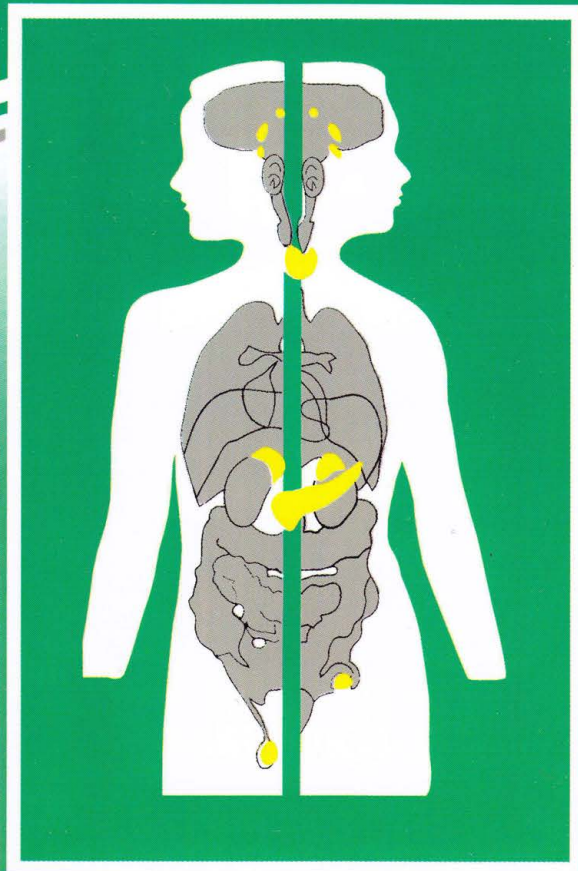




1

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

5.2009

Том 55

546003

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 *Ю. В. Морозов*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *А. М. Шувалова*
Технический редактор *Н. А. Шпак*

Сдано в набор 02.07.09.
Подписано в печать 10.08.09.
Формат 60 × 88^{1/8}
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 1,00 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,84.
Уч.-изд. л. 10,13.
Заказ 863.

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

ЛР N 010215 от 29.04.97

Подписной тираж номера 863 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. № 5. 1—56.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2009

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 55

сентябрь—октябрь

5 • 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.
СУПЛОВА 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

- Анциферов М. Б. Инициация инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа 3
- Шишкова В. Н. Клиническое значение исследования ADVANCE для практикующего врача — возможность лечения и профилактики осложнений сахарного диабета 2-го типа 6
- Трошина Е. А., Юкина М. Ю., Егоров А. В., Васильев И. А., Кривко А. А., Васильева А. Г. Злокачественная инсулинома 10
- Фадеев В. В., Топалян С. П., Лесникова С. В., Мельниченко Г. А. Динамика распространенности нарушений функции щитовидной железы среди беременных женщин в Москве с 1999 по 2008 г. 14
- Болотова Н. В., Райгородская Н. Ю. Задержка полового развития мальчиков 19
- Кравец Е. Б., Степовая Е. А., Кощевец Т. Ю., Матюшева Н. Б., Буланова А. А., Мухачева О. В., Ананина Е. А. Мембраны эритроцитов при метаболическом синдроме 23

Экспериментальная эндокринология

- Файзиева З. Т. Влияние гликоразмулина на биохимические показатели крови при аллоксановом диабете. 26
- Иноятובה Ф. Х., Тонких А. К., Якубова Д. Т. ГАМК-рецепторные системы мозга при дисфункции щитовидной железы 28

Обзоры

- Лаптев Д. Н. Иммуноterapia сахарного диабета 1-го типа: современное состояние проблемы и ее перспективы. Часть 2 31
- Григорян О. Р., Охотникова А. А., Андреева Е. Н. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система при нарушениях менструальной и овариальной функций у девочек с сахарным диабетом 1-го типа 38
- Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа 43

Лекция

- Румянцев П. О., Саенко В. А., Румянцева У. В. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ. 48

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Antsiferov M. B. Initiation of insulin therapy for type 2 diabetes mellitus 3
- Shishkova V. N. Clinical significance of the ADVANCE study for a practitioner: Possibility to treat and prevent complications of type 2 diabetes mellitus 6
- Troshina E. A., Yukina M. Yu., Egorov A. V., Vasiliev I. A., Krivko A. A., Vasilieva A. G. Malignant insulinoma 10
- Fadeev V. V., Topalyan S. P., Lesnikova S. V., Mel'nichenko G. A. Dynamics of prevalence of functional thyroid dysfunctions among pregnant women in Moscow from 1999 to 2008 14
- Bolotova N. V., Raigorodskaya N. Yu. Delayed sexual development in boys 19
- Kravets E. B., Stepovaya E. A., Koshchevets T. Yu., Matyushcheva N. B., Bulanova A. A., Mukhacheva O. V., Ananina E. A. Erythrocyte membranes in metabolic syndrome 23

Experimental Endocrinology

- Faizieva Z. T. Effect of glycorazmulin on blood biochemical characteristics in alloxan diabetes 26
- Inoyatova F. Kh., Tonkikh A. K., Yakubova D. T. Brain GABA-receptor systems in functional thyroid disorders 28

Reviews

- Laptev D. N. Immunotherapy of type 1 diabetes mellitus: current state-of-the-art and prospects. Part 2 31
- Grigoryan O. R., Okhotnikova A. A., Andreeva E. N. Hypothalamo-pituitary-gonadal axis in girls with type 1 diabetes mellitus menstrual disorders and ovarian dysfunction 38
- Shewartz B. Inflammation of adipose tissue. Part 2. Pathogenetic role in type 2 diabetes mellitus 43

Lecture

- Rumyantsev P. O., Saenko V. A., Rumyantseva U. V. Methods of statistical analysis in clinical practice. Part 1. Univariate statistical analysis 48

ISSN 0375-9660



9 770375 966003

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

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© М. Б. АНЦИФЕРОВ, 2009

УДК 615.357:577.175.722.03.616.379-008.64].015.33

М. Б. Анциферов

ИНИЦИАЦИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения, Москва

Цель программы — выявление пациентов, у которых сахарный диабет не удавалось компенсировать двумя пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) и которым для достижения целевого значения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) — меньше 7% было целесообразно назначение базального инсулина. Проанализированы данные 2895 пациентов (2034 женщины и 851 мужчина). Исходно только 2,6% пациентов имели уровень HbA_{1c} в пределах целевых значений. Остальные находились в состоянии декомпенсации, в связи с чем к проводимой ранее терапии ПССП был добавлен базальный инсулин (Лантус). Через 12 нед лечения было отмечено достоверное снижение показателей углеводного обмена до целевых значений без увеличения риска гипогликемий.

Таким образом, результаты программы свидетельствуют в пользу раннего назначения базального инсулина. А использование инсулина гларгин позволяет быстро, эффективно и безопасно достичь оптимальных показателей углеводного обмена у подавляющего большинства пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин гларгин, гликированный гемоглобин, гипогликемические состояния, наблюдательная программа по оценке уровня гликированного гемоглобина.

М.В. Antsiferov

INITIATION OF INSULIN THERAPY FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Endocrinological Dispensary, Health Department of the City of Moscow

This program is designed to identify patients in whom diabetes mellitus resists therapy with oral hypoglycemic agents (OHA) and basal insulin administration is needed to maintain the HbA_{1c} at the desired level below 7. Data from 2895 patients (2034 women and 851 men) were available for analysis. Only 2.6% of the patients had the glycated hemoglobin (HbA_{1c}) level within the normal values prior to the onset of therapy. The remaining ones had decompensated diabetes mellitus that required supplementation of regular OHA therapy with Lantus insulin. Characteristics of carbohydrate metabolism significantly improved and decreased to the desired values within 12 weeks after the initiation of the combined treatment without enhancement of the risk of hypoglycemia. Results of the study demonstrate beneficial effect of the early prescription of basal insulin. Administration of glargine insulin permits to rapidly and safely reach optimal parameters of carbohydrate metabolism in the majority of the patients.

Key words: diabetes mellitus, glargine insulin, glycated hemoglobin, hypoglycemic states, observational program to monitor glycated hemoglobin levels

В настоящее время во всех странах мира увеличивается распространенность сахарного диабета (СД), который относится к числу наиболее тяжелых хронических заболеваний. По данным ВОЗ, в 2007 г. на нашей планете насчитывалось более 246 млн больных СД. Каждые 12—15 лет их число удваивается. Таким образом, по расчетам, к 2025 г. общее число людей, страдающих диабетом, превысит 380 млн, из которых 95—97% составят больные сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [6].

СД характеризуется исключительно ранней инвалидизацией и высокой смертностью, прежде всего от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В первую очередь это касается СД2. Недаром эксперты Американской кардиологической ассоциации причислили СД2 к болезням сердечно-сосудистой системы. У мужчин, страдающих СД, внезапная смерть развивается на 50%, а у женщин — на 30% чаще, чем у лиц без диабета, сопоставимых по полу

и возрасту. Повышение смертности от ИБС в первую очередь зависит от выраженности нарушений углеводного обмена [2].

На сегодняшний день четко определены цели лечения СД: гликемия натощак — меньше 5,5 ммоль/л, через 2 ч после еды — ниже 7,5 ммоль/л, перед сном — 6,0—7,0 ммоль/л. Целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), рекомендуемый Американской диабетической ассоциацией (ADA), составляет менее 7%. Рекомендации ВОЗ и Международной федерации диабета (IDF) еще более строгие: уровень HbA_{1c} не должен превышать 6,5% [1, 4, 5, 8].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о существовании достоверной связи между уровнем HbA_{1c} и риском ССЗ и смертности от них. Увеличение содержания HbA_{1c} всего на 1% повышает риск ССЗ на 10%. Поэтому успешная профилактика поздних осложнений СД невозможна без достижения компенсации углеводного обмена. По данным DCCT, снижение уровня HbA_{1c} с 9 до 7% привело к уменьшению риска ретинопатии на 63%, нефропатии — на 54%, нейропатии — на 60%. Исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) четко продемонстрировало, что уменьшение содержания HbA_{1c} с 7,9 до 7% ведет к

Для контактов:

Анциферов Михаил Борисович, доктор мед. наук, профессор, гл. врач Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения г. Москвы, гл. эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы.

Адрес: 119034, Москва, ул. Пречистенка, 37

Телефоны: 8(499) 246-65-73; 8-499-246-69-61

снижению риска развития ретинопатии на 21%, нефропатии — на 34% [2, 7, 10].

Содержание HbA_{1c} имеет прямую корреляцию с уровнем глюкозы крови и является интегрированным показателем компенсации углеводного обмена на протяжении последних 60—90 дней. Согласно рекомендациям ВОЗ и Федеральным стандартам РФ, уровень HbA_{1c} необходимо определять всем пациентам с СД на момент установления диагноза для выявления исходного состояния углеводного обмена, а далее 1 раз в 3 мес, чтобы оценить эффективность проводимого лечения и решить вопрос о его коррекции [1, 2]. Тем не менее по данным анкетирования главных эндокринологов регионов РФ (2007), только 24% пациентов с СД измеряют уровень HbA_{1c} 1 раз или более в течение года, 23% проводят исследование эпизодически 1 раз в несколько лет (как правило, при стационарном обследовании), а более половины (53%) населения нашей страны вообще не имеют возможности определять уровень HbA_{1c} по финансовым причинам или из-за отсутствия в лаборатории аппарата или специальных тестов [3].

Несмотря на обозначенные цели терапии, многочисленные доказательства необходимости жесткого контроля углеводного обмена, а также имеющийся в арсенале диабетологов широкий спектр современных пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), большинство пациентов с СД2 находятся в состоянии суб- или декомпенсации. По данным UKPDS, через 3 года после постановки диагноза СД2 только 45% пациентов, получавших монотерапию ПССП, имели уровень компенсации углеводного обмена, необходимый для профилактики микроваскулярных осложнений, а через 6 лет доля компенсированных больных в этой группе снизилась до 30%. Комбинация ПССП разных групп также позволила поддерживать нормогликемию лишь в течение нескольких лет [10]. Обследование 5000 больных с СД2 в 16 регионах России за период с 2003 по 2006 г. показало, что только 42% пациентов имеют уровень HbA_{1c} меньше 8%, а остальные находятся в состоянии выраженной декомпенсации [3].

Необходимость постоянного усиления сахароснижающей терапии связана в первую очередь с прогрессирующим естественным течением СД2. Снижение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы начинается задолго до постановки диагноза и составляет, по данным UKPDS, примерно 5% в год. Таким образом, добавление инсулина к ПССП в целях компенсации функции β -клеток является логичным терапевтическим подходом для достижения оптимального гликемического контроля [10].

Тем не менее в РФ, по данным на 2006 г., только 14% больных СД2 получали инсулин как в режиме монотерапии, так и в комбинации с различными ПССП, что, бесспорно, не способствует улучшению показателей углеводного обмена и снижению инвалидизации и смертности от поздних осложнений [3].

При выборе препарата все большее число специалистов отдают предпочтение аналогам инсули-

на пролонгированного действия (инсулин гларгин, Лантус). Плавный, беспииковый и более длительный профиль действия Лантуса позволяет максимально имитировать физиологическую базальную секрецию инсулина, что значительно снижает риск гипогликемий и вариабельность концентрации глюкозы в течение суток в отличие от препаратов человеческого инсулина среднего и длительного действия. Кроме того, продолжительность действия инсулина гларгин позволяет сократить число инъекций до 1 раза в день, что значительно улучшает качество жизни больных и облегчает переход к инсулинотерапии как для врача, так и для пациента.

Высокая эффективность и безопасность комбинации инсулина гларгин с ПССП продемонстрирована в исследованиях Treat-To-Target, LANMET, ATLantus и ряде других [9, 11, 12]. Российские специалисты также имеют достаточный клинический опыт использования Лантуса в терапии пациентов с СД2.

В 2006—2007 гг. в 600 медицинских центрах РФ была осуществлена открытая проспективная нерандомизированная 12-недельная наблюдательная программа по оценке уровня HbA_{1c} у пациентов с СД2, находившихся на терапии двумя ПССП и не имевших данных об уровне HbA_{1c} за последние 6 мес и более до включения в программу.

Цель программы

Первичная — оценить процент больных СД2, находящихся на терапии двумя ПССП в максимально переносимых дозах и имеющих содержание HbA_{1c} больше 7%, которым для достижения целевого уровня HbA_{1c} целесообразно назначение инсулина пролонгированного действия.

Вторичная — оценить эффективность и безопасность добавления базального инсулина к терапии ПССП у больных с СД2.

Материалы и методы

Проанализированы данные 2895 пациентов с СД2 (2034 женщины и 851 мужчина), находящихся на терапии двумя ПССП в максимально переносимых дозах.

Всем включенным в программу пациентам к проводимой ранее терапии ПССП добавили инсулин Лантус в начальной дозе 10 МЕ/сут. Пациенты получали и титровали инсулин гларгин в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Средний возраст включенных в программу пациентов составил $59,1 \pm 8,8$ года, длительность заболевания — $9,5 \pm 5,5$ года, индекс массы тела (ИМТ) — $31 \pm 4,7$ кг/м², окружность талии (ОТ) — $95,7 \pm 13,5$ см.

Больше половины больных на момент начала программы имели те или иные поздние осложнения СД. У 1211 (41,8%) человек выявлена диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии (77%) и протеинурии (23%). 2040 (70,4%) больных имели диабетическую ретинопатию, из них 73,3% непролиферативную, 23,4% препролиферативную

Рис. 1. Динамика уровня HbA_{1c} на фоне инсулинотерапии.

и 3,3% пролиферативную стадию. У 1000 (34,5%) участников программы диагностированы различные формы синдрома диабетической стопы, 1098 (37,9%) человек страдали ишемической болезнью сердца, 267 пациентов перенесли острое нарушение мозгового кровообращения и 79 — острый инфаркт миокарда.

Эффективность терапии оценивали по динамике уровня HbA_{1c} и гликемии натощак определяемой в локальной лаборатории каждого из центров исходно (визит 1) и через 12 нед (визит 2).

Безопасность определяли по частоте развития гипогликемических состояний.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Сравнение количественных признаков в группах (HbA_{1c}, гликемия натощак) осуществляли с использованием критерия Вилкоксона (показатель W). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Основным критерием включения в программу служил уровень HbA_{1c} выше 7%.

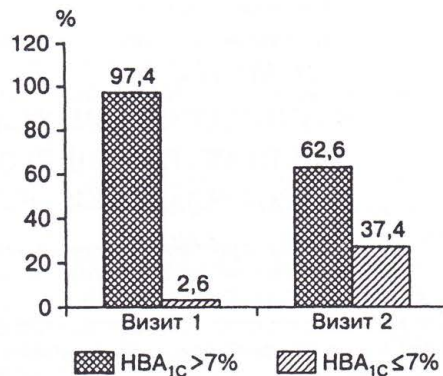
Средний уровень HbA_{1c} исходно составлял $9,8 \pm 1,8\%$. Через 12 нед лечения отмечено достоверное снижение содержания HbA_{1c} на $2,2 \pm 1,6\%$ до $7,7 \pm 1,3\%$ ($p < 0,001$) (рис. 1).

Доля пациентов с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена (HbA_{1c} > 7%) снизилась с 97,4 до 62,6% ($p < 0,001$) (рис. 2).

До начала лечения средний уровень глюкозы крови натощак в целом по группе составлял $11,0 \pm 2,5$ ммоль/л. К окончанию программы отмечено его достоверное снижение до $6,6 \pm 1,2$ ммоль/л ($p < 0,001$).

Средняя доза Лантуса после завершения титрации составляла $21,1 \pm 8,6$ МЕ. При этом, несмотря на добавление к терапии инсулина, масса тела пациентов к концу исследования не только не увеличилась, но даже несколько снизилась (в среднем на $0,6 \pm 4,2$ кг). Средний показатель ИМТ уменьшился с $31,0 \pm 4,7$ до $30,7 \pm 4,5$ кг/м², а ОТ — с $95,7 \pm 13,5$ до $94,8 \pm 13,0$ см ($p < 0,001$).

Безопасность проводимой терапии оценивали по частоте развития гипогликемических состояний. Полученные результаты показали, что добав-

Рис. 2. Доля пациентов, достигших целевых значений HbA_{1c} к окончанию программы.

ление к терапии ПССП инсулина Лантус не только не увеличило риск гипогликемии, но даже привело к снижению ее частоты, что, скорее всего, связано с коррекцией дозы ПССП, принимаемых пациентами до начала исследования ($p < 0,05$).

