder F. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 2005–2011.
34. Kampf C., Bodin B., Kallskog O. et al. // Diabetes. — 2005. — Vol. 54. — P. 2620–2627.
35. Kanda H., Tateya S., Tamori Y. et al. // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 118, N 4. — P. 1494–1505.
36. Kang K., Reilly S. M., Karabacak V. et al. // Cell Metab. — 2008. — Vol. 7. — P. 485–495.
37. Kintscher U., Hartge M., Hess K. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2008. — Vol. 28. — P. 1304–1310.
38. Kita T., Kume N., Minami M. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2001. — Vol. 947. — P. 199–206.
39. Kumar V., Fausto N., Abbas A. // Robbins Cotran: Pathologic Basis of Disease. — 7-th Ed. — Philadelphia, 2005. — P. 47–86.
40. Kunsch C., Medford R. M. // Circ. Res. — 1999. — Vol. 85. — P. 753–766.
41. Lumeng C. N., Bodzin J. L., Saltiel A. R. // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117. — P. 175–184.
42. Matsuoka H. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2001. — Vol. 54. — Suppl. — P. S65–S72.
43. McIntyre M., Bohr D. F., Dominiczak A. F. // Hypertension. — 1999. — Vol. 34. — P. 539–545.
44. Miller M. A., Cappuccio F. P. // Int. J. Obes. (Lond.). — 2006. — Vol. 30. — P. 1176–1182.
45. Miranville A., Sengenès C. et al. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 1285–1292.
46. Murano I., Barbatelli G., Parisani V. et al. // J. Lipid Res. — 2008. — Vol. 49. — P. 1562–1568.
47. Naya M., Tsukamoto T., Morita K. et al. // Hypertens. Res. — 2007. — Vol. 30. — P. 541–548.
48. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118. — P. 710–721.
49. Nisoli E., Clementi E., Carruba M. O., Moncada S. // Circ. Res. — 2007. — Vol. 100. — P. 795–806.
50. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. // Circulation. — 2006. — Vol. 120. — P. 1296–1301.
51. Pang C., Gao Z., Yin J. et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2008.
52. Plutzky J. // Am. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 88. — P. 10–15.
53. Ricard-Blum S., Bresson-Hadni S., Vuitton D. A. et al. // Hepatology. — 1992. — Vol. 15. — P. 599–602.
54. Sbarbati A., Osculati F., Silvagni D. et al. // Pediatrics. — 2006. — Vol. 117. — P. 220–223.
55. Sell H., Dietze-Schroeder D., Eckel J. // Trends Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 17. — P. 416–422.
56. Simonsen L., Enevoldsen L. H., Bulow J. // Clin. Physiol. Funct. Imag. — 2003. — Vol. 23. — P. 320–323.
57. Steinberg H. O., Tarshoby M., Monestel R. et al. // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 100. — P. 1230–1239.
58. Stiestra R., Duval C., Keshtkar S. et al. // J. Biol. Chem. — 2008. — Vol. 283. — P. 22620–22627.
59. Suganami T., Nishida J., Ogawa Y. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2005. — Vol. 25. — P. 2062–2068.
60. Summers L. K., Samra J. S., Frayn K. N. // Atherosclerosis. — 1999. — Vol. 147. — P. 11–15.
61. Taniyama Y., Griendling K. K. // Hypertension. — 2003. — Vol. 42. — P. 1075–1081.
62. Toyoda T., Kamei Y., Kato H. et al. // Obesity. — 2008. — Vol. 16. — P. 1199–1207.
63. Trayhurn P., Wang B., Wood I. S. // Br. J. Nutr. — 2008. — Vol. 96. — P. 1–9.
64. Weisberg S. P., McCann D., Desai M. et al. // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 112. — P. 1796–1808.
65. Zhu J., Yong W., Wu X. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2008. — Vol. 369. — P. 471–477.

Поступила 28.10.08

© А. Е. УЛЬЯНОВА, Л. Л. ЯРЧЕНКОВА, 2009

УДК 616.441-006-073.432.1-079.4

А. Е. Ульянова, Л. Л. Ярченкова

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО УЗИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИИ БОЛЬНЫХ С УЗЛОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Росздрава

В обзоре представлены возможности ультразвукового исследования (УЗИ) с применением доплеровских методик в дифференциальной диагностике и ведении больных с узловыми образованиями щитовидной железы (ЩЖ).

Проблема зоба не теряет своей актуальности в настоящее время. Пальпируемые узловые образования ЩЖ обнаруживаются у 4–7% населения всего земного шара [3, 6, 25], а выявляемость узловой патологии при лучевых методах обследования составляет от 20 до 50% [4, 6]. Комплексное УЗИ увеличивает получаемый объем информации и ее клиническую значимость при узловом зобе. Изучение кровообращения в ЩЖ и узловых образованиях включает режимы двухмерной серошальной эхографии, цветового доплеровского кодирования и спектрального доплеровского анализа. Современное доплеровское исследование с цветовым доплеровским кодированием позволило унифицировать оценку распределения цветовых картограмм потоков в сосудах узловых образований. Спектральное доплеровское исследование при узловых образованиях может подтвердить усиление кровотока в ткани узла в сравнении с таковым в неизменной паренхиме (увеличение линейных скоростей кровотока в интранодулярных (или) перинодулярных артериях в сравнении с таковыми в артериях окружающей ткани). Внедрение комплексного УЗИ с использованием доплеровских методик в ранние сроки после операций на ЩЖ позволяет получить объективную информацию о состоянии зоны операции и оценить течение раневого процесса в ней, диагностировать ранние послеоперационные осложнения, определить адекватность проведенного хирургического вмешательства [1, 3, 7].

Ключевые слова: щитовидная железа, узловые образования, ультразвуковое исследование, тонкоигольная аспирационная биопсия, цветовое доплеровское кодирование, рак щитовидной железы, фолликулярная аденома, коллоидный узел, киста, дуплексное сканирование.

A. Ye. Ulyanova, L. L. Yarchenkova

CAPACITIES OF COMPLEX ULTRASONOGRAPHY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULAR MASSES

Ivanovo State Medical Academy, Russian Agency for Health Care

The review presents the capacities of Doppler ultrasound study in the differential diagnosis and management of thyroid nodular masses. The problem of goiter does not presently lose its urgency. Palpable thyroid nodular masses are detectable in 4–7% of the world's population [3, 4, 25] and the detection rate of thyroid abnormalities via radiation studies is 20 to 50% [4, 5]. Complex ultrasonography (USG) increases the obtained volume of information and its clinical value in nodular goiter. Examination of blood circulation in the thyroid and nodular masses involves two-dimensional gray-scale echography, color Doppler coding and Doppler spectrum analysis. The present Doppler study with color Doppler coding makes it possible to unify an assessment of the distribution of color flow maps in the vessels of nodular masses. Doppler spectrum analysis in nodular masses can confirm the enhanced blood flow in nodular tissue as compared with that in the intact parenchyma (increased linear blood flow velocities in the intranodular and/or perinodular arteries as compared with those in the adjacent tissue arteries). Doppler USG introduced early after thyroid surgery provides objective information on the area operated on and evaluates the course of its wound process, diagnoses early postoperative complications, and defines the adequacy of performed surgical intervention [1, 3, 7].

Key words: thyroid, nodular masses, ultrasonography, fine-needle biopsy, color Doppler coding, thyroid cancer, follicular adenoma, colloid nodule, cyst, duplex scanning.

Эпидемиология и социальная значимость заболеваний щитовидной железы

Проблема зоба не теряет своей актуальности в настоящее время. По данным ВОЗ, около 2 млрд человек на Земле живут в условиях йодного дефицита. По оценкам Эндокринологического научного центра (ЭНЦ РАМН), недостаточное потребление йода создает серьезную угрозу здоровью 100 млн россиян, ведет к снижению интеллектуального, образовательного и профессионального потенциала населения. Дефицит йода отражается и на уровне экономического и политического развития стран и приводит к научному и технологическому отставанию целых наций [2, 4, 5, 13, 17, 26].

Исследования, проведенные в последние десятилетия, показали, что в Российской Федерации не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития йоддефицитных заболеваний. Во всех обследованных к настоящему времени регионах страны, от центральных областей до Сахалина, имеется дефицит йода. Высокая частота зоба обнаружена во многих регионах Западной и Восточной Сибири (Тюменская область, Красноярский край, Республика Саха (Якутия), Тыва, Бурятия). Частота зоба в этих регионах варьирует от 25 до 40%, в Республике Тыва — от 64 до 80% [4–6, 14, 15]. Следует отметить, что ряд областей Российской Федерации (Брянская, Тульская, Калужская и Орловская), пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС, являются эндемичными по зобу [16]. В России зобом страдает почти каждый 5-й человек [4, 14, 15].

В настоящее время пальпируемые узловые образования ЩЖ обнаруживаются у 4–7% населения всего земного шара [3, 6, 25], а выявляемость узловой патологии при лучевых методах обследования составляет от 20 до 50% [4, 6]. Потенциально злокачественными являются 4–6% патологических очагов как при одиночных узлах, так и при многоузловом поражении ЩЖ [10]. Так, в Северо-Западном регионе РФ узлы в ЩЖ выявляются у каждой 5-й женщины. При этом лишь 4% узлов размером более 1 см имеют злокачественный характер [4, 7, 13, 16]. Среди населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях, заболеваемость раком ЩЖ

достигает 14 на 100 тыс., тогда как в целом по России данный показатель составляет 3,7 на 100 тыс. [4, 14, 15]. Среди всех злокачественных новообразований ЩЖ папиллярный рак составляет около 76%, фолликулярный — около 14%, медулярный — около 5–6%, недифференцированный и анапластический — около 3,5–4%. Значительно реже встречаются саркома, лимфома, фибросаркома, эпидермоидный рак, метастатический рак, на долю которых приходится 1–2% [1, 12, 16, 18, 23]. Длительное бессимптомное течение рака ЩЖ приводит к тому, что многие больные поступают в медицинские учреждения на поздних стадиях заболевания, когда проведение радикального лечения сопряжено с большим количеством осложнений, а в ряде случаев и вовсе невозможно. Для выявления рака ЩЖ приходится проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, при которых образуются узлы ЩЖ (узловой зоб, аденомы, тиреоидит и др.). Ряд авторов отмечают, что в ЩЖ одновременно могут определяться рак, аденомы, кисты и аутоиммунный тиреоидит. Рак сочетается с многоузловым зобом в 29,9% случаев, с солитарной аденомой в 25,3%, с диффузным токсическим зобом в 6,7%, с аутоиммунным тиреоидитом в 8,8% [14, 16, 20]. Залогом успешного лечения узловых заболеваний ЩЖ считаются их своевременная диагностика и морфологическая верификация, раннее распознавание узлов опухолевой природы, что особенно трудно при непальпируемых образованиях, а также при многоузловой и сочетанной патологии [11, 25].

Объективная информация о характере и распространенности патологических образований ЩЖ предопределяет дальнейшую тактику ведения больных, включая дифференцированный подход к выбору метода лечения, уточнению показаний к хирургическому вмешательству, определению рационального и адекватного объема предполагаемых операций, оптимального послеоперационного лечения [3, 4].

Клинические особенности узловых образований ЩЖ

Узловые образования ЩЖ являются актуальной клинической проблемой [4, 7, 11]. В соответствии с Клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов, узел ЩЖ — это ограниченное изменение участка паренхимы железы, которое выявляется пальпаторно и(или) при УЗИ. Это собирательное клиническое понятие, которое не является морфологическим определением. Под термином "узел" в клинической практике подразумевают образование в ЩЖ любого размера, имеющее капсулу, определяемое пальпаторно либо с помощью любого визуализирующего исследования [1, 4, 7, 17]. Однако образования, выявленные при пальпации,

Сведения об авторах

Для контактов:

Ульянова Анастасия Евгеньевна, врач ультразвуковой диагностики 2-й категории, соискатель кафедры.

Адрес: 249030, Калужская обл., Обнинск, ул. Любого, д. 2

Телефон: 8(48439) 42002

ulyanova@obninsk.ru

Ярченкова Лариса Леонидовна, доктор мед. наук, профессор кафедры.

могут не соответствовать данным, полученным при УЗИ. Непальпируемые узловые образования, регистрируемые при УЗИ или других высокочувствительных методах визуализации, называют инциденталом (от англ. incidental — внезапный, случайный) [7]. Таким образом, узлы ЩЖ — проявление различных видов патологии этого органа. Они могут присутствовать в неизменной ЩЖ или на фоне диффузного зоба, а также при аутоиммунных заболеваниях, могут быть одиночными или множественными.