Выводы

1. 97,4% пациентов с СД2, находящихся на терапии двумя ПССП в максимально переносимых дозах, имели уровень HbA_{1c} выше 7% и нуждались в назначении базального инсулина для достижения целевого значения HbA_{1c}.

2. Комбинированная терапия Лантус + ПССП приводит к значительному улучшению показателей углеводного обмена у пациентов с СД2, декомпенсированных на фоне приема двух ПССП в максимально переносимых дозах.

3. Добавление инсулина Лантус к терапии ПССП не увеличивает риск развития гипогликемических состояний и не способствует увеличению массы тела пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. — М., 2006.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет (Руководство для врачей). — М., 2003.
3. Сунцов Ю. И., Дедов И. И., Шестакова М. В. — М., 2008.
4. American Association of Clinical Endocrinologists // Endocr. Pract. — 2002. — Vol. 8. — Suppl. 1. — P. 43–84.
5. American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — Suppl. 1. — P. S4–S36.
6. Diabetes Atlas — 3-rd Ed. // www.eatlas.idf.org
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Longterm Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329, N 14. — P. 977–986.
8. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. — Brussels, 2005.
9. Riddle M. C. et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 3080–3086.
10. Wright A. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 330–336.
11. Yki-Jarvinen H. // Diabet. Met. Res. Rev. — 2002. — Vol. 18. — Suppl. 3. — P. S77–S81.
12. Yki-Jarvinen H. // Eur. J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 34, N 6. — P. 410–416.

Поступила 06.03.09

© В. Н. ШИШКОВА, 2009

УДК 616.379-008.64-06-084

В. Н. Шишкова

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ADVANCE ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА — ВОЗМОЖНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Федерального
Агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Москва

ADVANCE — многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, целью которого являлось изучение влияния интенсивного контроля артериального давления и гликемии на основные микро- и макрососудистые осложнения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В той части исследования, где оценивалась роль контроля гликемии, пациенты получали гликлазид модифицированного высвобождения Диабетон МВ в качестве основного препарата. Результаты исследования ADVANCE показывают, что интенсивная сахароснижающая терапия с использованием препарата Диабетон МВ позволяет эффективно и безопасно контролировать гликемию с достижением среднего уровня HbA_{1c} 6,5% и менее, достоверно снизить общий риск тяжелых осложнений диабета на 10%, риск нефропатии — на 21% и риск протеинурии — на 30%.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, макро- и микрососудистые осложнения, исследование ADVANCE, Диабетон МВ.

V.N. Shishkova

CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE ADVANCE STUDY FOR A PRACTITIONER: POSSIBILITY TO TREAT AND PREVENT COMPLICATIONS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

State Research Centre of Preventive Medicine, Federal Agency for High Medical Technologies

ADVANCE is a multicentre placebo-controlled randomized trial undertaken to investigate effects of intensive decrease of blood pressure and blood glucose level on the development of major micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. Patients included in the study designed to evaluate results of intense glycaemic control were given glyclazide modified release (diabeton MR) as the basic treatment. The main results of ADVANCE indicate that intense hypoglycemic therapy with the use of diabeton MR allows for efficient and safe control of blood glucose level with the reduction of the mean HbA_{1c} level to 6.5% or less. Also, this treatment significantly decreases the risk of severe diabetic complications by 10% including nephropathy and proteinuria (by 21% and 30% respectively).

Key words: type 2 diabetes mellitus, microvascular complications, macrovascular complications, ADVANCE study, diabeton MR

Согласно данным Международной федерации диабета, еще 20 лет назад количество людей с диагнозом "сахарный диабет" во всем мире не превышало 30 млн, а сегодня оно составляет уже более 240 млн. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2025 г. число больных сахарным диабетом (СД) увеличится до 380 млн, из которых до 90% составят лица с СД 2-го типа (СД2) [20]. В разных странах от 40 до 80% больных не осознают серьезности своего заболевания и зачастую не получают адекватного лечения, препятствующего развитию необратимых осложнений.

Заболеваемость СД в современном мире давно приняла масштаб эпидемии. Увеличение распространенности СД сопровождается повышением частоты сосудистых осложнений, которые являются причиной слепоты, хронической почечной недостаточности, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, инсульта, нейропатии и диабетической гангрены, приводящих к ранней инвалидизации и высокой летальности пациентов.

В России, согласно данным официального сайта Минздравсоцразвития, зарегистрировано 2,6 млн

людей с СД. Однако контрольно-эпидемиологические исследования показывают, что число лиц с диабетом составляет не менее 8 млн. Возраст больных на момент дебюта СД2 постепенно становится меньше, вызывает тревогу повышение риска развития СД2 у молодых людей, подростков и детей [1]. Долгосрочные последствия этой эпидемии выливаются в огромные человеческие страдания и экономические затраты. Несмотря на появление новых классов сахароснижающих препаратов и их комбинаций, лечение в настоящее время не приводит к достижению и поддержанию оптимального метаболического контроля у большинства пациентов с СД2 [13].

Частота развития сердечно-сосудистой патологии у больных СД2 в 4 раза выше, чем у лиц без СД. Основной причиной инвалидизации и смертности больных СД2 являются макрососудистые осложнения (инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность) [2]. Эпидемиологические исследования показали, что уже в дебюте СД2 около 50% больных имеют макро- и микрососудистые осложнения. Возможно, метаболические нарушения возникают гораздо раньше клинических проявлений СД и к моменту постановки диагноза приводит к необратимым сосудистым изменениям. Проспективное исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [18] показало, что к моменту клинической манифестации СД всего 50–60% β-клеток поджелудочной железы продолжают нор-

Для контактов:

Шишкова Вероника Николаевна, канд. мед. наук, науч. сотр. отдела метаболических нарушений.

Адрес: 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Телефон: 8-495-627-03-94

e-mail: Veronika-1306@mail.ru

мально вырабатывать инсулин. Дальнейшее наблюдение за пациентами, включенными в UKPDS, подтвердило, что, несмотря на применение сахароснижающей терапии, прогрессирование заболевания продолжается. Ведущим звеном патогенеза диабетических сосудистых осложнений и прогрессирующего снижения функции β -клеток является окислительный стресс. Повышение продукции свободных радикалов и ослабление антиоксидантной защиты стимулируют окисление липопротеинов низкой плотности, запуская процесс атеросклероза. Кроме того, окислительный стресс и накопление продуктов гликирования приводят к дисфункции эндотелия, обуславливая нарушение микроциркуляции.

Очевидно, нарушения метаболических процессов, ведущие к развитию СД и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), возникают за 10–12 лет до манифестации самого диабета [17]. Учитывая темпы роста скрытых нарушений углеводного обмена (нарушенной толерантности к глюкозе и нарушенной гликемии натощак), сопровождающихся ожирением, прогрессирующим атеросклерозом и артериальной гипертонией, своевременная диагностика и терапия этих состояний становится весьма актуальной. Начинать лечения СД2 следует как можно раньше, чтобы предотвратить дальнейшее прогрессирование снижения инсулинсекреторной способности β -клеток и развитие тяжелых ССЗ, поскольку у больных диабетом существует так называемая метаболическая память [19]. Отсюда следует очень важный практический вывод: приступать именно к интенсивной терапии диабета надо тогда, когда нарушения углеводного обмена еще слабо выражены; необходимо всемерно сокращать сроки неудовлетворительного контроля гликемией.

Известно, что частота микро- и макрососудистых, а также нейропатических осложнений СД может быть существенно снижена при достижении уровней глюкозы, близких к нормальным. Однако это не всегда удается осуществить. Безопасные и эффективные пути достижения этой цели, особенно у пациентов с длительным СД2, на сегодняшний день не известны. Вопрос, который длительное время оставался без ответа: реально ли предупредить или замедлить развитие ССЗ у больного СД2? Теперь, благодаря полученным результатам исследования ADVANCE (что в переводе с английского означает "прорыв"), можно с уверенностью ответить — "ДА". Это действительно прорыв в профилактике и лечении грозных осложнений СД2.

Исследование ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation trial) возглавляли и проводили специалисты из разных стран. Центральным координатором выступил Институт Джорджа (The George Institute for International Health) в Сиднее. В исследовании принимали участие 215 клинических центров, расположенных в 20 странах Европы, Азии, Австралии и Северной Америки. Каждым центром было получено согласие этической комиссии на проведение исследования. Все участники также дали свое письменное согласие.

ADVANCE было профинансировано компанией "Сервье" и Национальным советом по здравоохра-

нению и медицинским исследованиям Австралии. Необходимо отметить, что спонсор исследования не принимал участия в разработке дизайна исследования, сборе, анализе, интерпретации данных и в составлении отчета.

ADVANCE — многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование бифакториального дизайна, целью которого являлось изучение влияния интенсивного контроля артериального давления (АД) и гликемии на основные макрососудистые (развитие или прогрессирование нефропатии или ретинопатии) и макрососудистые (инсульт, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть) осложнения.

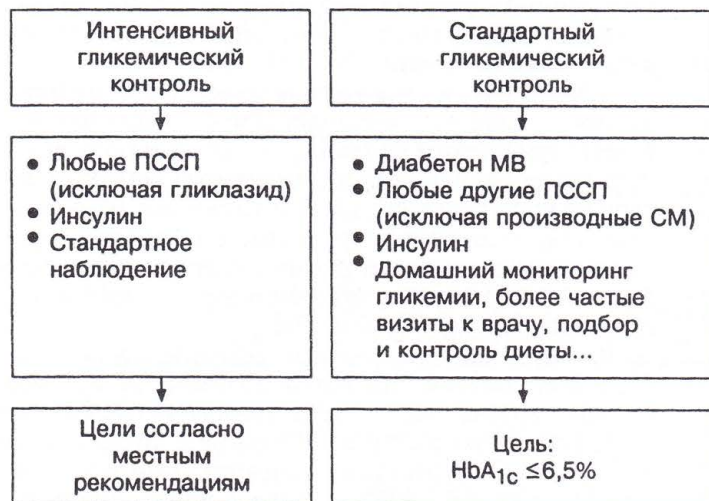
В исследование включали пациентов, у которых СД2 был диагностирован в возрасте 30 лет или старше, возраст на момент начала исследования составлял 55 лет и старше. В анамнезе должно было быть либо ССЗ (инсульт, инфаркт миокарда, госпитализация по поводу транзиторной ишемической атаки, или нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации, периферической реваскуляризации, или ампутации в связи с сосудистой болезнью), либо какой-нибудь из факторов их риска (макроальбуминурия, пролиферативная диабетическая ретинопатия, фотокоагуляционная терапия сетчатки, макулярный отек или слепота на один глаз вследствие диабета, курение, уровень общего холестерина более 6 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности менее 1 ммоль/л, микроальбуминурия). Диагноз СД2 должен был быть установлен за 10 лет или более до начала исследования, или возраст 65 лет и больше к началу исследования. В последнее могли быть включены пациенты, у которых были показания к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и специфические показания к использованию другого, исключая периндоприл, ИАПФ с максимальной суточной дозой 4 мг в сутки. Критерии исключения: показания или противопоказания к лечению, которое использовалось в исследовании; показания к длительной инсулинотерапии к началу исследования; одновременное участие в другом клиническом исследовании.

Были отобраны 12 877 пациентов с СД2 в возрасте 55 лет и старше, имевшие высокий риск развития ССЗ. Средний возраст пациентов составлял 65,8 года, длительность СД2 — около 8 лет, доля женщин — 43%, средний уровень АД — 145/81 мм рт. ст., средний индекс массы тела — 28 кг/м². Почти 2/3 участников страдали артериальной гипертензией, 75% — получали сопутствующую гипотензивную терапию, 91% — принимали пероральные сахароснижающие препараты, 40% — имели в анамнезе микро- или макрососудистое заболевание, 14% — были курильщиками [4].

Масштабы исследования и популяция включенных пациентов были таковы, что его результаты, безусловно, имеют практическую значимость для ведения пациентов с различными уровнями АД и повышенным содержанием глюкозы в крови, характерным для большей части пациентов с СД2.

Результаты "гипотензивной" ветви исследования уже достаточно известны. В данной работе хо-

**Пострандомизационная терапия
Сахароснижающая ветвь**



Дизайн "сахароснижающей" ветви исследования ADVANCE.

телось подробнее остановиться на "сахароснижающей" составляющей проекта ADVANCE. Пациенты получали гликлазид модифицированного высвобождения Диабетон МВ в дозе 30–120 мг/сут (1–4 таблетки) в качестве основного препарата, а также дополнительно любые другие препараты (кроме препаратов сульфаниламочевин) для контроля гликемии и достижения целевого уровня HbA_{1c} — меньше 6,5%. По своему усмотрению лечащий врач мог добавить к терапии (или увеличить дозу) метформин и/или тиазолидиндионы, глиниды и (при необходимости) инсулин (см. рисунок). Рекомендовалось максимально использовать как медикаментозные, так и нелекарственные методы. Пациенты группы сравнения (стандартная терапия СД2) также могли получать любые сахароснижающие препараты в необходимых дозах, исключая Диабетон МВ, а контроль гликемии осуществлялся в соответствии с действующими региональными рекомендациями.

Длительность наблюдения составила в среднем 5 лет. У всех пациентов периодически измеряли уровни АД и HbA_{1c} . Кроме того, при каждом визите у больных регистрировали клинические исходы, определяли содержание белка в моче, а также проводили стандартный осмотр глазного дна.

Первичная конечная точка включала комбинацию:

— основных макрососудистых осложнений (нефатальный инсульт, нефатальный острый коронарный синдром и смерть от любой сердечно-сосудистой причины);

— основных микрососудистых осложнений [развитие или прогрессирование нефропатии (макроальбуминурия, повышение уровня креатинина сыворотки до 200 мкмоль/л и более, возникновение потребности в диализной терапии или трансплантации почки, смерть от почечного заболевания); развитие или прогрессирование ретинопатии (потребность в фотокоагуляции сетчатки, прогрессирование ретинопатии до пролиферативной ста-

дии, макулярный отек или потеря зрения, связанная с диабетом)] [8].

Диабетон МВ имеет в качестве действующего начала гликлазид, уникальная высокотехнологичная фармакологическая форма которого обеспечивает постепенное высвобождение лекарственной субстанции в соответствии с колебаниями уровня гликемии и при однократном приеме перед завтраком дает устойчивый сахароснижающий эффект в течение суток. Одним из уникальных свойств Диабетона МВ является его способность восстанавливать ранний пик секреции инсулина и продлевать доинсулиновый период на 14 лет у больных с впервые выявленным СД2. Эффект Диабетона МВ зависит от содержания глюкозы в крови, т. е. секреция инсулина, обусловленная приемом Диабетона МВ, регулируется гликемией и поэтому является физиологичной [10, 11].

Диабетон МВ не только восстанавливает первую фазу секреции инсулина, но и улучшает прандиальный контроль гликемии и уменьшает постпрандиальное повышение уровня инсулина. Высвобождение препарата происходит не в связи с приемом пищи, а соответственно уровню гликемии, что обеспечивает более физиологичную секрецию инсулина в дневное время [7].

Диабетон МВ совершенно безопасен (даже при применении в максимальных дозах); риск гипогликемии при его использовании минимален (менее 5%), и он не влияет на массу тела [9, 16].

Главное преимущество препарата "Диабетон МВ" — плейотропные эффекты, не зависящие от уровня гликемии. Так, терапия Диабетоном МВ улучшает чувствительность тканей к инсулину, таким образом влияя на одно из главных звеньев патогенеза СД2. Этот эффект наиболее выражен в мышечной ткани и печени — основных мишенях развивающейся инсулинорезистентности. У пациентов с СД2 Диабетон МВ повышает активность гликогенсинтазы в скелетной мускулатуре и одновременно улучшает инсулинопосредованную утилизацию глюкозы [12]. Эти эффекты являются прямыми, не зависящими от снижения глюкозотоксичности на фоне терапии, поскольку активность гликогенсинтазы повышается, несмотря на неизменную киназную активность рецепторов инсулина. Диабетон МВ также подавляет выработку глюкозы в печени независимо от концентрации инсулина в портальной вене [6, 15].

Помимо эффективного контроля гликемии и отличной переносимости, Диабетон МВ обладает уникальными антиоксидантными свойствами и тем самым устраняет важнейший фактор патогенеза сосудистых осложнений. Препарат не только нейтрализует свободные радикалы, подавляя активность окислительного стресса, но и улучшает выживаемость и функцию β -клеток и оказывает прямое защитное действие на сердечно-сосудистую систему [14]. Благодаря таким эффектам Диабетон МВ способен улучшать прогноз у пациентов с СД2, что и показали результаты исследования ADVANCE.

Все пациенты стартовали со среднего уровня HbA_{1c} , равного 7,5%; спустя 5 лет в группе стан-

Частота развития гипогликемий в исследовании ADVANCE

Гипогликемия	Число пациентов с гипогликемией		Снижение относительного риска (95% ДИ)
	интенсивная терапия (n = 5571)	стандартная терапия (n = 5569)	
Все	2931 (52,6%)	2102 (37,7%)	-57% (-66—-49)
Легкая	2898 (52%)	2077 (37,3%)	-57% (-66—-49)
Тяжелая	150 (2,7%)	81 (1,5%)	-86% (-144—-42)

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

дартной терапии этот показатель составлял 7,3%, а в группе интенсивного контроля гликемии было достигнуто целевое значение — 6,5%. Следует подчеркнуть, что снижать этот показатель у пациентов с СД2 следует очень постепенно, поскольку они имеют высокий риск ССЗ и им необходимы щадящие темпы лечения. Например, через 1 год уровень HbA_{1c} снижался лишь на 0,5%. Уместно напомнить о прекращенном раньше срока исследовании ACCORD, в котором резкое снижение уровня HbA_{1c} за первые 6 мес терапии сопровождалось учащением тяжелых гипогликемий и увеличением смертности больных [3].

Основные результаты исследования ADVANCE показывают, что интенсивная сахароснижающая терапия с использованием препарата Диабетон МВ:

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

- достоверно снижает общий риск тяжелых осложнений диабета на 10%, риск нефропатии — на 21% и риск протеинурии (одного из наиболее надежных маркеров высокого сердечно-сосудистого риска) — на 30%;

- снижает (на 12%) риск смерти вследствие сердечно-сосудистой причины.