При осуществлении диагностического поиска у лиц с узловыми образованиями ЩЖ необходимо выяснить следующие данные: заболевания ЩЖ у родственников; заболевания шеи и их лечение в анамнезе; увеличение размеров шеи, охриплость, дисфония, дисфагия, одышка; расположение, плотность и размер узлового образования; болезненность или боль в области шеи; шейная лимфаденопатия; симптомы гипертиреоза или гипотиреоза [2, 5, 6, 15]. Как следует из рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба (American Association of Clinical Endocrinologists and Association of Endocrinology Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and management of thyroid nodules), большинство узловых образований являются бессимптомными, при этом отсутствие симптомов не исключает их злокачественности. Риск наличия рака одинаков при солитарном узловом образовании и многоузловом зобе. В целом специальное обследование требуется только при выявлении узловых образований диаметром более 1 см, поскольку они могут оказаться клинически значимым раком [9, 10, 23]. Основными направлениями диагностики и дальнейшего наблюдения пациентов с узловым зобом являются исключение злокачественной опухоли ЩЖ, а также диагностика функциональной автономии ЩЖ, компрессионного синдрома.

Возможности комплексного УЗИ с использованием доплеровских методик в диагностике узловой патологии ЩЖ

Ультразвуковое сканирование ЩЖ успешно используют как в медицинских учреждениях общего профиля, так и в специализированных медицинских центрах. Достоинства метода (неинвазивность, безопасность, точность и специфичность) не вызывают сомнений [1, 7, 17]. Наличие разных режимов сканирования (серошкальная эхография, доплерография, их различные модификации и сочетания) существенно увеличивают получаемый объем информации и ее клиническую значимость. В связи с этим одной из основных задач исследователя является максимально полное использование возможностей метода, в том числе доплеровского исследования (цветового доплеровского кодирования — ЦДК, спектрального доплеровского анализа). Высокочастотное дуплексное сканирование с ЦДК и спектральным доплеровским анализом открыло возможность не только для качественной, но и для количественной оценки характеристик внутрипросветных потоков как в относительно крупных магистральных стволах, так и в мелких паренхиматозных сосудах. Последнее позволило осуществить многочисленные исследования, направленные на изучение органного кровотока в ЩЖ в норме и при различных патологических изменениях [1, 7, 21, 24].

Оценка кровотока в ЩЖ проводится по интенсивности и равномерности распределения цветовых картограмм в паренхиме, степени и характеру васкуляризации паренхимы, типам сосудистого рисунка, значениям линейных скоростных характеристик потоков и индексов периферического сопротивления и т. д. В этих случаях речь идет не о перфузии ткани ЩЖ, а о параметрах, которые ее отражают в той или иной степени [7].

Истинную перфузию ткани ЩЖ возможно исследовать радиоизотопными методами, однако при этом имеются сложности, связанные с выбором радиофармпрепаратов, которые могут быть использованы для ее оценки. Роль компьютерной и магнитно-резонансной томографии в изучении кровоснабжения ткани ЩЖ обсуждается [8, 12].

Учитывая ряд общеизвестных для косвенных критериев ограничений, характер и интенсивность кровоснабжения ЩЖ теоретически могут быть положены в основу различных дифференциально-диагностических признаков [1, 7, 23]. Разработка и внедрение оценочных методик, направленных на изучение кровотока в ЩЖ, подпадающих стандартизации и пригодных для сравнения, — одно из основных направлений совершенствования эхографии.

Изучение кровообращения в ЩЖ и узловых образованиях включает режимы двухмерной серошкальной эхографии, ЦДК и спектрального доплеровского анализа. Исследование предпочтительнее проводить мультичастотными либо широкополосными электронными датчиками линейного формата с частотой 7—17 МГц (оптимальная центральная частота в большинстве случаев — 8—10 МГц). Цветовое доплеровское исследование проводится: в норме — для определения расположения сосудов с целью установки метки контрольного объема и коррекции доплеровского угла; при патологии — для оценки характера распределения цветовых картограмм потоков, их конфигурации, плотности и интенсивности. Спектральное доплеровское исследование используют для измерения и расчета доплеровских характеристик кровотока [7, 13].

Существует ряд важных особенностей в системе кровоснабжения ЩЖ, которые необходимо учитывать при исследовании кровотока с использованием ультразвукового сканирования. Во-первых, это многочисленность сосудистых стволов, приносящих к органу артериальную кровь и отводящих венозную, богатая сеть анастомозов, как между питающими артериями, так и между отводящими венами, а также наличие связей с внеорганными сосудами. Во-вторых, присутствие венозного сплетения ЩЖ и анатомическая вариабельность отхождения и ветвления артерий и вен. В-третьих, наличие участков паренхимы со смежным (осуществляющимся из нескольких источников) кровоснабжением [1, 5, 7, 17, 22]. Перечисленные особенности обеспечивают крайне высокий и относительно постоянный уровень кровотока в ткани железы. При этом развитие ишемического повреждения и (или) других значимых гемодинамических расстройств, связанных с сосудистыми причинами, маловероятно [7, 17].

Кровоток в щитовидных артериях зависит от уровня системного артериального давления, величины сердечного выброса, гемореологии и других экстрафакторных факторов, влияющих на региональную гемодинамику, а также от состояния дистального (микроциркуляторного) русла ЩЖ [7, 13, 17]. Кровоток в верхних щитовидных артериях определяется также гемодинамическими характеристиками общей и наружной сонных артерий, которые активно участвуют в ауторегуляции мозгового кровообращения, что сопряжено со значительными колебаниями кровотока в их просветах в момент реализации регуляторных вазомоторных и напрямую отражается на кровообращении в бассейне верхних щитовидных артерий. Последнее особенно актуально в условиях повышенного (сниженного) артериального давления, анемии, гипоксии и стеноокклюзирующих поражений брахицефальных сосудов (не исключая и тех случаев, когда атеросклеротические бляшки, обычно локализуясь в области бифуркации общей сонной артерии, распространяются в просвет устья наружной сонной артерии, где берет начало верхняя щитовидная артерия) [2, 5, 7].

В 2002—2003 гг. впервые была предложена и апробирована методика расчета объемного артериального притока к ЩЖ по четырем основным артериям [7]. Определение объемных характеристик кровотока имеет свои достоинства и недостатки. К последним относится возможная неточность результирующих показателей за счет ошибок измерения диаметра, а также объема долей. Тем не менее, объемные показатели оказываются значительно более важными при определении показателей кровотока в ткани ЩЖ, как в норме, так и при различных видах патологии. Прежде всего это относится к ситуациям, предусматривающим динамический мониторинг, когда сравнительные характеристики контролируются у одного того же пациента [7, 9]. Определение объемной скорости кровотока может оказаться полезным для сравнения притока при одностороннем поражении (нодулярные образования одной из долей) ЩЖ как один из способов косвенной оценки истинных циркуляторных изменений (в сравнении с неизменной долей). Возможно, данная методика найдет место при контроле эффективности хирургической или заместительной терапии [3, 7, 8].

В случаях пальпируемых узловых образований ультразвуковое сканирование проводят всем пациентам со следующими целями: помощь в диагностике сопутствующих заболеваний (например, тиреоидита Хашимото), обнаружение непальпируемых узлов; регистрация возможных сонографических признаков злокачественности и выбор узлов для дальнейшей тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ); осуществление контроля за направлением и глубиной проникновения иглы при ТАБ; проведение объективных измерений объема и определения других характеристик поражения для дальнейшего динамического наблюдения или контроля эффективности консервативной терапии. Для непальпируемых узлов ЩЖ (размером менее 10—15 мм) ультразвуковое сканирование является единственным высокоинформативным методом диагностики [7, 16, 17, 22]. При ультразвуковом сканировании оценивают: расположение узловых образований (образований) в ЩЖ, размеры, эхогенность (ан-, гипо-, изо-, гиперэхогенное, неоднородной эхогенности с преобладанием), присутствие жидкостного компонента и его доля по отношению к общему объему узла, контуры узла (четкость, ровность), наличие периферического хало, внутренних кальцинатов (микро-, макрокальцинаты), а также сосудистый рисунок и другие доплеровские характеристики васкуляризации узла.

Современное доплеровское исследование с ЦДК позволило унифицировать оценку распределения цветовых картограмм потоков в сосудах узловых образований и принять следующую градацию [1, 7, 19, 22]:

- вариант 1 — кровоток в узловом образовании не лоцируется (при ЦДК цветовые картограммы потока отсутствуют как внутри узлового образования, так и на его периферии);

- вариант 2 — картируются исключительно (или преимущественно) потоки в перинодулярных сосудах;

- вариант 3 — картируются исключительно (или преимущественно) потоки в интранодулярных сосудах;

- вариант 4 — картируются потоки как в интранодулярных, так и перинодулярных сосудах.

Из приведенных вариантов, называемых также типами цветового доплеровского рисунка, в практическом плане важно выделить случаи с активным внутриузловым кровотоком [7]. Наличие 1-го варианта васкуляризации позволяет исключить злокачественный характер узлового образования и предположить узловой коллоидный зоб. При наличии 2-го варианта васкуляризации в узловом образовании наиболее вероятный патоморфологический диагноз узловой коллоидный зоб. А при 3-м и 4-м варианте васкуляризации практически с равной долей вероятности можно предположить наличие фолли-

кулярной аденомы, рака или узлового коллоидного зоба (см. рисунок).

Другим, более тонким методом является определение качественных характеристик сосудистого рисунка: конфигурацию (хаотичность расположения, извитости, непрямолинейности) и равномерность диаметров цветовых картограмм потоков внутриузловых сосудов, отражающих гетерогенность строения неоваскулярных сетей при опухолях [2, 7]. Спектральное доплеровское исследование при узловых образованиях может подтвердить усиление кровотока в ткани узла в сравнении с таковым в неизмененной паренхиме (увеличение линейных скоростей кровотока в интранодулярных и(или) перинодулярных артериях по сравнению с таковыми в артериях окружающей ткани). Чем больше узел, тем больший объем крови к нему притекает и тем выше вероятность регистрации повышенного кровотока в одном (или нескольких) кровоснабжающих его сосудах [1, 7, 22]. Согласно рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба, наибольшую диагностическую ценность для определения риска злокачественности узлов ЩЖ имеют микрокальцинаты в структуре узла, неровный контур, отсутствие периферического хало и хаотичное расположение цветовых картограмм внутриузловых сосудов, которые в сочетании с гипоехогенностью с высокой долей вероятности позволяют подозревать рак ЩЖ. Другие признаки (солидность структуры и неправильная форма) также важны для выявления возможной злокачественности. Спектральное доплеровское исследование в большинстве случаев подтверждает данные, полученные в режиме ЦДК: при наличии признаков активизации внутриузлового кровотока в узлах злокачественной природы отмечаются повышение пиковой систолической скорости (26—60 см/с и более) и усредненных скоростей потоков; неизменность либо умеренное снижение диастолической скорости кровотока и увеличение индексов периферического сопротивления (значимыми границами последнего можно считать RI 0,75—0,8 и выше, RI 1,3—1,45 и выше) [1, 7, 19, 24, 25]. Доплеровские характеристики при этом сравниваются с таковыми в сосудах неизмененной ткани ЩЖ. Учитывая сложности при цитологической диагностике аденом ЩЖ, УЗИ семиотике этих объемных образований всегда уделяется особое внимание. По данным А. Ф. Цыб и В. С. Паршина, в большинстве случаев аденома имеет вид четко очерченного гипоехогенного образования однородной структуры с перинодулярным гипоехогенным ободком, а по данным зарубежных авторов, аденомы имеют различную эхогенность с наличием по периферии гипоехогенного ободка "хало". Фолликулярная аденома — ЩЖ может быть гипervasкулярной и иметь активный внутриузловой кровоток, ободок хало, однородную структуру, участки кистозной дегенерации. Коллоидные узлы в большинстве случаев представляют собой образования округлой или овальной формы с четкими контурами, различной эхогенности с перинодулярным гипоехогенным ободком хало. Размеры узлов могут варьировать от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Коллоидные узлы в значительно меньшей степени васкуляризованы, доплеровские показатели незначительно отличаются от таковых в окружающих тканях. Превалирует сосудистый рисунок, при котором преобладает перинодулярный кровоток, либо не кодируется никаких потоков [1, 7]. Термин "киста щитовидной железы" используют для обозначения объемных образований, развивающихся в результате воспалительных изменений в тиреоидной паренхиме или дисэмбриогенеза. Кисты подразделяют на простые и сложные. Сложные кисты визуализируются как жидкостносодержащие образования с гиперэхогенными включениями и тканевым компонентом. Общими признаками простых кист являются четкие ровные контуры и анэхогенность. Кисты

могут быть аваскулярны либо иметь перинодулярный кровоток [7].