Исследователи также оценивали развитие гипогликемий у пациентов, легкие гипогликемии случались чаще в группе интенсивной терапии, тяжелые наблюдались чрезвычайно редко в обеих группах (см. таблицу). И, наконец, важнейший момент — интенсивный контроль гликемии не привел к повышению риска смерти у пациентов, уже имеющих серьезные ССЗ [5].

Таким образом, результаты "сахароснижающей" ветви исследования ADVANCE (самого крупного многофакторного исследования, когда-либо про-

водившегося в диабетологии) значительно расширили представление о возможности лечения диабета. Впервые получены доказательства того, что снижение уровня HbA_{1c} до 6,5% с помощью препарата "Диабетон МВ" является во-первых, выполнимым; во-вторых, эффективным; в-третьих, безопасным, а главное, легким способом снижения риска серьезных осложнений СД2.

Результаты данного раздела исследования ADVANCE уже оказали влияние на выбор препаратов сульфанилмочевины в новом консенсусе ADA/EASD по лечению СД2, опубликованном в октябре 2008 г. [13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Ремизов О. В., Петеркова В. А. // Сахарный диабет. — 2001. — № 4. — С. 26—31.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М., 2006. — С. 344.
3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 2545—2559.
4. ADVANCE Collaborative Group // Diabet. Metab. — 2003. — Vol. 29. — P. 47—48.
5. ADVANCE Collaborative Group // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 2560—2572.
6. Bak J., Schmitz O., Niels S. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38. — P. 1343—1350.
7. Bruttomesso D., Pianta A., Veiro A. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48. — P. 99—105.
8. Chalmers J. et al. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — P. 1118—1120.
9. Droin P. and the Diamicron MR Study Group // J. Diabet. Complications. — 2000. — Vol. 14. — P. 185—191.
10. Gregorio F., Ambrosi F., Cristallini S. et al. // Diabet. Res. Clin. Prac. — 1992. — Vol. 18. — P. 197—206.
11. Francillard M., Frey N., Paraire M. et al. // J. Nutr. Hlth Aging. — 2001. — Vol. 5 (Special Issue). — P. 14.
12. Johnson A., Argyraki M., Thow Ir. et al. // Diabet Med. — 1991. — Vol. 8. — P. 243—253.
13. Nathan D. M. et al. // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31, N 12.
14. O'Brien R. C., Luo M., Balaz N. et al. // J. Diabet. Complications. — 2000. — Vol. 14. — P. 201—206.
15. Riccio A., Lisato G., Vigili de Kreutzenberg S. et al. // Metabolism. — 1996. — Vol. 45. — P. 1196—1202.
16. Scherthaner G., Di Vario U., Grimaldi A. // Diabetologia. — 2003. — Vol. 46. — Suppl. 2. — P. A28.
17. Steven E., Kahn C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 9. — P. 4047—4058.
18. The UKPDS Group // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 1249—1258.
19. Wallace T. M., Matthews D. R. // Textbook of Diabetes: Selected Chapters / Eds J. C. Pickup et al. — 3-rd Ed. — Oxford, 2005. — P. 15—18.
20. Wild S., Roglic G. et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 1047—1053.

Поступила 28.01.09

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.379-006.04

Е. А. Трошина¹, М. Ю. Юкина¹, А. В. Егоров², И. А. Васильев², А. А. Кривко¹,
А. Г. Васильева¹**ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ИНСУЛИНОМА**¹ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва; ²Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

По данным статистики, злокачественные инсулиномы встречаются крайне редко от общего числа случаев гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолей, так как в большинстве своем инсулинома — это доброкачественная опухоль. Мы приводим клинический случай больной 22 лет с диагнозом: злокачественная инсулинпродуцирующая нейроэндокринная опухоль хвоста поджелудочной железы. Множественные метастазы в печень. Органический гиперинсулинизм. В Эндокринологическом научном центре выполнено комплексное обследование пациентки, представлены результаты лабораторной диагностики и их оценка. На базе клиники факультетской хирургии им. Н. Н. Бурденко ММА им. И. М. Сеченова проведено оперативное лечение, описаны схемы лечения и ведения больной в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: гипогликемический синдром, злокачественная инсулинома.

MALIGNANT INSULINOMAЕ.А. Troshina¹, М.Ю. Yukina¹, А.В. Egorov², И.А. Vasiliev², А.А. Krivko¹, А.Г. Vaslieva¹¹Endocrinological Research Centre, Moscow; ²I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

According to official statistics, malignant insulinomas account for a small fraction of gastroenteropathic endocrine neoplasms, the majority of insulinomas being essentially benign tumours. This paper reports a clinical case of malignant insulin-producing neuroendocrine tumour of the pancreas tail in a 28 year-old woman. She had multiple liver metastases and organic hyperinsulinism. Results of comprehensive examination of the patient at the Endocrinological Research Centre including laboratory diagnostic data and their evaluation are presented. Her surgical treatment was accomplished in N.N. Burdenko Facultative Surgery Clinic, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Treatment strategy in the post-operative period and follow-up observations are described.

Key words: hypoglycemic syndrome, malignant insulinoma

Гипогликемический синдром характеризуется признаками активации симпатической нервной системы или дисфункции ЦНС, которые обусловлены патологически низким уровнем глюкозы в плазме, имеющим множество потенциальных причин. Гипогликемией принято считать снижение концентрации глюкозы в крови ниже 2,2—2,5 ммоль/л, при этом уровень гликемии не всегда коррелируется с выраженностью клинической симптоматики. Существует несколько причин гипогликемии [3]:

1. Тошачковая гипогликемия.
- А. Эндогенный гиперинсулинизм.
 1. Инсулинома.
 2. Гиперплазия инсулярного аппарата поджелудочной железы.
 3. Эктопическая продукция инсулина или инсулиноподобных факторов.

Б. Токсическая гипогликемия (инсулин, препараты сульфонилмочевины, алкоголь, пентамин, хинин, салицилаты и др.).

В. Тяжелая органная недостаточность (печеночная, сердечная, почечная, сепсис).

Г. Гормональная недостаточность (надпочечниковая недостаточность, недостаточность гормона роста).

Д. Опухоли не из β -клеток (печени, коры надпочечников, мезенхимомы).

Е. Гипогликемии у детей (неонатальная, гликогенозы, кетогенная).

II. Постпрандиальная гипогликемия.

А. Постпрандиальный гипогликемический синдром.

Б. При нарушении моторики (пассажа пищи).

В. Идиопатический постпрандиальный гипогликемический синдром.

Г. Дефекты ферментов углеводного метаболизма.

1. Галактоземия.

2. Непереносимость фруктозы.

Д. Аутоиммунный инсулиновый синдром.

Одной из причин эндогенного гиперинсулинизма является инсулинома — инсулинпродуцирующая опухоль, происходящая из β -клеток островков Лангерганса, обуславливающая развитие тошачкового гипогликемического синдрома. В опухолевых клетках нарушена регуляция секреции инсулина: секреция не подавляется при снижении уровня глюкозы крови. В 85—90% случаев опухоль солитарная и доброкачественная, только в 10—15% случаев опухоли множественные, и крайне редко, в 1% случаев, опухоли расположены вне поджелудочной железы (ворота селезенки, печень, стенка двенадцатиперстной кишки).

Сведения об авторах

Трошина Екатерина Анатольевна, доктор мед. наук, профессор, зав. отделением терапии с группой патологии метаболизма.

Юкина Марина Юрьевна, науч. сотр. отделения терапии с группой патологии метаболизма.

Егоров Алексей Викторович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии № 1 ММА им. И. М. Сеченова
Васильев Иван Алексеевич — аспирант кафедры факультетской хирургии № 1 ММА им. И. М. Сеченова.

Для контактов:

Кривко Алена Анатольевна, клинический ординатор отделения терапии с группой патологии метаболизма.

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

Телефон: 8-499-124-35-00

Alena_Krivko@mail.ru

Васильева Александра Геннадьевна, клинический ординатор отделения терапии с группой патологии метаболизма.

Таблица 1

Чувствительность методов топической диагностики инсулином поджелудочной железы [2]

Метод диагностики	Чувствительность, %
УЗИ	40—60
КТ	50—80
МРТ	60—85
ЭндоУЗИ	80—95
Сцинтиграфия	45—60
Ангиография	70—85
АСЗК	85—95
ИОУЗИ	94—100
Интраоперационная пальпация	75—90

Примечание. ЭндоУЗИ — эндоскопическое УЗИ; АСЗК — артериально стимулированный забор крови; ИОУЗИ — интраоперационное УЗИ.

цатиперстной кишки). В 20—25% случаев инсулиномы встречаются в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа — МЭН-1 (синдром Вершера).

Частота новых случаев опухоли — 12 на 1 млн человек в год, чаще всего опухоль диагностируется в возрасте от 25 до 55 лет [5].

Диагностика инсулиномы базируется на выявлении классической и патогномоничной для нее триады Уипла [4]:

1. Возникновение симптомов гипогликемии (вплоть до потери сознания) натощак или после физической нагрузки.

2. Снижение содержания сахара крови (менее 2,2 ммоль/л, или 40 мг%) во время приступа.

3. Быстрое купирование приступа внутривенным введением глюкозы или пероральным приемом сахаросодержащих продуктов.

Клиническая картина включает в себя [4]:

1) неврологические симптомы: головную боль, нарушение зрения, психическую заторможенность, оглушенность, амнезию, судороги, кому;

2) адренергические симптомы: слабость, потливость,

тахикардию, сердцебиение, тремор, повышенную возбудимость,

раздражительность, чувство голода, тошноту и рвоту.

"Золотым стандартом" на первом этапе диагностики гипогликемического синдрома и подтверждения эндогенного гиперинсулинизма является проба с голоданием. Проба проводится в течение 72 ч и считается положительной при развитии триады Уипла [2]. Начало голодания отмечают, как время последнего приема пищи. Уровень глюкозы в крови на пробе оценивают исходно через 3 ч после последнего приема пищи, затем через каждые 6 ч, а при снижении уровня глюкозы крови ниже 3,4 ммоль/л интервал между ее исследованиями сокращают до 30—60 мин. Вторым этапом в диагностике инсулиномы является топическая диагностика опухоли (таблица 1) [3]. Хотелось бы отметить, что для большинства пациентов топическая диагностика с помощью современных методов исследования позволяет на дооперационном этапе установить локализацию опухоли, ее размер, стадию и

темпы прогрессирования опухолевого процесса, выявить метастазы.

Трудности в диагностике могут возникнуть при скрытом применении пациентом препаратов инсулина или сульфонилмочевины. Важным доказательством экзогенного введения инсулина является наличие в крови антител к инсулину, низкий уровень С-пептида при высоком уровне общего иммунореактивного инсулина (ИРИ). А с целью исключения гипогликемии, вызванной приемом препаратов сульфонилмочевины, целесообразным будет определение содержания сульфонилмочевины в моче.

Топическая диагностика является комплексной, индивидуальной и должна включать в себя любые из перечисленных методов обследования. Наиболее информативны в диагностике инсулиномы эндоскопическое ультразвуковое исследование (Эндо, УЗИ) и забор крови из печеночных вен после внутриартериальной стимуляции поджелудочной железы кальцием (АСЗК).

Чресочно-чреспеченочная катетеризация воротной вены имеет высокий риск осложнений и выполняется по строгим показаниям.

Лечение инсулиномы в большинстве случаев хирургическое: энуклеация опухоли, дистальная резекция поджелудочной железы, крайне редко применяют гастропанкреатодуоденальную резекцию.

Консервативная терапия проводится в случае нерезектабельной опухоли и ее метастазов, а также при отказе пациента от оперативного лечения и включает в себя:

1) химиотерапию: стрептозостин, 5-фторурацил, эпирубицин);

2) биотерапию: аналоги соматостатина (октреотид-депо, сандостатин Лар);

3) иммунотерапию: интерферон-α;

4) устранение или снижение симптомов гипогликемии: диазоксид, глюкокортикоиды, пропранолол, дилантин [6].

Пятилетняя выживаемость среди радикально прооперированных пациентов — 90%, при обнаружении метастазов — 20%.

Хотелось бы отметить, что в поджелудочной железе могут локализоваться не только инсулинпродуцирующие, но и другие нейроэндокринные опухоли (НЭО), которые включают в себя опухоли, продуцирующие гастрин, глюкагон, вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин (табл. 2) [1].

Диагностика НЭО не должна ограничиваться только поисками опухоли и ее метастазов. Крайне важным является вопрос: является ли опухоль частью синдрома МЭН-1 или самостоятельным заболеванием? Под синдромом МЭН-1 (синдром Вермера) подразумевается семейно детерминированное заболевание (с частотой наследственной передачи 50%), при котором имеется генетический дефект, расположенный в области длинного плеча хромосомы 11.

Компонентами синдрома МЭН-1 являются: опухоли или гиперплазия паращитовидных желез, НЭО, опухоли гипофиза (пролактинома, соматостатинома, кортикотропинома и др.) [4]. Алгоритм диагностических методов отображен на рис. 1.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы [1]

Опухоль	Ведущие симптомы	Секретируемый гормон	Доля злокачественности, %
Инсулинома	Тошачковый гипогликемический синдром	Инсулин	Менее 20
Гастроиннома	Гиперсекреция соляной кислоты в желудке, язвы, диарея	Гастрин	Более 60
Випома	Водянистая диарея, гипокалиемия	Вазоактивный интестинальный пептид	Более 75
Глюкагонома	Некротическая мигрирующая эритема	Глюкагон	Более 90
Соматостатинома	Диспепсия, диарея, анемия, желчнокаменная болезнь	Соматостатин	5
Функционально не-активные опухоли	Отсутствуют	Отсутствует	70—90

Таким образом, перед врачами, занимающимися проблемами диагностики и лечения НЭО, стоят 4 последовательно решаемые задачи [3]:

1. Установление синдромального диагноза.
2. Проведение топической диагностики.
3. Исключение синдрома МЭН-1.
4. Определение тактики лечения.

В рамках обсуждаемой нами темы хотелось бы представить собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больная Л., 22 года, находилась на обследовании в терапевтическом отделении Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) с 31.10.07 по 26.11.07 с жалобами на приступы потери сознания, сопровождающиеся судорогами до 1—4 раз в сутки, предвестниками которых являлись головокружение, "туман" перед глазами, потливость.

Анамнез заболевания

С апреля 2007 г. стала отмечать головокружение, слабость. В июне 2007 г. впервые потеря сознания с судорогами. При обследовании по месту жительства выявлена гипогликемия 1,8 ммоль/л, С-пептид 8,0 (норма 0,5—3,2) нг/мл. ИРИ не исследовали, проба с голоданием не проводилась. По данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства определяются множественные очаговые поражения печени размером до 25 мм, четких данных за наличие образования поджелудочной железы не получено. По данным КТ головного мозга — умеренно выраженный гипертензионно-гидроцефальный синдром. Выполнена биопсия образования правой доли печени: опухолевые клетки не получены. Для дальнейшего обследования больная направлена в ЭНЦ.

Из перенесенных заболеваний: детские инфекции, сотрясение головного мозга, острый фолликулярный тонзиллит, хронический гипертрофический зернистый рефлюкс-гастрит, пилорит, бульбит. Хронический ишемический очаговый колит, баугинит.

Наследственность отягощена по гипертонической болезни, раку легких, сахарному диабету 2-го типа.

Диагноз на момент поступления: гипогликемический синдром неясного генеза. Множественные образования печени. Хронический гипертрофический зернистый рефлюкс-гастрит, пилорит, бульбит вне обострения.

При осмотре — кожные покровы обычного цвета, подкожная клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Рост 158 см. Масса тела 64,4 кг. Индекс массы тела 25,7 кг/м². По другим органам и системам без особенностей.

Данные лабораторных исследований и диагностических тестов

В гемограмме: ускоренное СОЭ (36 мм/ч), нейтрофилия (69,3%). В биохимическом анализе крови: АЛТ 43,6 (норма 4—41) Ед/л. Коагулограмма: гиперфибриногенемия. В общем анализе мочи отклонение не выявлено.

Уровень глюкозы капиллярной крови по глюкометру: натощак — 3,2 ммоль/л, через 3 ч после приема пищи — 3,4 ммоль/л, через 4 ч после приема пищи — 2,9 ммоль/л, через 3 ч после приема пищи (17 ч 00 мин — 4,6 ммоль/л, через 3 ч после приема

пищи (21 ч 00 мин) — уровень глюкозы крови ниже порога чувствительности глюкометра (внутривенно введен раствор 40% глюкозы), на ночь — 3,6 ммоль/л, после 6-часового голодания (3 ч 00 мин) — 2,4 ммоль/л, 6 ч 00 мин — 3,1 ммоль/л, утром натощак уровень глюкозы крови ниже порога чувствительности глюкометра (внутривенно введен раствор 40% глюкозы).

Проба с голоданием:

Исходно через 3 ч после последнего приема пищи: глюкоза 3,0 ммоль/л, С-пептид 3,1 (норма 1,1—4,4) нг/мл, ИРИ 30,6 (2,3—26,4) мЕд/мл.

На 3-м часу проба прекращена в связи с появлением неврологических симптомов гипогликемии: психической заторможенности, судорожных подергиваний мышц лица. Глюкоза венозной крови 3,6 ммоль/л, С-пептид 3,8 (норма 1,1—4,4) нг/мл, ИРИ 62,7 (2,3—26,4) мЕд/мл. Таким образом, учитывая полученные данные, было принято решение о проведении повторной пробы; так как в ходе первой пробы четких данных, свидетельствующих о наличии эндогенного гиперинсулинизма не получено, развившаяся симптоматика не соответствует уровню снижения глюкозы в крови: гликемия 3,6 ммоль/л; у пациентки судороги с помутнением сознания.

Повторная проба с голоданием (рис. 2):

Исходно, после ночного сна: глюкоза 0,7 (норма 3,05—6,38) ммоль/л, неврологической симптоматики не наблюдалось, сознание сохранено; С-пептид 2,6 (1,1—4,4) нг/мл, ИРИ 16,3 (2,3—26,4) мЕд/мл.

На 22-м часу проба была прекращена, пациентка находилась без сознания: глюкоза в венозной крови — 1,8 (3,05—6,38) ммоль/л, С-пептид 2,4 (1,1—4,4) нг/мл, ИРИ 20,2 (2,3—26,4) мЕд/мл (рис. 3).