Совершенно очевидно, что регистрация внутрисосудистых потоков в органных сосудах ЩЖ и определение количественных параметров кровотока являются важнейшим аспектом комплексного УЗИ. В то же время необходимо помнить о том, что высокоточная верификация диагноза возможна только после осуществления морфологического исследования (в том числе материала ТАБ).

Значение комплексного УЗИ с использованием доплеровских методик в послеоперационном ведении больных

Диагноз узловой зоб правомочен в том случае, если при УЗИ четко определяются соответствующие признаки узла, т. е. образование определенной экзогенности и структуры, имеющее капсулу [1, 5]. Точность оценки ультразвуковых признаков напрямую зависит от квалификации врача, выполняющего исследование, и разрешающей способности ультразвукового аппарата [1, 2, 5]. Учитывая, что максимальный размер нормального фолликула ЩЖ может составлять 300 мкм, трактовать образование диаметром 1–2 мм как "узел" зачастую невозможно, и тем более не следует назначать таким пациентам лечение препаратами тиреоидных гормонов. В том случае, когда очаг измененной экзогенности малых размеров в ткани ЩЖ не имеет четкой капсулы, его расценивают как "фокальное изменение" ткани ЩЖ. Показаниями к оперативному лечению узловых образований и опухолей ЩЖ являются: рак ЩЖ и подозрение на рак при узловом зобе; фолликулярная опухоль ЩЖ (причина — невозможность дифференцировать фолликулярную аденому от высокодифференцированной фолликулярной аденокарциномы при цитологическом исследовании) [3, 8]. Оперативное лечение в плановом порядке показано больным с многоузловым токсическим зобом, фолликулярными опухолями ЩЖ, с загрудинным узловым зобом [3, 8, 9, 17]. Несмотря на совершенствующуюся дооперационную диагностику, высокую хирургическую активность и поиск оптимальных способов оперативных вмешательств, случаи запоздалого, нерадикального и неадекватного хирургического лечения узловых заболеваний ЩЖ нередки. Не снижается частота послеоперационных осложнений, составляющая 6–12%, и рецидивов заболеваний — 15–20% [3, 8]. Большинство проведенных исследований отражают преимущественно отдаленные результаты хирургического лечения узловой патологии и посвящены диагностике рецидивов и прогрессирования патологического процесса [3, 4, 8]. Внедрение комплексного УЗИ с использованием доплеровских методик в ранние сроки после операций на ЩЖ позволяет получить объективную информацию о состоянии зоны операции и оценить течение раневого процесса в ней; диагностировать ранние послеоперационные осложнения; определять адекватность проведенного хирургического вмешательства [1, 3, 7]. Для этого целесообразно выполнять УЗИ на 4–7-й день после операции. При этом необходимо изучать структуру мягких тканей в зоне операционного доступа, состояние ложа удаленных и резецированных долей и состояние тиреоидного остатка, ультразвуковое изображение которых зависит от объема вмешательства, технических особенностей операции и способов обработки культи железы. На 1–3-й день после операции зона резекции выглядит как гипоехогенная полоса неправильной формы с нечеткими неровными границами, повторяющая контуры линии резекции в продольном и поперечном направлении [1, 3, 8]. В режимах ЦДК кровеносные сосуды в зоне резекции в эти сроки не кодируются. На 3–6-й день после операции ультразвуковая картина "первых признаков васкуляризации" в зоне резекции представлена в виде единичных мелких сосудов на грани-

це зоны резекции и неизменной паренхимы тиреоидного остатка. Признаки "частичного восстановления васкуляризации" зоны резекции определяются при УЗИ на 10–12-й день. На цветовых картограммах при этом увеличивается количество и протяженность визуализируемых сосудов на границе неизменной ткани ЩЖ и зоны резекции, которые врастают в зону резекции из паренхимы тиреоидного остатка. Ультразвуковая картина "полного восстановления васкуляризации" зоны резекции характеризуется сетью мелких кровеносных сосудов, распространяющихся в зону резекции из неизменной паренхимы и повторяющих сосудистый рисунок тиреоидного остатка, наблюдается на 20–25-й день после операции [11, 16, 17]. Артериальный приток к резецированной ЩЖ в ранние сроки характеризуется увеличением линейных и объемных скоростных параметров кровотока в щитовидных артериях и показателей удельного кровотока в паренхиме как резецированной, так и интактной доли. В дальнейшем происходит постепенное снижение этих показателей [11, 16].

Выявленные изменения ультразвуковой картины ложа железы и тиреоидного остатка в раннем послеоперационном периоде сопоставимы с происходящими в них морфологическими изменениями и могут использоваться для оценки течения раневого процесса.

Заключение

Для повышения информативности УЗИ при диагностике и дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ традиционное серошкальное УЗИ следует дополнять ЦДК и спектральным доплеровским анализом, которое позволяет оценить сосудистый рисунок паренхимы и выявленных в ней узлов. Проведение УЗИ с использованием доплеровских методик с первых дней после хирургических вмешательств на ЩЖ позволяет получить объективную информацию о состоянии зоны операции, оценить раневый процесс в ней, выявить ранние осложнения и определить адекватность выполненной операции. Таким образом, применение доплеровских методик в диагностике узловых образований ЩЖ необходимо для дальнейшего изучения диагностического потенциала комплексного УЗИ ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхалимова М. М., Митьков В. В., Бондаренко В. О. // Ультразвук. диагн. — 1999. — № 1. — С. 74–78.
2. Васильченко И. Г., Шимановская Л. С., Сахно Ю. Ф. // Ультразвук. и функц. диагн. — 2002. — № 3. — С. 26–32.
3. Ветшев П. С., Ипполитов Л. И., Коваленко Е. И. // Хирургия. — 2002. — № 1. — С. 62–67.
4. Дедов И. И., Трошина Е. А., Александрова Г. Ф. Диагностика, лечение и профилактика узловых форм заболеваний щитовидной железы. — М., 1999.
5. Заболотская Н. В. // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В. В. Митькова, М. В. Медведева. — М., 1996. — Т. 2. — С. 371–395.
6. Йоддефицитные заболевания в России / Герасимов Г. А., Фадеев Р. В., Свириденко Н. Ю. и др. — М., 2002.
7. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Некоторые методологические аспекты комплексного ультразвукового исследования щитовидной железы: Метод. пособие. — М., 2007.
8. Мельниченко Г. А. // Рос. мед. журн. — 2002. — Т. 10, № 17. — С. 751–772.
9. Паршин В. С., Терентьев Р. О., Цыб А. Ф. // Рос. онкол. журн. — 1998. — № 4. — С. 35–38.
10. Паршин В. С., Ямашита С., Цыб А. Ф. Рак щитовидной железы. Ультразвуковая диагностика. Клинический атлас. — Обнинск, 2002.
11. Попович О. М. Значение доплеровских методик в дооперационной диагностике и послеоперационном ведении больных с узловыми образованиями щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — С. 21.