В ходе обследования пациентки некоторые данные не позволяли четко подтвердить органический характер гиперинсулинизма, а именно: купирование приступов приемом белковой пищи, отсутствие ночных гипогликемий, возникновение симптомов гипогликемии при уровне глюкозы 3,6 ммоль/л, однако при гликемии 0,7 ммоль/л симптомов гипогликемии не наблюдалось.

По данным УЗИ органов брюшной полости: эхографические признаки множественных гипоехогенных образований правой доли печени без четких контуров, диаметром 1,1—2,4 см, изменения паренхимы поджелудочной железы (расценены как признаки хронического панкреатита).

На мультidetекторной спиральной КТ брюшной полости и забрюшинного пространства обнаружена гиперплазия вилочковой железы с явлениями фиброза. В хвосте поджелудочной железы, вплотную к воротам селезенки определяется образование размером 9—10 мм. Печень не увеличена, структура неоднородная, с наличием множественных очагов различной формы и величины, наибольший размер 2,66 × 2,75 см.

По результатам УЗИ щитовидной и околощитовидных желез патологических образований не выявлено. При эндоскопическом УЗИ четких данных за наличие образования поджелудочной железы не получено.

Для оперативного лечения пациентка переведена в клинику факультетской хирургии им. Н. Н. Бурденко ММА им. И. М. Сеченова.

Диагноз: злокачественная инсулинпродуцирующая НЭО хвоста поджелудочной железы. Множественные метастазы в печень. Органический гиперинсулинизм.

Оперирована 10.12.07: дистальная резекция поджелудочной железы. Лимфаденэктомия. Биопсия метастазов печени. Спленэктомия. При ревизии: асцита нет, в обеих долях печени определяются множественные метастазы от 0,5 до 3 см в диаметре. В дистальном отделе хвоста поджелудочной железы имеется

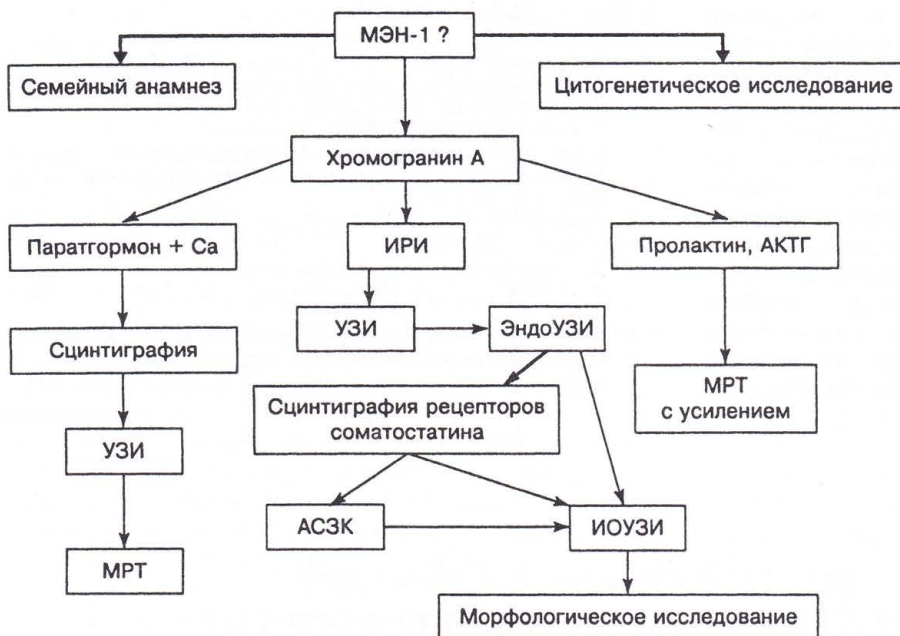


Рис. 1. Алгоритм диагностики МЭН-1.

опухолевое образование плотно-каменистой консистенции, размером $0,9 \times 1,2$ см прилежащее непосредственно к воротам селезенки. В головке и теле железы пальпаторно опухоль не обнаруживается. Отмечаются увеличенные лимфатические узлы мягкоэластической консистенции по ходу печеночно-двенадцатиперстной связки, общей печеночной артерии (рис. 4, см. на вклейке).

При (интраоперационном УЗИ) (ИОУЗИ) отмечается диффузная неоднородность ткани поджелудочной железы. В дистальном отделе поджелудочной железы определяется солидное образование размером $0,9 \times 1,2$ см, прилежащее к ткани селезенки. В обеих долях печени — множественные метастазы. Надпочечники не изменены. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены.

Гистологическое исследование: злокачественная инсулинома с инвазией в ткань поджелудочной железы, метастазами в лимфатические узлы и печень.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполнено в МОНИКИ: клетки опухоли дают положительную реакцию с маркерами нейроэндокринной дифференцировки — хромогранин А, синаптофизин и CD56, а также интенсивную реакцию с инсулином. В лимфатических узлах при ИГХ-исследовании с синаптофизин, хромогранин А и инсулином, кроме видимых светомикроскопически, выявляются множественные микрометастазы, преимущественно расположенные под капсулой. Имеется также выраженная положительная реакция клеток опухоли с маркерами экзокринной дифференцировки — цитокератином 19 и эпителиальным мембранным антигеном, а также с муцином 1-го типа. Индекс пролиферации опухолевых клеток Ki67 равен 18–21%. С другими исследованными гормонами

(глюкагоном, соматостатином, гастрином, панкреатическим полипептидом, АКТГ, серотонином и кальцитонином) реакция отрицательная.

Определение статуса рецепторов к соматостатину 2-го и 5-го типа: рецепторы к соматостатину 2-го типа практически отсутствуют. Рецепторы к соматостатину 5-го типа — умеренно выраженная экспрессия.

Заключение: иммунофенотип опухоли соответствует злокачественной (высокой степени злокачественности) инсулинпродуцирующей экзо-эндокринной карциноме.

Послеоперационный период осложнился абсцессом левого поддиафрагмального пространства, который был дренирован под контролем УЗИ. В послеоперационном периоде 4 раза возникали умеренные приступы гипогликемии со снижением уровня глюкозы крови до 2 ммоль/л (преимущественно до первой инъекции октреотида-депо). В остальном — без особенностей. Швы сняты, рана зажила первичным натяжением. 19.12.07, 23.01.08 и 21.02.08 пациентке сделаны инъекции октреотида-депо 30 мг, в дальнейшем — 28.04.08 и 21.10.08. Проведено 8 курсов химиотерапии по схеме: араноза 1 г в 1-й и 2-й дни, кселода 2 г/м²/сут (1 г/м² 2 раза в день) в 1–14-й дни, перерыв 1 нед.

Осложнений не было. В лабораторных анализах: паратгормон (ПТГ) 2,8 (норма 1,3–6,8) пмоль/л; С-пептид 923 (298–1324) пмоль/л; инсулин 19 (6–27) мкМЕ/мл; ИФР — 1118 (87–238) нг/мл.

Контрольные обследования в динамике

20.06.08

Состояние больной удовлетворительное, приступов гипогликемии не было. По данным КТ отмечается положительная динамика (уменьшение в размерах метастазов печени). Приступов гипогликемии не было. Лечение проводилось только октреотидом-депо.

21.10.08

Состояние больной удовлетворительное, жалобы на общую слабость. По данным КТ — уменьшение размеров метастазов. Контрольное обследование — в марте 2009 г.

Таким образом, в описанном наблюдении мы столкнулись с агрессивной клинической картиной течения инсулиномы поджелудочной железы, размеры которой были значительно меньше размеров ее метастазов, и с трудностями лабораторной диагностики опухоли. Необходимо подчеркнуть значимость про-

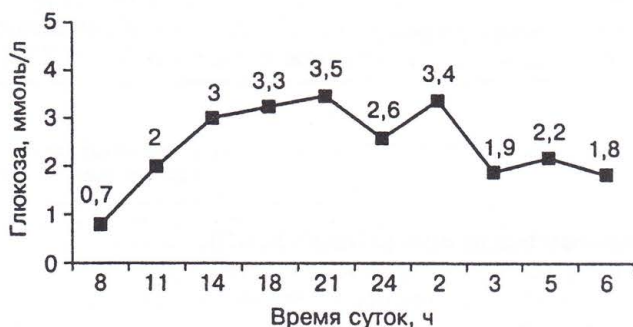


Рис. 2. Динамика гликемии в ходе 22-часовой пробы с голоданием у больной Л.

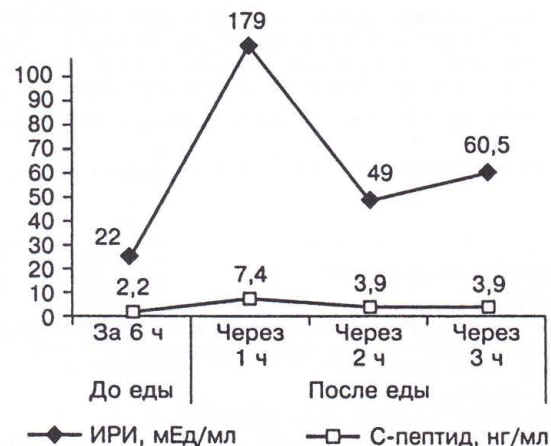


Рис. 3. Динамика ИРИ и С-пептида в течение 1 сут у больной Л.

явления клинической настороженности в отношении гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолей. Большая часть опухолей обладает мультигормональной активностью, но развитие эндокринного синдрома чаще всего определяется выработкой какого-либо одного гормона. За исключением инсулином в основном речь идет о злокачественных опухолях (инсулиномы в 80–90% случаев являются доброкачественными). В подобных случаях перед врачом возникают существенные трудности в постановке диагноза. Это редкое наблюдение подтверждает необходимость дальнейшего уточнения алгоритма обследования и лечения пациентов с подобной клинической симптоматикой, а также проведения комплексной терапии при злокачественных НЭО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунова В. А., Орел Н. Ф., Егоров Г. Н., Кузьминов А. Е. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. — М., 2007. — 3. 40–41.
2. Кузин Н. М., Егоров А. В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: Руководство для врачей. — М., 2001. — С. 43–59.
3. Кузин Н. М., Егоров А. В. // Практ. онкол. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 208–210.
4. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М., 2008. — С. 588–589.
5. Fendrich V., Bartsch D. K., Langer P. et al. // Dtsch. Med. Wschr. — 2004. — Bd 129, N 17. — S. 943–945.
6. Oberg K. // Ann. Oncol. — 2001. — Vol. 12. — P. 110–112.

Поступила 24.04.09

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 618.3-06:616.441-008.1]-036.22-07

В. В. Фадеев^{1,2}, С. П. Топалян¹, С. В. Лесникова¹, Г. А. Мельниченко^{1,2}

ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В МОСКВЕ С 1999 ПО 2008 г.

¹Кафедра эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова; ²ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (дир. акад. РАН и РАМН И. И. Дедов)

Целью исследования являлась оценка динамики распространенности нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ) среди беременных женщин. Уровень ТТГ, св. Т₄ и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) оценивался в случайных выборках женщин, обратившихся на различных сроках беременности для постановки на учет в женские консультации в 1999–2003 гг. (n = 215) и в 2006–2008 гг. (n = 325). По имеющимся данным, за указанный промежуток времени уровень потребления йода в обследованной популяции возрос, хотя, вероятно, не полностью нормализовался. Статистически значимого изменения распространенности носительства АТ-ТПО и гипотиреоза за указанный промежуток времени не выявлено. У женщин-носительниц АТ-ТПО в I и II триместрах беременности определялся статистически значимо более высокий уровень ТТГ по сравнению с женщинами без АТ-ТПО. Изменение критериев диагностики гипотиреоза во время беременности (снижение верхнего референсного предела для ТТГ с 4,0 до 2,5 мЕд/л) приведет к многократному (в 2–7 раз) увеличению распространенности гипотиреоза среди беременных женщин.

Ключевые слова: гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, тиреотропный гормон, беременность.

V. V. Fadeev^{1,2}, S. P. Topalyan¹, S. V. Lesnikova¹, G. F. Mel'nichenko^{1,2}

DYNAMICS OF PREVALENCE OF FUNCTIONAL THYROID DYSFUNCTIONS AMONG PREGNANT WOMEN IN MOSCOW FROM 1999 TO 2008

¹Department of Endocrinology, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ²Endocrinological Research Centre, Federal Agency for High Medical Technologies

The objective of this study was to study dynamics of prevalence of functional thyroid dysfunctions among pregnant women. The levels of TSH, free T₄, and antithyroid peroxidase antibodies (ATP-AB) were measured in randomly selected women of different gestational age who applied to be registered in a maternity welfare centre in 1999–2003 (n = 215) and 2006–2008 (n = 325). The available data indicate that iodine consumption by the study populations increased during the above periods even if still remains subnormal. No statistically significant decrease in the occurrence of ATP-AB and hypothyroidism was recorded. Women carrying ATP-AB in the first and second trimesters of pregnancy had significantly higher TSH levels compared to those without ATP-AB. A change of diagnostic criteria for hypothyroidism (lowering the reference TSH threshold from 4.0 to 2.5 mU/l accounts for a several-fold rise (by a factor of 2–7) in the prevalence of hypothyroidism among pregnant women.

Key words: hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, thyroid-stimulating hormone, pregnancy

Сведения об авторах

Для контактов:

Фадеев Валентин Викторович, доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по науч. работе ФГУ ЭНЦ.

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

Телефон: 8-499-248-38-88

e-mail: walfad@mail.ru

Топалян Софья Петровна, аспирант кафедры.

Лесникова Светлана Владимировна, канд. мед. наук, асс. кафедры.

Мельниченко Галина Афанасьевна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАМН, дир. Института клинической эндокринологии ФГУ ЭНЦ.

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) практически в 10 раз чаще встречаются среди женщин, зачастую поражая лиц молодого, репродуктивного возраста. Нарушения функции ЩЖ, особенно дефицит тиреоидных гормонов во время беременности, могут оказать неблагоприятное воздействие на развитие нервной системы плода [13]. Распространенность носительства антител к ЩЖ, которые являются фактором риска развития аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и гипотиреоза, достигает среди беременных женщин 10% и более [11]. В 2003 г. нами были опубликованы результаты исследования [9], в котором изучалась распространенность заболеваний ЩЖ в случайной выборке из 215 беременных женщин, обратившихся для постановки на учет в одну из московских женских консультаций в 1999–2000 гг. В соответствии с полученными тогда данными распространенность носительства антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) с уровнем более 150 мЕд/л составила 9,8%, а гипотиреоза (ТТГ > 4,0 мЕд/л) — 1,86%. Следует отметить, что за прошедшие 10 лет уровень потребления йода в Москве существенно увеличился. Так, по данным работ 1993–1994 гг., медиана йодурии в Москве составляла 44–87 мкг/л, а распространенность зоба у детей школьного возраста — 9,6–11,8% [3]. По данным обследования в 2006 г., медиана йодурии по Москве составила 118,3 мкг/л (86–147 мкг/л), а распространенность зоба среди детей уменьшилась до 5,9% [2]. Кроме того, следует отметить, что повышение информированности гинекологов о проблеме йодного дефицита привело к тому, что большинству беременных женщин в московских женских консультациях стали назначать тот или иной вариант индивидуальной йодной профилактики. В связи с этим возник вопрос, отразилось ли изменение уровня потребления йода на распространенности нарушений функции ЩЖ во время беременности и носительства АТ-ТПО. Кроме того, много дискуссий вызывали последние рекомендации Эндокринологического общества (США) по диагностике и лечению заболеваний ЩЖ во время беременности [7], в соответствии с которыми в качестве критерия диагностики гипотиреоза у беременных женщин предложен уровень ТТГ выше 2,5 мЕд/л. В связи с этим возникает вопрос о том, как столь значительное сужение референсного диапазона для ТТГ отразится на распространенности заболеваний ЩЖ среди беременных женщин.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 326 женщин (возраст 27 [25; 31] лет), которые в 2006–2008 гг. обратились в женскую консультацию Мо-

сквы для постановки на учет по поводу беременности. Женщины, которые активно обращались или направлялись на прием в клинику эндокринологии, а также те, кто до наступления беременности наблюдался у эндокринологов по поводу заболеваний ЩЖ или другой эндокринной патологии, в исследование не включались. Все без исключения женщины к моменту обследования в качестве индивидуальной йодной профилактики получали 150–200 мкг йода в виде таблетированного йодида калия или в составе поливитаминных комплексов. Распространенность нарушений функции ЩЖ в этой группе сравнивали с данными, полученными в 1999–2003 гг. [9] при обследовании 215 беременных женщин (возраст 26 [23; 30] лет) в той же самой женской консультации Москвы, при этом выборка формировалась по аналогичным принципам.

Уровень ТТГ оценивали иммунометрическим методом, коммерческими наборами "Immulite" (норма 0,4–4 мЕд/л); уровень свободного тироксина (св. Т₄) — твердофазным иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immulite" (норма 11,5–23,2 пмоль/л); уровень АТ-ТПО — твердофазным иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immulite" (норма < 35 мЕд/л). В исследовании отдельно рассматривалась группа женщин с АТ-ТПО более 100 мЕд/л.

Статистический анализ проводили при помощи пакета Statistica 6.0 ("Stat-Soft", 2001) и программы Biostatistica 4.03 (S. A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык — "Практика", 1998). Для сравнения независимых выборок использовали критерий Манна–Уитни (показатель Z), а для сравнения относительных показателей — критерий χ^2 . Данные в тексте и в таблицах представлены в виде Ме [25; 75] (Ме — медиана; 25 и 75 — 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Распространенность носительства АТ-ТПО за истекшие 10 лет, начиная с 1999 г. не изменилась (табл. 1), ни в целом по группам, ни отдельно по триместрам беременности. Возможно, это свидетельствует о том, что некоторое повышение уровня потребления йода в популяции не приводит к значимому увеличению числа пациентов с аутоиммун-

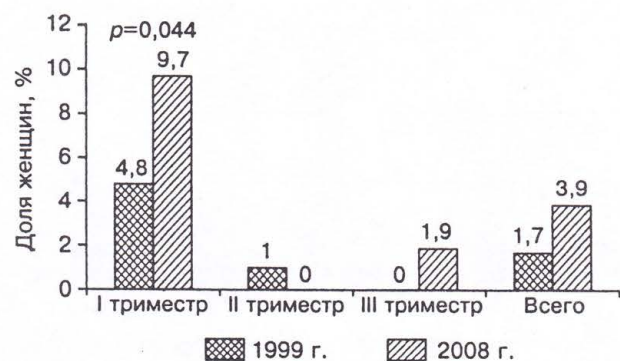


Рис. 1. Доля беременных женщин (в %) со сниженным уровнем ТТГ (< 0,1 мЕд/л) при обследовании в 1999 и 2008 гг.

Таблица 1

Распространенность носительства АТ-ТПО (> 100 мЕд/л) среди беременных женщин

Триместр	1999 г. (n = 215)	2008 г. (n = 326)	Значимость различий
I	7/63 (11,1%)	12/124 (9,7%)	$\chi^2 = 0,003$; $p = 0,96$
II	17/101 (16,8%)	15/150 (10,0%)	$\chi^2 = 1,96$; $p = 0,16$
III	5/51 (9,8%)	6/52 (11,5%)	$\chi^2 = 0,001$; $p = 0,97$
Всего...	29/215 (13,5%)	33/326 (10,1%)	$\chi^2 = 1,13$; $p = 0,3$

Таблица 2

Распространенность сниженного и подавленного уровня ТТГ среди беременных женщин

Триместр	1999 г. (n = 215)		2008 г. (n = 326)	
	ТТГ < 0,4 мЕд/л	ТТГ < 0,1 мЕд/л	ТТГ < 0,4 мЕд/л	ТТГ < 0,1 мЕд/л
I	14/63 (22,2%)	3/63 (4,8%)*	23/124 (18,6%)	12/124 (9,7%)*
II	7/101 (6,9%)	1/101 (1%)	12/150 (8%)	0/150
III	3/51 (5,9%)	0/51	5/52 (9,6%)	1/52 (1,9%)
Всего ...	24/215 (11,2%)	4/215 (1,7%)**	40/326 (9,6%)	13/326 (3,9%)

Примечание. $\chi^2 = 4,05$; $p = 0,044$; $\chi^2 = 1,3$; $p = 0,26$.

Таблица 3

Распространенность гипотиреоза среди беременных женщин

Триместр	Год							
	1999				2008			
	всего (n = 215)		АТ-ТПО > 100 (n = 29)		всего (n = 326)		АТ-ТПО > 100 (n = 33)	
	ТТГ > 4,0 мЕд/л	ТТГ > 2,5 мЕд/л	ТТГ > 4,0 мЕд/л	ТТГ > 2,5 мЕд/л	ТТГ > 4,0 мЕд/л	ТТГ > 2,5 мЕд/л	ТТГ > 4,0 мЕд/л	ТТГ > 2,5 мЕд/л
I	2/63 (3,2%)	4 (6,4%)	1/7 (14,2%)	2 (28,6%)	2/124 (1,6%)	15/124 (12%)	0/12	6/12 (50%)
II	2/101 (2%)*	12 (11,9%) ^a	2/17 (11,8%)	7 (41,2%)	9/150 (6%)*	24/150 (16%) ^a	3/15 (20%)	5/15 (33,3%)
III	0/51	2 (3,9%) ^b	0/5	2 (40%)	1/52 (1,9%)	7/52 (13,5%) ^b	0/6	0/6
Итого ...	4/215 (1,9%)**	18 (8,4%) ^c	3/29 (10,3%)	11 (37,9%)	12/326 (3,7%)**	46/326 (14,1%) ^c	3/33 (9%)	11/33 (33,3%)

Примечание. * — $\chi^2 = 1,47$; $p = 0,23$; ** — $\chi^2 = 0,92$; $p = 0,34$; ^a — $\chi^2 = 0,5$; $p = 0,5$; ^b — $\chi^2 = 1,9$; $p = 0,2$; ^c — $\chi^2 = 3,6$; $p = 0,06$.

ными тиреопатиями, хотя в ряде исследований были получены противоположные данные [8]. Ни у одной из обследованных пациенток при скрининговом исследовании (ни в 1999, ни в 2008 г.) не было выявлено патологического тиреотоксикоза (болезни Грейвса) — все случаи снижения или подавления уровня ТТГ оказались связаны с транзиторным гестационным гипертиреозом, который постепенно самостоятельно разрешался с увеличением срока беременности. Тем не менее следует отметить, что при сравнении распространенности подавленного уровня ТТГ (< 0,1 мЕд/л), он статистически значимо чаще встречался в группе, обследованной в 2008 г. (табл. 2, рис. 1). Каких-либо закономерностей в этом феномене мы не усматриваем; наиболее вероятно, он носит случайный характер.

Как следует из табл. 3 и рис. 2 и 3, распространенность гипотиреоза в группах обследованных не различалась. Это позволяет предположить, что за последние 10 лет распространенность гипотиреоза (при использовании одних и тех же критериев) не изменилась. Поскольку основной причиной гипотиреоза у молодых женщин служит АИТ, это во многом соответствует выявленному отсутствию динамики распространенности носительства АТ-ТПО за указанный промежуток времени. По данным табл. 3, отличие распространенности уровня ТТГ выше 25 мЕд/л у женщин (выделено жирным шрифтом) лишь приближается к уровню статистической значимости.

Таким образом, если принять за действительный факт увеличение потребления йода в московской популяции, можно сделать вывод о том, что

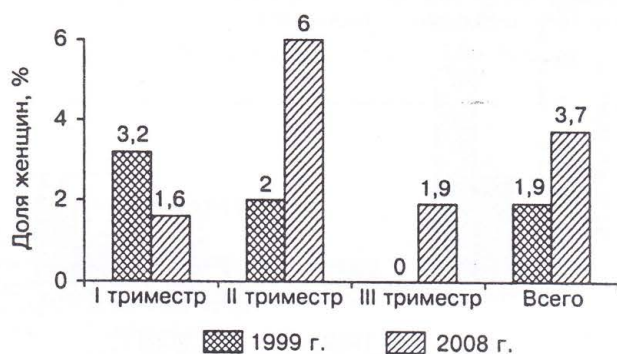


Рис. 2. Доля беременных женщин (в %) с уровнем ТТГ более 4,0 мЕд/л при обследовании в 1999 и 2008 гг.

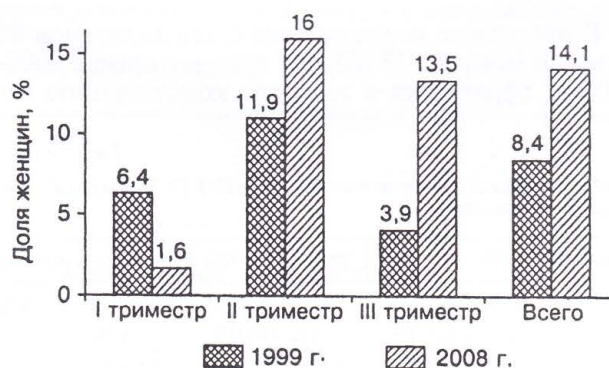
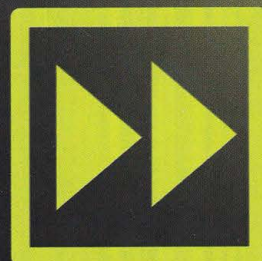
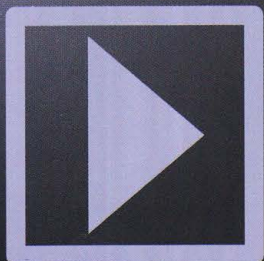


Рис. 3. Доля беременных женщин (в %) с уровнем ТТГ более 2,5 мЕд/л при обследовании в 1999 и 2008 гг.

Сильная Команда

Для достижения цели




ЛАНТУС®
инсулин гларгин

Контроль гликемии 24 часа. День за днем.

АПИДРА®
инсулин глулизин

Скорость там, где она необходима.

RU/LA/09/04/09

sanofi aventis
Главное — здоровье

Представительство АО "Санофи-авентис груп" (Франция). 115035, Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2. Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11, www.sanofi-aventis.ru

На правах рекламы

Таблица 4

Уровень ТТГ (в мЕд/л) в зависимости от носительства АТ-ТПО ($n = 326$; 2008 г.)

Триместр	АТ-ТПО > 100 мЕд/л		АТ-ТПО < 100 мЕд/л		Достоверность различий
	n	ТТГ (Ме [25; 75], мЕд/л)	n	ТТГ (Ме [25; 75], мЕд/л)	
I ($n = 124$)	12	2,3 [1,22; 3,4]	112	0,89 [0,56; 1,5]	$Z = 2,6; p = 0,009$
II ($n = 150$)	15	1,9 [1,34; 2,9]	135	1,32 [0,9; 1,9]	$Z = 2,061; p = 0,039$
III ($n = 52$)	6	1,2 [1,02; 1,45]	46	1,44 [0,79; 2,3]	$Z = 0,66; p = 0,5$

оно существенно не отразилось на распространенности нарушений функции ЩЖ у беременных женщин. Другими словами, легкий йодный дефицит, вероятно, не сильно влияет на эпидемиологию нарушений функции ЩЖ у беременных женщин, поскольку в этих условиях основной их причиной являются аутоиммунные заболевания, в первую очередь АИТ. С другой стороны, регион, в котором проживали обследованные женщины (Москва), до настоящего времени не признан полностью свободным от йодного дефицита по современным критериям, рекомендованным ВОЗ как минимум, в связи с тем что доля потребляемой населением йодированной соли не достигает 90% [1]. Хотя следует отметить, что все обследованные в выборке 2008 г. женщины получали индивидуальную йодную профилактику в виде таблетированных препаратов йодида калия или минерально-поливитаминных комплексов с йодидом калия.

Носительство АТ-ТПО является известным фактором риска развития гипотиреоза и так называемой относительной гестационной гипотироксинемии [12]. Эта закономерность была показана в том числе и в наших предыдущих исследованиях, которые относятся к периоду обследования первой выборки женщин (1999—2003 гг.) [4]. Аналогичная закономерность сохранилась и в настоящее время (табл. 4, рис. 4): уровень ТТГ в I и II триместре беременности оказался статистически значимо выше у носительниц АТ-ТПО. Более высокий уровень ТТГ может отражать выраженную гиперстимуляцию ЩЖ и недостижение уровнем T_4 в крови необходимых для беременности показателей.

Еще одним очень важным вопросом, который хотелось бы рассмотреть на примере обследованных нами женщин, являются новые критерии диагностики гипотиреоза для беременных женщин и

возможные последствия их практического внедрения. В соответствии с последними рекомендациями Эндокринологического общества (США) [7], в составлении которых участвовали ведущие мировые эксперты в области патологии ЩЖ во время беременности, референсный диапазон для уровня ТТГ предлагается трактовать более узко (0,4—2,5 мЕд/л) по сравнению с использовавшимся ранее (0,4—4,0 мЕд/л). С одной стороны, для таких рекомендаций есть хорошее теоретическое обоснование. В ряде исследований было показано, что у значительной части носительниц АТ-ТПО с так называемым высококонормальным уровнем ТТГ уровень T_4 был существенно ниже, чем в контрольной группе, а у части таких женщин на протяжении беременности манифестировал явный гипотиреоз. По данным D. Glinoe и соавт. [12], уровень св. T_4 у носительниц АТ-ТПО с высококонормальным ТТГ в среднем оказался на 30% ниже, чем в контрольной группе. С другой стороны, прямые проспективные исследования, которые бы выявили связь высококонормального уровня ТТГ во время беременности с неблагоприятными последствиями (акушерские осложнения, нарушение развития плода), пока отсутствуют. В связи с этим уровень доказательности рекомендации о новых нормативах показателя ТТГ для беременных обозначен как недостаточный [7]. Тем не менее обсуждаемые рекомендации получили широкий резонанс и в целом были позитивно приняты большинством специалистов.

При всей, казалось бы, очевидной прогрессивности этих рекомендаций они будут иметь серьезные клинические и экономические последствия, связанные с неизбежным увеличением распростра-

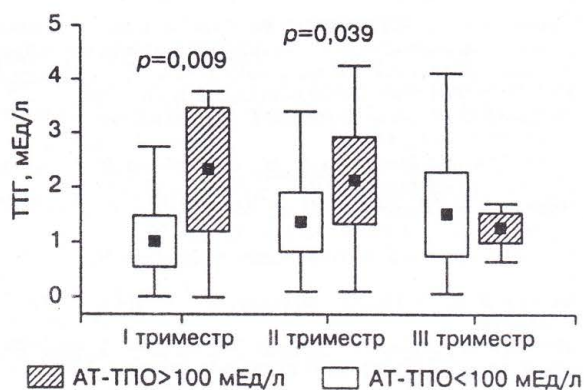


Рис. 4. Уровень ТТГ (Ме [25; 75]) у беременных женщин в зависимости от носительства АТ-ТПО.

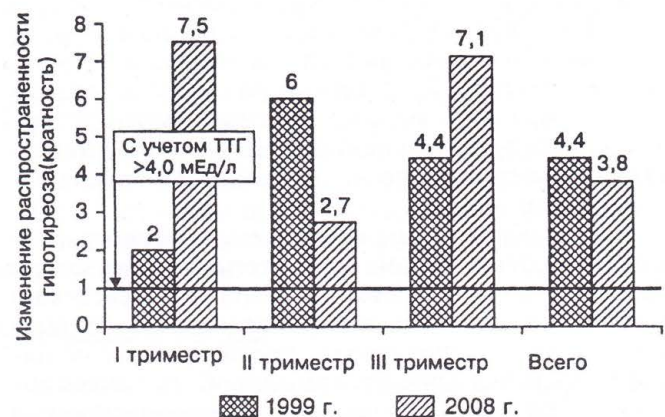


Рис. 5. "Изменение" распространенности (кратность) гипотиреоза среди беременных женщин в случае смены критерия его диагностики (ТТГ 4,0 мЕд/л → ТТГ 2,5 мЕд/л) по данным обследования в 1999 и 2008 гг.

Таблица 5

"Изменение" распространенности (кратность) гипотиреоза (Д*) среди беременных при изменении критерия его диагностики (ТТГ 4,0 мЕд/л → ТТГ 2,5 мЕд/л)

Триместр	1999						2008					
	всего (n = 215)		Д*	АТ-ТПО > 100 (n = 29)		Д*	Всего (n = 326)		Д*	АТ-ТПО > 100 (n = 33)		Д*
	> 4,0 мЕд/л	> 2,5 мЕд/л		> 4,0 мЕд/л	> 2,5 мЕд/л		> 4,0 мЕд/л	> 2,5 мЕд/л		> 4,0 мЕд/л	> 2,5 мЕд/л	
I	3,2%	6,4%	2,0	14,2%	26,6%	2,0	1,6%	12%	7,5	0	50%	—
II	2,0%	11,9%	6,0	11,8%	41,2%	3,5	6,0%	16%	2,7	20%	33,3%	1,67
III	0/51	3,9%	4,4	0	40%	—	1,9%	13,5%	7,1	0	0	—
Всего...	1,9%	8,4%	4,4	10,3%	37,9%	3,7	3,7%	14,1%	3,8	9%	33,3%	3,7

Примечание. Д* — "изменение" распространенности (кратность) гипотиреоза в случае изменения критериев его диагностики.

ненности гипотиреоза, требующего заместительной терапии и соответствующего мониторинга. Так, по данным V. Fatourechí и соавт. [10], изменение верхнего референсного предела для ТТГ с 5,0 до 3,0 мЕд/л приводит к увеличению распространенности повышения уровня ТТГ в клинической практике, т. е. по сути гипотиреоза, более чем в 4 раза (!): с 4,6 до 20%. Проблема изменения референсного диапазона для уровня ТТГ в общей популяции нами подробно обсуждалась в прошлых публикациях [5, 6], при этом указывалось, что вопрос об этом диапазоне для беременных женщин стоит особняком.

При анализе обеих групп обследованных нами беременных (см. табл. 4; рис. 5), оказалось, что при использовании в качестве "точки разделения" нормы и гипофункции ЩЖ уровень ТТГ 2,5 мЕд/л вместо 4,0 мЕд/л, распространенность гипотиреоза среди беременных женщин в целом возрастет в 3,8—4,4 раза. При анализе этой динамики по отдельным триместрам распространенность гипотиреоза возрастает в 2—7 раз, достигая в некоторых группах 8—14%. Таким образом, по последним рекомендациям, заместительная терапия может понадобиться практически каждой 10-й женщине. Маловероятно, что полученные результаты явились следствием систематической ошибки, например, лабораторного артефакта, поскольку все перерасчеты с учетом уровня ТТГ 4,0 мЕд/л (см. табл. 3, 5), а также распространенности носительства АТ-ТПО (см. табл. 1), дают результаты, аналогичные данным зарубежных исследований. Если проанализировать табл. 5, закономерно оказывается, что разница в распространенности гипотиреоза, возникающая за счет изменения критериев его диагностики, может расти по мере увеличения сроков беременности.

Таким образом, мы оказываемся перед проблемой соблюдения весьма авторитетных клинических рекомендаций, следование которым неизбежно приведет к многократному увеличению распространенности гипотиреоза, противоречащему нашим привычным представлениям об его эпидемиологии. Совершенно очевидны экономические последствия такого изменения референсного диапазона для уровня ТТГ. Даже если не принимать их в расчет, возникает несколько практических вопросов. Во-первых, возведение высоконормального

уровня ТТГ (> 2,5 мЕд/л) в ранг патологии приводит нас к положительному ответу на вопрос о целесообразности скрининговой оценки функции ЩЖ у всех беременных женщин, поскольку такие лабораторные изменения не могут иметь никаких клинических проявлений. Во-вторых, если распространенность "гипотиреоза", требующего коррекции, среди беременных женщин превысит 10%, возникает вопрос, каким образом на уровне практического здравоохранения будет решаться проблема мониторинга такого большого числа пациенток. Все эти вопросы должны стать предметом дальнейших исследований.

Выводы

1. Распространенность гипотиреоза и носительства АТ-ТПО среди беременных женщин за последние 10 лет существенно не изменилась, несмотря на наиболее вероятное увеличение уровня потребления йода в общей популяции в регионе их проживания (Москва).

2. Носительство АТ-ТПО сопровождается повышенным риском гестационной гипотироксинемии.