12. Соколов А. В., Мейстер Я. В. // Клинико-инструментальная диагностика в хирургии. — М., 1996. — С. 203—205.
13. Стручкова Т. Я., Ветшев П. С., Габайдзе Д. И., Банний Д. А. // Ультразвук и функц. диагн. — 2002. — № 2. — С. 291.
14. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М., Бармина Н. М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения стран СНГ в 1996 г. — М., 1997. — С. 5—7.
15. Трапезников Н. Н. // Кремлев. мед. — 1999. — № 1. — С. 7—10.
16. Щетинин В. В., Абалмасов В. Г., Ионова Е. А., Тамбовцева Н. М. // Мед. визуализация. — 2006. — № 3. — С. 21.
17. Щетинин В. В., Абалмасова В. Г., Ионова Е. А., Тамбовцева Н. М. // Материалы 1-го съезда врачей ультразвуковой диагностики Уральского федерального округа, посвящ. актуальным проблемам ультразвуковой диагностики в медицине. — Екатеринбург, 2006. — С. 76.
18. Appetecchia M., Solivetti F. // Horm. Res. — 2006. — Vol. 66, N 5. — P. 249—256.
19. Bartolotta T., Midiri M., Runza G. et al. // Radiol. Med. (Torino). — 2006. — Vol. 111, N 7. — P. 989—998.
20. Baskin H. // Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA Biopsy / Ed. H. Baskin. — Boston, 2000. — P. 71—86.
21. Bruneton J., Balu-Maestro C., Geoffray A. et al. // J. Ultrasound Med. — 1996. — Vol. 9. — P. 81.
22. Cerbone G., Spiezia S., Colao A. et al. // Horm. Res. — 1999. — Vol. 52, N 1. — P. 19—24.
23. Chan B. K., Dessler T. S., McDougall I. R. et al. // J. Ultrasound Med. — 2003. — Vol. 22. — P. 1083—1090.
24. Giammanco M., Di Gesu G., Massenti M. F. et al. // Minerva Endocrinol. — 2002. — Vol. 27, N 1. — P. 1—10.
25. Gorges R., Eising E. G., Fotesco D. et al. // Eur. J. Ultrasound. — 2003. — Vol. 16, N 3. — P. 191—206.
26. Hegedus L. // Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 48. — P. 9—10.

Поступила 05.11.08

◆ ДИСКУССИЯ

© Э. П. КАСАТКИНА, 2009
УДК 616-053.6:572.512.11-02-08

Э. П. Касаткина

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ НИЗКОРОСЛОСТЬ: НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА, ТЕРМИНОЛОГИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — доктор мед. наук, проф. Э. П. Касаткина)
ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования

Статья посвящена одной из проблем детской эндокринологии — идиопатической низкорослости. Обсуждаются нозологическая структура и причины идиопатической низкорослости. Представлены рекомендации по обследованию и возможности лечения детей с самыми частыми формами низкорослости, такими как синдром позднего пубертата и семейная низкорослость.

Ключевые слова: идиопатическая низкорослость, семейная низкорослость, синдром позднего пубертата.

E. P. Kasatkina

IDIOPATHIC SHORT STATURE: NOSOLOGICAL ENTITY, TERMINOLOGY, CAPABILITIES OF THERAPY

Department of Child and Adolescent Endocrinology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education

The paper deals with idiopathic short stature, one of the problems of pediatric endocrinology, and discusses the pattern and causes of this condition. Recommendation are given on the examination and treatment of children with the most common forms of short stature, such as late puberty, family short stature.

Key words: idiopathic stature, family short stature, late puberty.

Термин "идиопатическая низкорослость", который официально принят и широко используется в настоящее время, объединяет довольно большую группу (до 80%) пациентов с низким (ниже 3-го перцентиля) ростом неизвестной этиологии. Непременными условиями для диагностики идиопатической низкорослости являются: нормальный уровень в крови гормона роста на фоне стимуляционных тестов, нормальные показатели роста и массы тела при рождении, отсутствие какой-либо эндокринной патологии, синдромальных и тяжелых хронических заболеваний, различных вариантов хондродисплазий. Под термином "идиопатическая низкорослость" объединяются несколько нозологических форм низко-

рослости, нередко значительно различающихся по клиническим проявлениям, ростовому прогнозу и, безусловно, по этиологическим факторам и терапевтической тактике. Все это определяет необходимость скорейшего уточнения нозологической структуры идиопатической низкорослости. Только в этом случае станет возможным провести исследования, которые позволят уточнить причину задержки роста в каждом варианте идиопатической низкорослости и решить вопрос терапевтической тактики с учетом нозологической формы заболевания [1, 5, 7].