3. Изменение критериев диагностики гипотиреоза во время беременности (снижение верхнего референсного предела для ТТГ с 4,0 до 2,5 мЕд/л) приведет к многократному (в 2—6 раз) увеличению распространенности гипотиреоза среди беременных женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: политика в области профилактики и тенденции в эпидемиологической ситуации (1950—2002 гг.). — М., 2003 (http://www.webiodine.com/manuals_rus.html).
2. Духарева О. В., Анцифоров М. Б. // Педиатрия. — 2007. — Т. 84, № 3. — С. 44—47.
3. Назаров А. Н., Майорова Н. М., Свириденко Н. Ю. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 4. — С. 11—13.
4. Фадеев В. В., Лесникова С. В., Мельниченко Г. А. // Пробл. эндокринологии. — 2003. — № 5. — С. 23—29.
5. Фадеев В. В. // Клин. тиреоидол. — 2004. — № 3. — С. 5—9.
6. Фадеев В. В. // Пробл. эндокринологии. — 2008. — № 1. — С. 46—50.
7. Abalovich M., Amino N., Barbour L. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, N 8. — Suppl. — P. 1—47.
8. Camargo R. Y., Tomimori E. K., Neves S. C. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2008. — Vol. 159. — P. 293—299.
9. Fadееv V., Lesnikova S., Melnichenko G. // Gynecol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 17. — P. 413—418.

10. Fatourechi V., Klee G. G., Grebe S. K. et al. // J. A. M. A. — 2003. — Vol. 290. — P. 3195–3196.
 11. Glinoe D., Soto M. F., Bourdoux P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73. — P. 421–427.

12. Glinoe D., Riahi M., Gruen J. P., Kinthaert J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79. — P. 197–204.
 13. Pop V. J., Kuipers J. L., van Baar A. L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50. — P. 149–155.

Поступила 09.02.09

© Н. В. БОЛОТОВА, Н. Ю. РАЙГОРОДСКАЯ, 2009

УДК 616.69-007.213-055.17

Н. В. Болотова¹, Н. Ю. Райгородская²**ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ МАЛЬЧИКОВ**

¹Кафедра пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии (зав. — доктор мед. наук, проф. Н. В. Болотова); ²НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет Росздрава (ректор — член-корр. РАМН П. В. Глыбочко)

В данной статье представлены результаты обследования 59 мальчиков 14–16 лет с задержкой полового развития (ЗПР). По совокупности клинических особенностей все дети разделены на 3 группы: 1-я группа — 20 мальчиков с задержкой роста и полового развития; 2-я группа — 14 мальчиков с ЗПР на фоне крипторхизма в анамнезе; 3-я группа — 25 мальчиков, имеющих ЗПР на фоне ожирения. Обследование включало оценку физического развития и пубертата, исследование половых гормонов в сыворотке крови, проведение стимуляционного теста с диферелином. В 1-й группе установлена конституциональная форма ЗПР у 90% мальчиков, во 2-й группе — гипогонадотропный гипогонадизм у 42,8% детей, в 3-й группе констатируется нарушение полового развития, имеющее этиологическую связь с избыточной массой тела. Выявлены корреляционные взаимосвязи клинических и гормональных показателей, характеризующие причину ЗПР.

Ключевые слова: пубертат, мальчики, задержка полового развития, гонадотропины, тестостерон.

N. V. Bolotova¹, N. Yu. Raigorodskaya²**DELAYED SEXUAL DEVELOPMENT IN BOYS**

¹Department of Propedeutics of Children's Diseases, Children's Endocrinology, and Diabetology, ²Research Institute of Theoretical and Clinical Urology, Saratov State Medical University, Federal Agency of Public Health and Social Development (Roszdrav)

This paper presents results of examination of 59 boys aged from 14 to 16 years with delayed sexual development (DSP). All children were allocated to 3 groups depending on specific clinical features of the disorder. Group 1 comprised boys (n = 20) with retardation of growth and sexual development, group 2 (n = 14) boys with DSP and cryptorchidism, group 3 (n = 25) boys with DSP and obesity. The examination included evaluation of the patients' physical and pubertal development, measurement of serum sex hormones, and difereline stimulation test. Constitutional form of DSP was diagnosed in 90% of the boys in group 1. Hypogonadotropic hypogonadism occurred in 42.8% of the patients in group 2, and boys of group 3 suffered DSP etiologically associated with excessive body weight. It is concluded that correlation between clinical and hormonal characteristics of the examined boys reflects the cause behind DSP.

Key words: puberty, boys, delayed sexual development, gonadotropins, testosterone

Актуальность изучения полового развития подростков не вызывает сомнений, если рассматривать пубертат как основное звено становления репродуктивной системы. Задержка полового развития (ЗПР) определяется как отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхнего возрастного предела нормального пубертата. Патологическими считаются также те ситуации, когда при своевременном старте пубертата отсутствует его прогрессирование и более 5 лет проходит от появления первых признаков полового созревания до полного развития гонад [7]. Средний срок начала пубертата у мальчиков в странах Западной Европы составляет 12 лет [5, 6]. Верхний возрастной предел составляет 14 годам.

Несомненно, ЗПР отражает нарушение физиологического становления репродуктивной функ-

ции и, кроме того, является неблагоприятным фактором для конечного роста [4], формирования правильных пропорций тела, минеральной плотности костной ткани [9] и психологического становления личности подростка [8].

Необходимо дифференцировать гипогонадизм, причиной которого служат генные мутации, органическая патология мозга или недостаточность половых желез, и функциональную задержку полового развития, в основе которой лежит позднее созревание гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Верификация этиологической формы заболевания определяет клинический подход к лечению и репродуктивный прогноз для пациента.

Цель исследования — изучить клинко-гормональные взаимосвязи при задержке полового развития у мальчиков.

Материалы и методы

В открытое одномоментное нерандомизированное исследование были включены 59 мальчиков в возрасте 14–16 лет, обратившихся в детский эндокринологический стационар по поводу ЗПР. Особенности фенотипического статуса мальчиков позволили выделить 3 группы пациентов: 1-ю груп-

Сведения об авторах**Для контактов:**

Болотова Нина Викторовна

Адрес: 410012, Саратов, Большая Казачья, 112

Телефон: 8(8452)52-52-27

e-mail: kafedranv@mail.ru

Райгородская Надежда Юрьевна, канд. мед. наук, асс. кафедры, науч. сотр. НИИ фонд. и клинич. уронефрологии СГМУ.

пу составили 20 мальчиков, имеющих ЗПР в сочетании с задержкой роста; 2-ю группу — 14 пациентов, у которых ЗПР наблюдалась на фоне крипторхизма в анамнезе: одностороннего — у 6 детей, двустороннего — у 8 детей; все мальчики имели паховую ретенцию яичка и были прооперированы в установленные сроки с удовлетворительным результатом хирургического лечения. 3-ю группу составили 25 мальчиков, имеющих ЗПР на фоне ожирения. Из исследования были исключены мальчики, имеющие соматотропную недостаточность или соматогенные причины задержки роста и полового развития.

Обследование проводилось по единому алгоритму и включало анализ анамнестических данных, антропометрию (измерение роста, массы тела, роста сидя, длины ноги, размаха рук), на основании которых проводилась оценка физического развития и пропорциональности телосложения с определением типа пропорции тела [3]. Для оценки избытка или дефицита массы тела рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), определяли SDS ИМТ, соответствующее возрасту и полу. Оценку полового развития проводили на основании визуального осмотра и орхиометрии с помощью шкалы Таннера. Гормональное исследование включало определение в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, тестостерона, эстрадиола методом иммуноферментного анализа; проведение стимуляционной пробы с диферелином 0,1 мг. Для исключения соматотропной недостаточности мальчикам 1-й группы проводили клофелиновую пробу при наличии соответствующих показаний. Инструментальное обследование включало определение костного возраста по рентгенограмме кистей рук, эхографию, доплерометрию гонад с использованием аппарата Medison SA 9900 (Южная Корея) и линейного датчика Prime 5—12 МГц.

Статистический анализ данных проведен с помощью пакета программ XLStatistics, Version 4. Количественные показатели представляли в виде $M \pm SD$ (M — выборочное среднее, SD — выборочное стандартное отклонение) и медианы (Me) — для количественных признаков, распределение которых отличалось от нормального. Метод ранговой корреляции Спирмена применяли для изучения взаимосвязи между количественными показателями. Сравнение двух количественных показателей в разных группах осуществляли с использованием критерия Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Все мальчики обратились в стационар в связи с отсутствием вторичных половых признаков. Помимо ЗПР, все пациенты 1-й группы жаловались на задержку роста. На головную боль жаловались 45% мальчиков, на периодические обморочные состояния, сопровождающиеся нестабильными показателями артериального давления (АД) — 15% детей. Во 2-й группе предъявляли жалобы на задержку роста 21,4% пациентов, на высокорослость — 14,3%, на головную боль — 28%, на избыток массы тела — 28%. Наиболее частыми жалобами пациен-

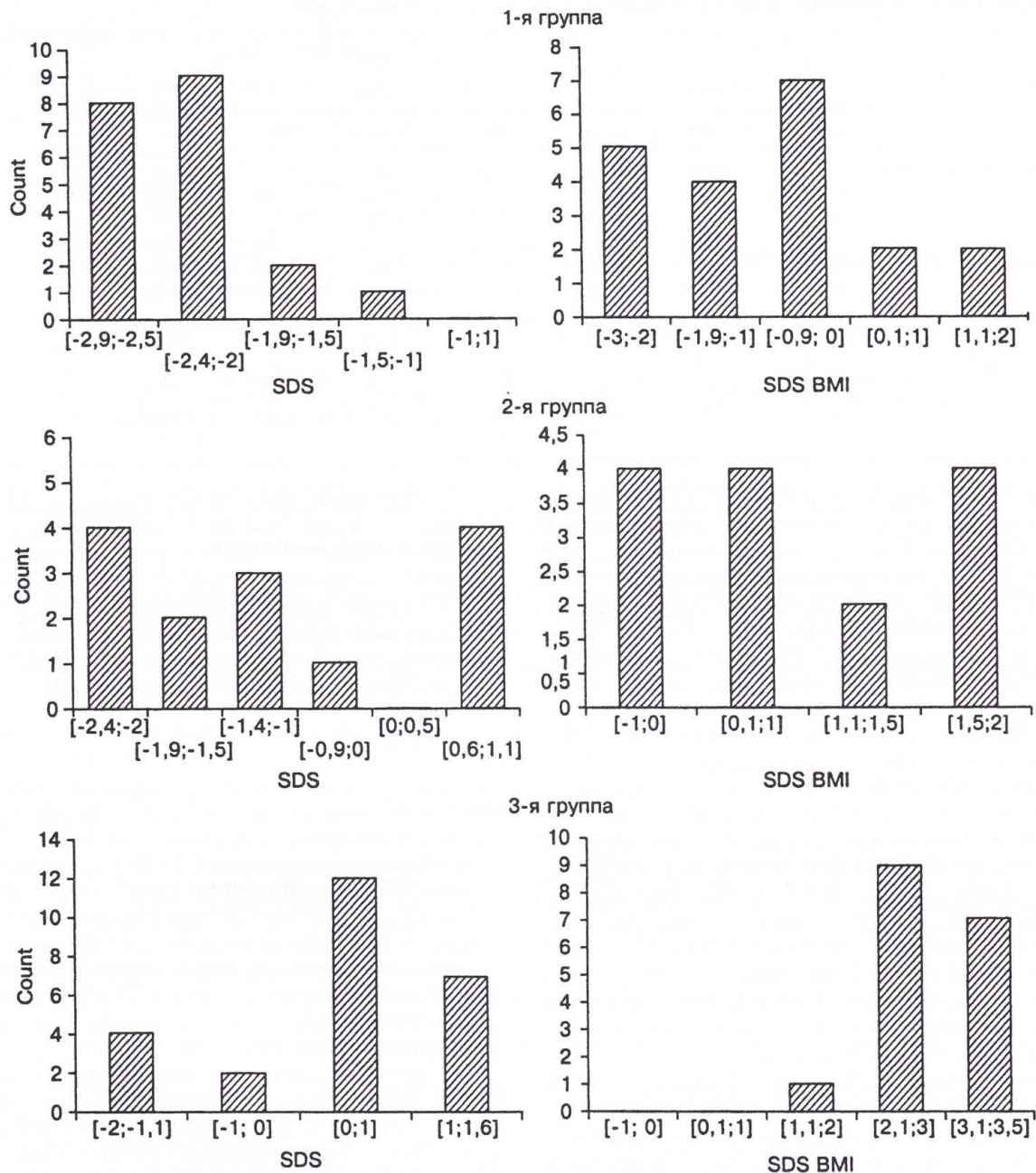
тов 3-й группы были: избыточная масса тела — у 100% детей, головная боль — у 76% и повышение АД — у 48%.

При оценке физического развития все дети 1-й группы имели показатели роста ниже средних значений: у 85% мальчиков установлена задержка роста на основании значений SDS менее -2 (см. рисунок), у остальных 15% пациентов SDS роста соответствовало диапазону от -1,4 до -2. Медиана SDS роста в 1-й группе детей составила -2,36. Наряду с задержкой роста отмечалось отставание костного возраста в среднем на $2,8 \pm 0,7$ года. Дефицит массы тела выявлен у 25% детей (см. рисунок). Все мальчики имели мезоморфный тип телосложения.

Во 2-й группе задержка роста установлена у 28% мальчиков, средние показатели физического развития имели 72% детей. Медиана SDS роста в данной группе детей составила -0,36, однако так же, как и в 1-й группе, отмечалось отставание костного возраста в среднем на $2,1 \pm 0,6$ года. Избыток массы тела, установленный на основании значений SDS ИМТ более 1,5, имели 4 (28,6%) ребенка (см. рисунок). Долихоморфный тип пропорций тела установлен у 5 (35,7%) детей, брахиморфный — у 2 (14,3%), мезоморфный — у 7 (50%).

В 3-й группе подавляющее большинство мальчиков (84%) имели средние показатели физического развития. Отставание в росте отмечалось лишь у 16% детей (см. рисунок), отставание костного возраста от паспортного было не более чем на 1 год. Ожирение установлено у всех детей на основании показателей ИМТ, превышающих верхний предел нормальных значений для данного пола и возраста ($SDS\ ИМТ > 2$). В данной группе преобладал брахиморфный тип пропорций тела (64%), мезоморфное телосложение имели 36% мальчиков.

На основании клинического, эхографического и гормонального исследований мы провели функциональную оценку половой системы мальчиков. В 1-й группе вторичные половые признаки отсутствовали у всех пациентов, объем тестикул был менее 4 мл у 16 (80%) мальчиков и более 4 мл — у 4 (20%). Средний объем гонад по данным орхиометрии составил $4,2 \pm 1,1$ мл, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) — $2,1 \pm 0,8$ мл. Во всех случаях гонады имели среднюю эхоплотность, однородную эхографическую структуру, однако показатели магистрального и тканевого кровотока (PSV — линейная скорость кровотока, V_m — средняя скорость кровотока, PI — пульсационный индекс) были существенно ниже физиологических значений для данного возраста. При проведении гормонального исследования в данной группе детей низкие показатели ЛГ, ФСГ и тестостерона ($1,1 \pm 0,24$, $1,3 \pm 0,6$ мЕд/л и $2,5 \pm 1,2$ нмоль/л соответственно) зафиксированы у 11 (55%) мальчиков, у остальных детей уровень половых гормонов соответствовал началу пубертата — 2-й стадии по Таннеру: базальные ЛГ — $1,81 \pm 0,76$ мЕд/л, ФСГ — $2,98 \pm 1,1$ мЕд/л при уровне тестостерона $6,7 \pm 0,7$ нмоль/л. При проведении стимуляционной пробы с аналогом ГН-РГ диферелином отрицательный ответ получен у двоих детей (ЛГ — 7,9 и 8,5 мЕд/л соответственно), что позволило установить парциальный



Распределение показателей SDS роста и SDS ИМТ у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп.

вариант гипогонадотропного гипогонадизма. У 18 (90%) мальчиков уровень сывороточного ЛГ в ответ на введение диферелина был более 10 мЕд/л.

При оценке вторичных половых признаков детей 2-й группы средний объем гонад пациентов, перенесших орхиопексию, по данным орхиометрии составил в среднем $4,4 \pm 1,54$ мл; объем тестикулярной ткани по данным УЗИ — $1,6 \pm 0,35$ мл, однако достоверно не отличался от соответствующего среднего объема гонад пациентов 1-й группы ($p_1 = 0,053$). Тестикулярный кровоток по показателям PSV, Vm, PI был значительно снижен у всех пациентов данной группы, у 3 мальчиков не определялся. Гормональное исследование выявило низкие базальные значения гонадотропинов (ЛГ $0,85 \pm 0,35$ мЕд/л, ФСГ $1,05 \pm 0,5$ мЕд/л) и тестос-

терона ($1,9 \pm 0,45$ нмоль/л). Ответ ЛГ на введение аналога ГН-РГ был положительным у 8 пациентов, отрицательным (ниже 10 мЕд/л) — у 6, из них у 2 мальчиков уровень стимулированного ЛГ оказался ниже 7 мЕд/л, что позволило констатировать полную форму гипогонадотропного гипогонадизма. У 4 детей уровень стимулированного ЛГ оказался в интервале от 7,1 до 9,5 мЕд/л, на основании чего установлена парциальная форма гипогонадотропного гипогонадизма.

В 3-й группе детей объем гонад колебался от 2,5 до 5 мл, в среднем по данным орхиометрии составил $4,85 \pm 1,4$ мл, по данным УЗИ — $1,35 \pm 0,5$ мл ($p_1 = 0,01$; $p_2 > 0,05$). Кровоток гонад отсутствовал у 40% мальчиков этой группы, у остальных 60% показатели магистрального и тканевого кровотока го-

Корреляционный анализ показателей физического развития и пубертата у мальчиков с ЗПР

Параметр	r — коэффициент корреляции Спирмена								
	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	рост	SDS роста	ИМТ	рост	SDS роста	ИМТ	рост	SDS роста	ИМТ
Объем гонад (орхиометрия)	0,5	0,43	0,44	-0,36	-0,03	0,4	-0,16	0,16	-0,25
<i>p</i>	< 0,05	< 0,05	0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
Объем гонад (эхография)	0,79	0,85	0,74	-0,3	-0,23	0,21	-0,17	-0,46	-0,28
<i>p</i>	< 0,001	0,0002	0,02	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
ЛГ базальный	0,33	0,34	0,34	0,01	0,04	-0,11	-0,2	0,29	0,8
<i>p</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,5	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	0,02
ФСГ базальный	0,3	0,27	0,07	0,05	-0,07	-0,2	-0,54	0,6	-0,47
<i>p</i>	0,15	> 0,05	> 0,5	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,5	> 0,05
ЛГ стимулированный	0,44	0,76	0,54	-0,2	-0,12	0,16	0,18	0,09	0,86
<i>p</i>	< 0,01	0,0002	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,5	> 0,05	> 0,5	0,001
Тестостерон	0,85	0,56	0,37	-0,5	-0,35	-0,12	0,36	-0,3	-0,57
<i>p</i>	< 0,01	0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	0,007

над были существенно снижены. У 11 пациентов установлено адrenaрхе, соответствующее стадии Р 2—3 по Таннеру. Гинекомастия обнаружена у 8 (32%) детей. Средний уровень гонадотропинов составил ЛГ $1,84 \pm 0,4$ мЕд/л, ФСГ $2,3 \pm 0,7$ мЕд/л. У всех детей отмечен положительный ответ ЛГ на экзогенную стимуляцию ЛГ-РГ — $16,4 \pm 5,1$ мЕд/л. Показатели тестостерона сыворотки крови соответствовали допубертатным значениям: $1,9 \pm 0,4$ нмоль/л. Обращало на себя внимание, что у 68% детей 3-й группы отмечался избыточный уровень эстрадиола — $52,2 \pm 14,6$ пг/мл.

Проведен корреляционный анализ, позволяющий выявить взаимосвязь между клиническими особенностями пациентов с ЗПР и параметрами, характеризующими начало пубертата: объемом гонад, уровнем ЛГ, тестостерона (см. таблицу).

В 1-й группе детей обнаружены статистически значимые положительные корреляции между показателями роста, SDS роста мальчиков и объемом гонад (см. таблицу); наиболее сильные корреляционные взаимосвязи установлены между SDS роста и эхографическим объемом гонад ($r = 0,85$, $p = 0,0002$). Выявлены средней силы положительные корреляции SDS роста с уровнем сывороточного тестостерона ($r = 0,56$, $p = 0,001$) и уровнем ЛГ на фоне стимуляционной пробы с диферелином ($r = 0,76$, $p = 0,0002$). Корреляции SDS роста с базальными значениями ЛГ и ФСГ оказались статистически недостоверны ($r = 0,34$, $p > 0,05$ и $r = 0,27$, $p > 0,05$ соответственно). Описанное в данной группе взаимодействие клинко-гормональных показателей закономерно для физиологических пубертатных изменений.

При проведении корреляционного анализа во 2-й группе детей никакой взаимосвязи параметров физического развития с клиническими и гормональными показателями полового созревания не обнаружено, что подтвердило отсутствие физиологической пубертатной перестройки эндокринной системы [2].

В 3-й группе мальчиков статистически значимых взаимосвязей между показателями роста и пубертата также не установлено. Однако обращало на себя внимание наличие значительных положитель-

ных корреляций между ИМТ и уровнем ЛГ, как базальным ($r = 0,8$, $p = 0,02$), так и стимулированным ($r = 0,86$, $p = 0,001$), при этом установлена отрицательная средней силы корреляционная связь ИМТ с уровнем тестостерона ($r = -0,57$, $p = 0,007$). Полученные данные отражают безусловное влияние избыточной массы тела на функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы [1].

Выводы

Анализ клинического материала, полученный при обследовании подростков 3 групп, позволил выделить следующие варианты ЗПР:

1. Конституциональная ЗПР установлена у подавляющего большинства (95%) мальчиков с задержкой роста на основании совокупности клинических и гормональных данных: задержка роста и костного возраста, наличие пубертатного выброса ЛГ в ответ на введение аналога ЛГ-РГ, положительная корреляционная связь между показателями физического развития и пубертата.

2. Гипогонадотропный гипогонадизм выявлен у 42,8% мальчиков, имеющих паховую ретенцию яичка в анамнезе. Для подтверждения врожденных форм гипогонадотропного гипогонадизма пациенты данной группы нуждаются в проведении генетического обследования.

3. Установлена взаимосвязь избыточной массы тела с нарушением эндокринной регуляции пубертата у мальчиков с ожирением на основании следующих клинко-гормональных особенностей: адrenaрхе, гинекомастии, наличия положительной корреляции ИМТ с уровнем сывороточного ЛГ и отрицательной корреляции ИМТ с уровнем тестостерона, высокого уровня эстрадиола.

ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Чеботникова Т. В. и др. // Ожирение и метаболизм. — 2006. — № 3. — С. 14—20.
- Семичева Т. В., Баканова Т. Д. // Пробл. эндокринол. — 2004. — № 3. — С. 21—23.
- Формирование пропорций тела у детей разных соматических типов / Прокопьев Н. Я., Орлов С. А., Койносов П. Г. и др. — М., 1999.
- Crowne E. C., Shalet S. M. // Arch. Dis. Child. — 1990. — Vol. 65. — P. 1109—1112.

5. De Muinck Keizer-Schrama S. M., Mul D. // Hum. Reprod. Update. — 2001. — Vol. 7. — P. 287–291.
6. Herman-Giddens M. E., Wang L., Koch G. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2001. — Vol. 155. — P. 1022–1028.
7. Jesus Pozo, Jesus Argente // Horm. Res. — 2003. — Vol. 60, N 3. — Suppl. 3. — P. 35–48.
8. Mazur T., Clopper R. R. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1991. — Vol. 20. — P. 211–230.
9. Moreira-Andres M. N., Canizo F. G. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 139. — P. 271–275.

Поступила 21.01.09

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616-056.257+616.12-008.331.1+616.153.4+616.153.915]-008.6-07

**Е. Б. Кравец¹, Е. А. Степовая², Т. Ю. Кошечев¹, Н. Б. Матюшева¹, А. А. Буланова¹,
О. В. Мухачева², Е. А. Ананина¹**

МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

¹Кафедра эндокринологии и диабетологии (зав. — доктор мед. наук, проф. Кравец Е. Б.), ²кафедра биохимии и молекулярной биологии ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Томск

В статье обсуждаются результаты исследования структурно-функционального статуса мембран эритроцитов у пациентов с метаболическим синдромом. Показано, что, кроме известных атерогенных сдвигов в липидном спектре сыворотки крови, в патологический процесс вовлекается и такая высокоспециализированная клетка как эритроцит. Имела место выраженная дезорганизация липидной фазы мембран эритроцитов: обнаружено увеличение относительного содержания холестериновой фракции при снижении уровня общих фосфолипидов. Фракционный состав липидов мембран эритроцитов свидетельствовал о снижении содержания фосфолипидов, сфингомиелина, фосфатидилхолина при повышенном содержании холестерина, лизофосфатидилхолина, фосфатидилсерина и фосфатидилэтанолamina. Нарушение углеводного обмена в рамках метаболического синдрома усугубляет выявленные нарушения.

Ключевые слова: метаболический синдром, липидный обмен, липидный статус мембраны эритроцита, нарушение углеводного обмена.

E.B. Kravets¹, E.A. Stepovaya², T.Yu. Koshchevets¹, N.B. Matyusheva¹, A.A. Bulanov¹, O.V. Mukhacheva², E.A. Ananina¹

ERYTHROCYTE MEMBRANES IN METABOLIC SYNDROME

¹Department of Endocrinology and Diabetology, ²Department of Biochemistry and Molecular Biology, Siberian State Medical University, Federal Agency of Public Health and Social Development (Roszdrav), Tomsk

The authors discuss results of investigations into the structure and functional status of erythrocyte membranes in patients with metabolic syndrome. It is shown that the pathological process involves not only well known changes in serum lipid metabolism but also highly specialized cells, such as erythrocytes. Specifically, erythrocytes undergo marked disorganization of membranous lipid phase in conjunction with a relative increase of cholesterol fraction and a decrease in phospholipids levels. Analysis of fractional lipid composition in erythrocyte membranes reveals reduced content of phospholipids, sphingomyelin, and phosphatidylcholine coupled to increased content of cholesterol, lysophosphatidylcholine, phosphatidylserine, and phosphatidylethanolamine. It is concluded that disturbances of carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome aggravate manifestations of the underlying disease.

Key words: metabolic syndrome, lipid metabolism, lipid status, erythrocyte membranes, disturbed carbohydrate metabolism

Метаболический синдром (МС) является типичным представителем "болезней цивилизации". Медико-социальная значимость МС обусловлена высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ранней инвалидизацией и преждевременной смертностью [1–3, 8, 9]. Эксперты ВОЗ оценили ситуацию по распространенности МС как новую пандемию XXI века [12]. По прогнозам ВОЗ, в ближайшие 20 лет ожидается увеличение числа пациентов с ожирением в популяции с 30 до 50% [10–12]. Сочетание абдоминального (висцерального) типа ожирения с нарушени-

ем углеводного и липидного обмена, артериальной гипертонией, апноэ во время сна составляет совокупность метаболических нарушений, объединенных термином "метаболический синдром". Многочисленные эпидемиологические исследования, изучающие распространенность МС, свидетельствуют о наличии как модифицируемых, так и немодифицируемых факторов, приводящих к его развитию. К немодифицируемым факторам относятся возраст, генетическая предрасположенность, постменопаузальный статус. К модифицируемым факторам следует отнести избыточное питание, гиподинамию, социальный статус, курение, прием алкоголя, артериальную гипертонию, дислипидемию. Все перечисленные факторы способствуют развитию ожирения и в сочетании увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Считается, что основным патогенетическим звеном всех компонентов МС является инсулинорезистентность [4, 10]. Распределение жировой ткани подвержено генетическому контролю, а ее локализация влияет на формирование инсулинорезистентности.

Сведения об авторах

Для контактов:

Кошечев Татьяна Юрьевна, аспирант кафедры.

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2

Телефон: 8-382-2-26-99-82

E-mail: offis@ssmu.net.ru

Степовая Елена Алексеевна, доктор мед. наук, профессор.

Матюшева Наталья Борисовна, аспирант кафедры.

Буланова Анна Алексеевна, аспирант кафедры.

Мухачева Ольга Владимировна, аспирант кафедры.

Ананина Елена Александровна, аспирант кафедры.

Имеются данные, что при МС развиваются нарушения метаболизма липидов не только на уровне плазмы крови, но и на уровне мембран клеток. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку [5, 6]. Классической моделью для изучения свойств мембран служит мембрана эритроцитов. Липидный бислой, являющийся основной структурной единицей биологической мембраны, регулирует подвижность и активность внутримембранных белков. Физико-химические свойства мембраны влияют на функционирование ферментов, а также рецепторного аппарата. В связи с вышеизложенным представляется целесообразным изучение липидного спектра мембран эритроцитов у пациентов с МС.

Цель исследования — изучить особенности липидного состава мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с МС.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе специализированного (эндокринологического) дневного стационара городской больницы № 3 Томска эндокринологической клиники СибГМУ. Под наблюдением находилось 44 пациента в возрасте от 35 до 65 лет с МС (20 мужчин и 24 женщины). Верификация диагноза основывалась на критериях диагностики МС, принятых Международной федерацией диабета в 2005 г. Критерием включения являлось наличие МС; критериями исключения — острые нарушения мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последнего года, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (АД > 200/110 мм рт. ст.), хронические заболевания печени, почек. В качестве контрольной группы обследованы 20 практически здоровых пациентов аналогичного возраста с нормальной массой тела, отсутствием наследственной предрасположенности к ожирению, сахарному диабету, артериальной гипертензии, без хронических очагов инфекции, с нормальной толерантностью к глюкозе. Показатели обмена липидов в контрольной группе были в пределах референсных величин. При обследовании в стационаре использовались общеклинические методы и антропометрическое исследование: определение массы тела, роста с расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ). Анализировался уровень гликемии натощак и через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы (в цельной капиллярной крови глюкозооксидазным методом, анализатор КФК-3), измерялось АД. Изучение липидного спектра сыворотки крови включало определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) и проводилось с помощью реактивов фирмы "Olvesscs diagnostikum" и "Herbos" на полуавтоматическом анализаторе "Metrola-2300". Липидный экстракт мембран эритроцитов получали по методу J. Folch и соавт. [10]. Содержание общих липидов в мембранах

эритроцитов определяли на основе сульфо-фосфовинилиновой реакции. Содержание общих липидов устанавливали по стандартному раствору триолеина (200, 400, 800 мг%) и рассчитывали по калибровочной кривой. Результаты выражали в мг/мл. Спектр липидов мембран эритроцитов (общие фосфолипиды — ОФЛ, ХС, ТГ, эфиры холестерина) оценивали методом тонкослойной хроматографии на пластинках "Silufol UV 254" (Чехия). Определение содержания фракций фосфолипидов (ФЛ) в мембранах эритроцитов (лизофосфатидилхолин — ЛФХ, фосфатидилинозит — ФИ, сфингомиелин — СФМ, фосфатидилхолин — ФХ, фосфатидилсерин — ФС, фосфатидилэтанолламин — ФЭА) осуществляли в системе хлороформ:метанол:вода на пластинках "Silufol UV 254" (Чехия). Качественную оценку хроматограмм проводили с помощью компьютерной программы. Конечные результаты выражали в относительных процентах. Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли натощак в сыворотке венозной крови радиоиммунологическим методом с набором реактивов "Рио-Инсп-125" (Беларусь). Для оценки степени инсулинорезистентности использовали показатель НОМА [инсулин натощак (мкед/мл · глюкоза натощак (ммоль/л))/22,5].

Результаты исследования были обработаны с использованием стандартного пакета программ "Statistica for Windows" (2002, версия 6.0) фирмы "Statsoft". Количественные показатели были проверены на нормальность с использованием критерия Шапиро—Уилка. Межгрупповые отличия оценивали непараметрическим критерием Манна—Уитни.

Результаты и их обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, страдали ожирением. Средняя масса тела составляла $109,34 \pm 16,83$ кг. У всех пациентов отмечался абдоминальный тип ожирения. Средняя окружность талии $115 \pm 1,86$ см, соотношение ОТ/ОБ у женщин — $1,09 \pm 0,5$; у мужчин — ОТ/ОБ — $1,16 \pm 0,24$; ИМТ — $35,84 \pm 1,71$ кг/м², что косвенно свидетельствовало о перераспределении жира. Средний уровень систолического АД составлял $160,3 \pm 3,1$ мм рт. ст., диастолического АД (офисного) — $89,6 \pm 3,1$ мм рт. ст. С учетом показателей углеводного обмена все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 29 пациентов без нарушений углеводного обмена (гликемия натощак (ГН) $5,29 \pm 0,12$ ммоль/л; через 2 ч после приема глюкозы $6,78 \pm 0,23$ ммоль/л), во 2-ю группу — 15 пациентов с нарушениями углеводного обмена. У 6 пациентов 2-й группы диагностировано нарушение ГН ($5,81 \pm 0,17$ ммоль/л, через 2 ч, после приема глюкозы — $7,09 \pm 0,43$ ммоль/л); у 9 пациентов впервые верифицировано нарушение толерантности к глюкозе (ГН $5,85 \pm 0,11$ ммоль/л, через 2 ч — $8,98 \pm 1,16$ ммоль/л). Все пациенты на момент обследования находились на диетотерапии, обучались в "Школе управления весом", получали курс лечебной гимнастики, 9 человек принимали гипотензивную терапию — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Характеристика по-

Таблица 1

Содержание липидов сыворотки у обследованных пациентов

Показатель, ммоль	Группа			p_1	p_2
	1-я	2-я	контроль		
ОХС	$6,52 \pm 0,47$	$6,73 \pm 0,31$	$4,64 \pm 0,23$	$< 0,024$	$> 0,053$
ТГ	$3,01 \pm 0,48$	$3,28 \pm 0,53$	$1,07 \pm 0,18$	$< 0,052$	$> 0,051$
ХС ЛПВП	$1,12 \pm 0,17$	$0,98 \pm 0,14$	$1,22 \pm 0,21$	$< 0,053$	$> 0,055$
ХС ЛПНП	$4,37 \pm 0,26$	$5,42 \pm 0,29$	$2,12 \pm 0,18$	$< 0,021$	$< 0,052$

Примечание. Достоверность различий: p_1 — между показателями 1-й группы и контрольной; p_2 — между показателями групп.

казателей обмена липидов в сыворотке крови у обследованных пациентов свидетельствовала о существенных изменениях атерогенного характера (повышение ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП) (табл. 1).

При исследовании базального уровня ИРИ обнаружена гиперинсулинемия: ИРИ у пациентов 1-й группы $26,17 \pm 1,45$ мкЕд/мл. Базальный уровень ИРИ у пациентов 2-й группы — $29,26 \pm 1,82$ мкЕд/мл. При индивидуальном анализе обращают на себя внимание более высокие значения ИРИ у пациентов с НТГ и ИМТ > 35 ; индекс НОМА — $6,7 \pm 0,75$ у пациентов 1-й группы и $8,03 \pm 0,92$ у лиц 2-й группы.

Состав липидов мембран эритроцитов у пациентов с МС существенно отличался от аналогичных показателей в группе контроля. Результаты исследования абсолютного содержания общих липидов и ФЛ в мембране эритроцитов пациентов 1-й и 2-й группы показали достоверное повышение уровня общих липидов в 1,5 раза ($p < 0,052$) по сравнению с группой контроля ($1,26 \pm 0,15$ и $0,81 \pm 0,022$ мг/мг белка соответственно) и снижение содержания ФЛ ($0,16 \pm 0,07$ и $0,26 \pm 0,03$) мг на 1 мг белка ($p < 0,053$). При сравнительной характеристике изучаемых параметров у пациентов 1-й и 2-й группы отмечались более выраженные изменения у обследованных во 2-й группе, но разница статистически не достоверна ($p > 0,051$). Результаты исследования фракционного состава общих липидов мембран эритроцитов свидетельствовали о снижении уровня ОФЛ как в 1-й группе — $20,7 \pm 1,74\%$, так и во 2-й — $18,7 \pm 1,92$ (контроль $43,2 \pm 0,58\%$). Содержание ХС в мембране эритроцитов достоверно повышалось до $50,5 \pm 2,14\%$ у пациентов с МС без нарушения углеводного обмена

на и до $58,1 \pm 1,08\%$ — у больных 2-й группы, где МС включал компонент нарушения углеводного обмена (контроль $33,51 \pm 0,53\%$). Концентрация эфиров холестерина имела тенденцию к повышению в обеих группах: (1-я группа — $21,5 \pm 1,29\%$; 2-я группа — $22,3 \pm 1,71\%$; контроль — $20,54 \pm 0,68\%$). Фракционный состав ФЛ мембран эритроцитов (в %) у обследуемых пациентов представлен в табл. 2.

Нами зарегистрировано перераспределение фракционного состава ФЛ мембран эритроцитов, изменения носили односторонний характер у пациентов обеих групп и характеризовались уменьшением содержания сфингомиелина (СМ) и ФХ, причем уменьшение этих фракций было наиболее выражено у лиц 2-й группы, и увеличением содержания ЛФХ и ФС.