В течение последних 10—15 лет, в основном, очень активно обсуждается вопрос лишь о возможности улучшения ростового прогноза детей с идиопатической низкорослостью на фоне лечения препаратами соматотропного гормона (СТГ). Уточняется финальный рост детей в зависимости от сроков начала и длительности терапии, дозы препарата. Задача осложняется тем, что подавляющее большинство таких пациентов в начале лечения препаратами СТГ достаточно активно растут, но вследствие более раннего на фоне терапии старта пубертата и ускоренной дифференцировки скелета в конечном итоге ос-

Для контактов:

Касаткина Эльвира Петровна
Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28, Тушинская детская городская больница.
Телефон: 8(495) 493-45-04
elvkasatkina@yandex.ru

таются низкорослыми. В связи с этим возникает вопрос о целесообразности подобного лечения, так как в данном случае затраты на лечение явно не оправдываются. Обращает на себя внимание тот факт, что в исследованиях, предпринятых именно с целью решения вопроса о методике лечения СТГ детей с идиопатической низкорослостью, не было соблюдено очень важное, с нашей точки зрения, условие: при формировании групп исследования не учитывалась нозологическая форма идиопатической низкорослости [1, 5, 6]. Без соблюдения этого условия невозможно создать максимально равноценные группы обследуемых и, следовательно, ответить на вопрос о целесообразности и характере лечения СТГ пациентов с различными вариантами низкорослости. Очевидно, что дифференцирование нозологических форм низкорослости, объединенных под понятием идиопатической низкорослости, является в настоящее время чрезвычайно актуальной проблемой [3].

Большая часть детей с идиопатической низкорослостью представлена двумя клинически довольно четко очерченными синдромами: конституциональной задержки роста и пубертата и семейной низкорослостью.

Конституциональная задержка роста и пубертата, или синдром позднего пубертата, — наиболее частая причина задержки роста у детей препубертатного возраста. У мальчиков данный вариант задержки роста встречается (по обращаемости) приблизительно в 10 раз чаще, чем у девочек. Более половины подростков, которых беспокоят отставание в росте и отсутствие вторичных половых признаков, имеют типичные данные анамнеза и симптомы, характерные для синдрома позднего пубертата. Чрезвычайно важным признаком этого синдрома является позднее вступление в пубертат многих членов семьи (родителей, близких родственников — чаще по мужской линии). Отставание в росте начинает обращать на себя внимание лишь в препубертатном периоде. Костный возраст у детей и подростков данной группы отстает, как правило, на 2—4 года. Этот признак уже в детском возрасте дает основание предполагать, что старт пубертата у ребенка будет более поздним, а препубертатный период — длительным. В препубертатном периоде жизни, как известно, темпы роста несколько снижаются. Поздний старт пубертата и длительный период препубертата при данном синдроме и являются причиной временной задержки роста у подростков с синдромом позднего пубертата. На фоне пубертата прибавка в росте у подростков оказывается в пределах нормы и финальный рост мужчины с этим синдромом составляет в среднем 175 см. Вторичные половые признаки, потенция и фертильность у взрослых пациентов в течение всей последующей жизни соответствуют возрасту.

Эти клинические признаки позволяют связать задержку роста в данной группе низкорослых пациентов с конституциональными особенностями функционирования системы гонадостата, т. е. с поздним стартом пубертата. В то же время известны данные об участии СТГ (и/или инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1)) в активации системы гонадостата и, вероятно, старта пубертата, что не позволяет полностью исключить возможность влияния и соматотропной функции на становление пубертата у таких пациентов [3, 4]. Учитывая вышесказанное, следует признать, что термин "синдром позднего пубертата" более соответствует сути данного синдрома.

В настоящее время вопрос о целесообразности лечения таких пациентов очень активно обсуждается. Однако при этом прежде всего возникает вопрос: по какому поводу конкретный ребенок требует лечения. Известно, что взрослые пациенты с синдромом позднего пубертата и без лечения имеют нормальный рост и нормальное функционирование половой системы. Это очень веский аргумент против проведения лечения. Основной аргу-

мент, свидетельствующий, по мнению некоторых специалистов, о необходимости ускорения старта пубертата, — формирование комплекса неполноценности у подростков с выраженной (пусть даже и временной) задержкой роста. В то же время практика показывает, что в полной семье подросток, наблюдая своих здоровых родственников, которые на фоне пубертата имели подобные особенности развития, правильно оценивает свое состояние и не страдает по поводу временной задержки роста. В неполных семьях, если дети не имеют таких примеров и поэтому беспокоятся по поводу задержки роста и старта пубертата, их необходимо проинформировать о благоприятном прогнозе данного состояния. Возможно, некоторым из них потребуется и психологическая помощь.

Вопрос целесообразности ускорения старта пубертата у детей с поздним пубертатом до сих пор остается открытым. В настоящее время с целью ускорения старта пубертата используют половые гормоны. Какие сложности могут возникать при проведении подобного лечения? Бесконтрольное лечение половыми гормонами может быть причиной преждевременного закрытия зон роста и задержки роста. Однако даже при хорошем контроле лечения половыми гормонами возможны неблагоприятные последствия подобного вмешательства. Известно, что становление пубертата — очень сложный и тонкий механизм, который до настоящего времени до конца не изучен. В связи с этим нельзя исключить, что насыщение половыми гормонами в препубертатном периоде может отразиться на функциональном состоянии системы в последующем. Учитывая данные обстоятельства, мы глубоко убеждены в том, что пока не известна этиология отсроченного пубертата, но известен благоприятный прогноз роста и полового развития при данном синдроме без лечения, мы не должны активно стимулировать старт пубертата.

Итак, синдром позднего пубертата — наиболее частая причина задержки роста у подростков (в основном у мальчиков), имеет четкую клиническую симптоматику и характерную семейную особенность в плане позднего пубертата, благоприятный прогноз финального роста и полового развития. Данное обстоятельство позволяет выделить эту нозологическую форму низкорослости в самостоятельный синдром. Это необходимо прежде всего для глубокого изучения причин задержки полового развития у пациентов с синдромом позднего пубертата и решения вопроса о целесообразности их лечения.

Семейная низкорослость — вторая по частоте нозологическая форма, входящая в состав идиопатической низкорослости. По клиническим проявлениям и прогнозу заболевания, в плане сроков вступления в пубертат и финального роста, дети с семейной низкорослостью значительно отличаются от детей с синдромом позднего пубертата. Отставание в росте у них наблюдается с детства, показатели роста в допубертатном периоде несколько ниже, чем у пациентов с синдромом позднего пубертата. Костный возраст при данном варианте низкорослости, как правило, соответствует хронологическому. В связи с этим старт пубертата происходит в нормальные сроки и пациенты остаются низкорослыми в течение всей последующей жизни. Заболевание имеет явно семейный характер: родители ребенка и/или другие близкие родственники имеют рост в пределах 150—160 см. Девочки с данным синдромом обращаются по поводу задержки роста редко.

Значительная распространенность этого варианта низкорослости, неблагоприятный ростовой прогноз, отсутствие данных об этиологии и патогенезе заболевания, а следовательно, и о патогенетической терапии были причиной проведения нами исследования соматотропной функции у пациентов с четкими клиническими и анамнестическими признаками семейной низкорослости [2]. В работах, которые посвящены этому вопросу, как

правило, представлены данные о состоянии соматотропной функции в сборной группе детей с идиопатической низкорослостью, без выделения групп детей с синдромом позднего пубертата и синдромом семейной низкорослости. Поэтому результаты этих исследований малоинформативны, так как этиология и патогенез задержки роста в данных группах детей, без сомнения, различаются. В связи с этим в нашей работе было уделено особое внимание подбору группы детей с безусловными признаками семейной низкорослости:

1) наличие низкорослых родственников с нормальными сроками полового развития;

2) отставание в росте с первых лет жизни и не более чем на 3 стандартных отклонения;

3) соответствие темпов полового развития хронологическому возрасту или вступление в пубертат не позднее 14 лет;

4) отсутствие другой эндокринной, соматической и костной патологии.

На основании этих признаков была сформирована группа из 50 низкорослых детей в возрасте 6–14 лет (34 мальчика и 16 девочек). Исследование соматотропной функции включало изучение спонтанной (ночной) и стимулированной (по двум пробам) секреции СТГ в сыроворотке крови. У 29 из 50 пациентов (случайная выборка) был исследован базальный уровень ИФР-1. При анализе данных об уровне секреции СТГ у пациентов с четко очерченной симптоматикой семейной низкорослости были получены неожиданные результаты.

У большинства пациентов (у 33 (66%) из 50) выявлено парциальное снижение спонтанной и/или стимулированной (на одной из проб) секреции СТГ. У 11 детей со сниженным уровнем секреции СТГ, у которых был исследован ИФР-1, уровень данного тканевого посредника гормона роста оказался также сниженным, что подтверждает наличие соматотропной недостаточности у этой группы пациентов.

У 17 (34%) из 50 детей дефицит секреции СТГ не выявлен. Однако у 9 пациентов этой группы с достаточной секрецией СТГ был обнаружен низкий уровень ИФР-1, а у 3 из них — низкий уровень ИФР-1 сочетался с высоким уровнем секреции гормона роста. Сочетание нормального и, тем более, высокого уровня СТГ с низким содержанием ИФР-1 позволило заподозрить у данной группы пациентов нарушение рецепторной чувствительности к гормону роста.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наличии у большинства детей с семейной низкорослостью патологии соматотропной функции. У части детей нарушение роста обусловлено парциальным снижением секреции гормона роста по типу нейросекреторной дисфункции, у части — снижением эффектов гормона на периферии. Безусловно, для окончательного решения вопросов этиологии и патогенеза данного варианта низкорослости потребуются проведение многоцентрового исследования с жесткими требованиями к критериям включения пациентов в исследование и адекватным уровнем обследования, позволяющим дифференцировать варианты периферической нечувствительности к гормону роста. Актуальность такого исследования не вызывает сомнения, так как обусловлена востребованностью патогенетически обоснованной терапии для группы детей с достаточно распространенным вариантом низкорослости. В случае подтверждения полученных нами данных о состоянии соматотропной функции при семей-

ной низкорослости потребуются проведение дополнительного исследования с целью решения вопроса о методике лечения подобных детей гормоном роста: сроках начала терапии, ее длительности, дозировки препарата.

Итак, в заключение следует отметить, что гетерогенность идиопатической низкорослости ни у кого не вызывает сомнения. Признано, что наиболее часто в группе пациентов с этим диагнозом встречаются дети с синдромом позднего пубертата и семейной низкорослостью, значительно реже — с другими синдромальными заболеваниями. По клиническим признакам, ростовому прогнозу, этиологии и патогенезу заболевания пациенты с синдромом позднего пубертата и синдромом семейной низкорослости значительно различаются. Это обстоятельство требует выделения детей с данными синдромами из общей группы пациентов с идиопатической низкорослостью и обязательного проведения дифференциальной диагностики между этими вариантами низкорослости, так как подходы к методам обследования и лечения при них различны.

Так, детям с синдромом позднего пубертата, подтвержденным клиническими и анамнестическими данными, по нашему глубокому убеждению, не требуется ни дополнительного обследования, ни лечения. Они нуждаются лишь в наблюдении детским эндокринологом до периода старта пубертата и при необходимости (в случае формирования комплекса неполноценности) — в психологической коррекции.

Детям с синдромом семейной низкорослости, с учетом наших данных о наличии у большинства из них патологии соматотропной функции, напротив, требуется серьезное исследование соматотропной функции гипоталамуса по данным спонтанной секреции СТГ и уровня гормона на фоне двух стимуляционных проб.

При выявлении соматотропной недостаточности (обычно по типу нейросекреторной дисфункции) необходимо проводить лечение гормоном роста. Однако при этом следует помнить о возможности ускоренной дифференцировки костей скелета и, в связи с этим, ускоренного старта пубертата. Учитывая данное обстоятельство, целесообразно начинать лечение в более раннем возрасте и проводить терапию при тщательном контроле костного возраста.

В том случае, когда у пациента с семейной низкорослостью выявлена нормальная секреция СТГ, необходимо исключить (или подтвердить) наличие нарушенной чувствительности тканей к гормону роста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витебская А. В. // Пробл. эндокринол. — 2007. — № 1. — С. 46–52.
2. Солтаханов Э. М. Семейная низкорослость: патогенез, оптимизация методов диагностики и лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996.
3. Clayton P. E. // Arch. Dis. Childh. — 2002. — Vol. 87. — P. 219–221.
4. Franks S. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 12. — P. 311–340.
5. Kamp G. A., Wallkens J. J. et al. // Arch. Dis. Childh. — 2002. — Vol. 87. — P. 215–219.
6. Leschek E. W., Rose S. R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 7. — P. 3140–3148.
7. Wit J. M., Ranke M. B., Kelnar Cr. J. // Horm. Res. — 2007. — Vol. 68. — Suppl. 2. — P. 1–5.

Поступила 21.11.08