Таким образом, полученные данные еще раз убедительно свидетельствуют, что эритроцит — высокоспециализированная клетка, которая вовлекается в патологический процесс и претерпевает серьезные изменения структуры и функции. В результате проведенного исследования доказано наличие выраженной дезорганизации липидной фазы мембран эритроцитов у лиц с МС. В мембране эритроцитов обнаружено увеличение относительного содержания холестериновой фракции при снижении уровня общих фосфолипидов, а также увеличение доли эфиров холестерина, ЛФХ, ФС, ФИ и ФЭА на фоне снижения содержания СМ и ФХ. Накопление холестерина в эритроцитарных мембранах может привести к увеличению вязкости бислоя, изменению рецепторного аппарата, нарушениям ионного транспорта [7]. Отчетливое повышение ФЭА во 2-й группе влияет на нарушение внутриэритроцитарного ионного гомеостаза, способствует снижению антиокислительной активности липидов мембран эритроцитов, что усугубляет дисбаланс свободнорадикального окисления. Кроме того, повышение уровня ФЭА и ФС приводит к существенному увеличению электростатических сил взаимодействия факторов свертывания крови с мембраной, что увеличивает вероятность тромбоза. Выявленные изменения липидного компонента мембран эритроцитов, по всей видимости, обусловлены многофакторным метаболическим воздействием на клетки красной крови и эритроцитарную мембрану в условиях инсулинорезистентности. Повышение ЛФХ чревато переходом липидного бислоя в монослой. Фракция ФХ — это основной фосфолипид, локализованный в наруж-

Таблица 2

Фракционный состав (в %) фосфолипидов мембран эритроцитов у обследуемых групп ($M \pm SD$)

Группа обследованных	Фракция фосфолипидов					
	ЛФХ	ФИ	СМ	ФХ	ФС	ФЭА
Контроль	$3,51 \pm 0,55$	$7,21 \pm 0,64$	$22,13 \pm 0,44$	$27,51 \pm 0,33$	$14,53 \pm 0,31$	$24,57 \pm 0,71$
	$p_1 < 0,054$	$p_1 < 0,051$	$p_1 < 0,052$	$p_1 < 0,051$	$p_1 < 0,052$	$p_1 > 0,056$
1-я	$11,21 \pm 1,24$	$9,04 \pm 0,84$	$14,17 \pm 1,23$	$21,24 \pm 1,34$	$20,32 \pm 1,78$	$24,73 \pm 1,34$
2-я	$12,06 \pm 1,17$	$11,25 \pm 1,14$	$11,31 \pm 0,74$	$15,13 \pm 1,71$	$25,06 \pm 0,53$	$25,9 \pm 1,27$
	$p_2 > 0,055$	$p_2 > 0,057$	$p_2 < 0,053$	$p_2 < 0,052$	$p_2 < 0,051$	$p_2 > 0,054$

Примечание. Достоверность различий: p_1 — с показателями группы контроля; p_2 — между показателями групп.

ном листке эритроцитарных мембран, снижение которого оказывает влияние на антиокислительную активность липидов мембран эритроцитов, что усиливает дисбаланс свободнорадикального окисления.

Выводы

1. При МС наблюдаются нарушения липидного обмена атерогенного характера (повышение ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП), что значительно повышает риск развития как макро-, так и микрососудистых осложнений.

2. Изменения липидного состава мембран эритроцитов имеют однонаправленный характер у обследуемых пациентов с МС и характеризуются повышением абсолютного содержания общих липидов и снижением содержания фосфолипидов.

3. Фракционный состав липидов мембран эритроцитов при МС свидетельствует о снижении содержания фосфолипидов, сфингомиелина, фосфатидилхолина и повышении уровня холестерина, лизофосфатидилхолина, фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола и фосфатидилэтаноламина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С. А. // Ожирение / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М., 2004. — С. 44—79.
2. Бутрова С. А., Дзгоева Ф. Х. // Ожирение и метаболизм. — 2004. — № 1. — С. 10—13.
3. Бутрова С. А. // Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: Пособие для врачей / Под ред. Р. Г. Оганова, М. Н. Мамедова. — М., 2007. — С. 16—22.
4. Демидова Т. Ю., Косых С. А. // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 6. — С. 334—338.
5. Зимин Ю. В. // Кардиология. — 1998. — № 6. — С. 71—81.
6. Медведева И. В., Дороднева Е. Ф. и др. // Изв. Челябинск. науч. центра. — 2001. — Вып. 3 (12). — С. 15—18.
7. Новицкий В. В., Рязанцева Н. В., Степная Е. А. Физиология и патология эритроцита. — Томск, 2004.
8. Оганов Р. Г. // Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: Пособие для врачей. — М., 2007. — С. 8—16.
9. Чазова И. Е., Мычка В. В. Метаболический синдром. — М., 2004.
10. Ferrannini E., Natali A., Capaldo B. et al. // Hypertension. — 1997. — Vol. 30. — P. 1144—1149.
11. Ford Earl S., Giles Woyne Y., Dietz William H. // J. A. M. A. — 2002. — Vol. 287. — P. 356—359.
12. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. // Diabet. Med. — 2003. — Vol. 20, N 9. — P. 693—702.

Поступила 28.02.08

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© З. Т. ФАЙЗИЕВА, 2009

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64].015.4

З. Т. Файзиева

ВЛИЯНИЕ ГЛИКОРАЗМУЛИНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ

Кафедра фармакологии и клинической фармации (зав. — доктор мед. наук, проф. Х. У. Алиев) Ташкентского фармацевтического института

Изучено влияние препарата гликоразмулин на углеводный и липидный обмен, а также на функциональное состояние печени животных в условиях аллоксанового диабета.

Установлено, что гликоразмулин дает выраженный гипогликемический эффект и положительно влияет на липидный обмен. Кроме того, препарат нормализует функциональное состояние печени.

Ключевые слова: гликоразмулин, липоевая кислота, аллоксановый диабет, гипогликемическая активность, липолитическая активность.

Z.T. Faizieva

EFFECT OF GLYCORAZMULIN ON BLOOD BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS IN ALLOXAN DIABETES

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Tashkent Pharmaceutical Institute

The objective of this study was to evaluate the influence of glycorazmulin on carbohydrate and lipid metabolism and on the function of liver in animals with alloxan-induced diabetes. It was shown that glycorazmulin produces a well-apparent decrease in blood glucose level and has beneficial effect on lipid metabolism. In addition, the preparation contributes to the normalization of liver function.

Key words: glycorazmulin, lipoic acid, alloxan-induced diabetes, hypoglycemic activity, lipolytic activity

Известно, что препараты родиолы улучшают умственную и физическую работоспособность, спо-

собствуют сохранению энергетического потенциала организма, повышают устойчивость к воздействию различных экстремальных факторов; задерживают истощение надпочечников при стрессе, предупреждают инволюцию вилочковой железы [1]. Мумие является мощным биологическим стимулятором. На основе родиолы и мумие сотрудниками Ташкентского фармацевтического института был разработан препарат гликоразмулин.

Для контактов:

Файзиева Зиёда Тураевна, канд. мед. наук, доц. кафедры.
Адрес: Узбекистан, 100015, Ташкент, Миράбадский р-н, ул. Айбека-45
Телефон: 8-371-256-06-54
FZT70@mail.ru

Влияние гликоразмулина на биохимические показатели крови при экспериментальном диабете

Показатель	Интактные животные	Аллоксан (контрольная группа)	Аллоксан + гликоразмулин 50 мг/кг	Аллоксан + гликоразмулин 100 мг/кг	Аллоксан + липоевая кислота 20 мг/кг
Общие липиды, г/л	9,6 ± 0,1	17,3 ± 0,4*	9,25 ± 0,3	9,1 ± 0,2	10,3 ± 0,15
Холестерин, ммоль/л	1,25 ± 0,2	8,6 ± 0,3*	4,6 ± 0,25	4,45 ± 0,1	3,7 ± 0,3
Триглицериды, ммоль/л	2,1 ± 0,3	3,2 ± 0,2*	1,8 ± 0,15	1,65 ± 0,2	1,5 ± 0,1
β-Липопротеины, г/л	2,3 ± 0,1	2,8 ± 0,1*	2,45 ± 0,2	2,3 ± 0,05	2,2 ± 0,3
Глюкоза в крови, ммоль/л	5,2 ± 0,2	16,4 ± 0,2*	7,2 ± 0,2	7,65 ± 0,2	9,85 ± 0,2
АлТ крови, ммоль/л	0,25 ± 0,03	1,85 ± 0,01*	0,6 ± 0,06	0,55 ± 0,04	0,8 ± 0,05
АСТ крови, ммоль/л	0,48 ± 0,05	2,2 ± 0,04*	0,85 ± 0,08	0,9 ± 0,03	1,1 ± 0,02
Масса тела, г	180 ± 12	188 ± 8,2*	168 ± 7,4	164 ± 6,2	171 ± 5,4

Примечание. * — $P < 0,05$ достоверность по отношению к интактным животным.

Результатами исследований доказано, что гликоразмулин оказывает выраженное гипогликемическое действие на различных экспериментальных моделях диабета [4]. При применении основных пероральных гипогликемических средств отмечаются нарушение функции печени и увеличение массы тела больных за счет нарушения обмена липидов [6]. Учитывая это, мы сочли целесообразным изучить влияние гликоразмулина на обмен липидов и на функциональное состояние печени.

Материалы и методы

Исследования проводили на 36 половозрелых крысах-самцах, содержащихся в стандартных условиях вивария. Экспериментальный диабет воспроизводили однократным подкожным введением аллоксана в дозе 150 мг/кг [5]. Через 2 нед определяли массу тела, уровень сахара в крови ферментативным методом; АлТ и АСТ, общие липиды и их фракции — общепринятыми методами [3]. Отдельной группе животных внутрь вводили гликоразмулин в дозе 50 и 100 мг/кг. Животные группы сравнения получили липоевую кислоту также внутрь в дозе 20 мг/кг [2], а контрольной группы — физиологический раствор в соответствующем объеме. Препараты вводили в течение 21 дня, после этого вышеперечисленные биохимические показатели крови определяли повторно.

Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы, после введения аллоксана наблюдаются выраженные нарушения углеводного и липидного обмена. При этом, помимо проявлений диабета средней степени тяжести, в крови отмечается повышение трансаминазной активности, указывающее на поражение печени. После введения гликоразмулина в течение 21 дня нормализуются показатели липидного обмена. Например, после лечения гликоразмулином в дозах 50 и 100 мг/кг и липоевой кислотой уровень общих липидов крови снижается на 46,4, 47,4 и 40,5%, холестерина — на 46,5, 48,3 и 57%; триглицеридов — на 43,8, 48,4 и 53,2% по отношению к контролю. Отмечается умеренное снижение β-липопротеидов при введении гликоразмулина (50 и 100 мг/кг) и липоевой кислоты — на 12,5, 17,9 и 21,5% по отношению к контролю.

Следовательно, гликоразмулин выраженно снижает содержание общих липидов в крови и основных ее фракций: холестерина и триглицеридов, а на уровень β-липопротеидов существенного влияния не оказывает. По липолитической активности гликоразмулин не уступает препарату сравнения — липоевой кислоте.

Исследуемые препараты оказывают выраженное гипогликемическое действие: при введении гликоразмулина (50 и 100 мг/кг) и липоевой кислоты уровень сахара в крови снижается на 56,1, 53,4 и 40%. Сахароснижающая активность гликоразмулина значительно выше, чем липоевой кислоты. По данным Л. В. Козловой и И. Л. Алимовой [2], α-липоевая кислота восстанавливает активность сукцинатдегидрогеназы и улучшает энергетический обмен в клетках у больных сахарным диабетом.

Кроме этого, нормализуется функция печени, доказательством чего может служить снижение активности трансаминаз. Масса тела животных в ходе экспериментов существенно не менялась.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования показали, что гликоразмулин оказывает отчетливое корригирующее влияние на обмен липидов при аллоксановом диабете и не приводит к возрастанию массы тела животных.

Вывод

Гликоразмулин оказывает позитивный эффект на обмен липидов при экспериментальном сахарном диабете.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быков В. А. // Хим.-фарм. журн. — 1999. — Т. 33, № 1. — С. 28—39.
2. Козлова Л. В., Алимова И. Л. // Клин. фармакол. и тер. — 2004. — № 2. — С. 86—88.
3. Сборник методов клинических лабораторных исследований / Под ред. А. Н. Юнусходжаева. — Ташкент, 2000. — Т. 2.
4. Файзиева З. Т., Алиев Х. У. // Сборник тезисов 2-го съезда Российского научного общества фармакологов "Фундаментальные проблемы фармакологии". — М., 2003. — Ч. 2. — С. 245.
5. Экспериментальный сахарный диабет / Под ред. В. Г. Баранова и др. — Л., 1983.
6. DeFronzo R. A. // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 131. — P. 281—283.

Поступила 24.12.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.441-008.1-092:612.822.1]-07

Ф. Х. Иноятова¹, А. К. Тонких², Д. Т. Якубова¹**ГАМК-РЕЦЕПТОРНЫЕ СИСТЕМЫ МОЗГА ПРИ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**¹Кафедра биоорганической и биологической химии Ташкентской медицинской академии; ²Национальный университет им. М. Улугбека, Ташкент

Исследовано влияние экспериментального гипо- и гипертиреоза на плотность ³H-мусцимол- и ³H-дiazepam-связывающих сайтов в синаптических мембранах из мозга крыс. Показано, что при гипотиреозе плотность ³H-мусцимол и ³H-дiazepam-связывающих сайтов повышена, а при гипертиреозе — понижена. Это может объяснять преобладание общего торможения животных при гипотиреозах и преобладание общего возбуждения при гипертиреозах.

Ключевые слова: экспериментальный гипотиреоз, экспериментальный тиреотоксикоз, рецепторы ЦНС.

F.Kh. Inoyatova¹, A.K. Tonkikh², D.T. Yakubova¹**BRAIN GABA-RECEPTOR SYSTEMS IN FUNCTIONAL THYROID DISORDERS**¹Department of Bioorganic and Biological Chemistry, Tashkent Medical Academy; ²M. Ulugbek National University, Tashkent

This experimental study was designed to evaluate effects of hypo- and hyperthyroidism on the density of ³H-muscimol and ³H-diazepam-binding sites in synaptic membranes of the rat brain. It was shown that density of both ³H-muscimol and ³H-diazepam-binding sites increases in animals with hypothyroidism and decreases in hyperthyroidism. This difference may account for the predominance of general inhibitory reaction in animals with hypothyroidism and general excitation in hyperthyroid rats.

Key words: experimental hypothyroidism, experimental hyperthyroidism, thyrotoxicosis, CNS receptors

Гормоны щитовидной железы играют ключевую роль в развитии и нормальной функции мозга у позвоночных животных. Еще в ранних клинических наблюдениях и экспериментах на животных было отмечено, что при гипертиреозах ослабляются все виды торможения в ЦНС, и прежде всего пресинаптическое торможение, а при гипотиреозах, наоборот, ослабляются процессы возбуждения.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является основным тормозным нейромедиатором мозга. По данным радиоавтографии, от 20 до 40% всех синапсов мозга являются ГАМК-эргическими [6]. К настоящему времени получены убедительные доказательства о многостороннем взаимовлиянии тиреоидной и ГАМК-эргической регуляторных систем и основное действие тиреоидных гормонов на функции ЦНС опосредуется именно через тормозную ГАМК-эргическую передачу [15]. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* на крысах и мышах получены данные, которые указывают, что тиреоидные гормоны действуют на различные компоненты ГАМК-эргической системы. Показано влияние тиреоидных гормонов на ферменты, ответственные за синтез и деградацию ГАМК, высвобождение ГАМК и ее обратный захват нервными клетками, экспрессию ГАМК-рецепторов генами и их постсинаптическую функцию [15].

У взрослых животных при гипотиреозе в основном увеличивается активность ферментов, синтези-

рующих ГАМК, и поэтому уровень ГАМК повышен. При гипертиреозе, наоборот, активность этих ферментов понижена, и уровень ГАМК снижен. Но, как показали исследования *in vitro*, этот эффект наблюдается не всегда, так как тиреоидные гормоны увеличивают высвобождение ГАМК из пресинаптических терминалей и подавляют обратный захват ГАМК, поэтому присутствие тиреоидных гормонов в синапсе может продлить действие ГАМК после ее высвобождения. Этот эффект тиреоидных гормонов опосредован через связывание их с цитоплазматическими и ядерными рецепторами [15].

Имеются и противоречивые данные о действии долговременных изменений в уровнях тиреоидных гормонов на обратный захват ГАМК. В экспериментах *in vivo* увеличение или уменьшение уровня тиреоидных гормонов изменяет плотность связывающих сайтов для ГАМК и бензодиазепинов в ГАМК_A-рецепторах мозга, но результаты варьируют от исследования к исследованию, что может отражать важные региональные различия в мозге [15]. Имеются данные, полученные в экспериментах *in vitro*, что тиреоидные гормоны неконкурентно ингибируют ГАМК-стимулируемые хлорные токи через связывание с ядерными рецепторами, находящимися в цитоплазме [7].

В щитовидной железе, как и в ЦНС, выявлены ГАМК-транспортирующие системы и ферменты синтеза и деградации ГАМК, которые чувствительны к тиреоидным гормонам. Показано, что у крыс и людей, ГАМК ингибирует высвобождение из гипофиза тиреоидстимулирующего гормона. ГАМК также ингибирует стимулированное тиреотропным гормоном высвобождение тиреоидных гормонов из щитовидной железы. Таким образом, эти исследования доказывают, что имеется тесная взаимосвязь между тиреоидной и ГАМК-эргической регуляцией у позвоночных животных [15].

Сведения об авторах

Иноятова Феруза Хидоятовна, доктор биол. наук, проф. кафедры.

Тонких Анатолий Константинович, канд. мед. наук, науч. сотр. кафедры биофизики.

Для контактов:

Якубова Гильноза Турдалиевна, аспирант кафедры.

Адрес: 100109, Ташкент, ул. Фараби-2

e-mail: dilnoz1177@mail.ru

Представление о том, что основное действие тиреоидных гормонов на ЦНС опосредуется через тормозную ГАМК-эргическую передачу стало формироваться только в последние 2—3 года. Некоторые экспериментальные работы противоречат друг другу. В этой связи представляются актуальными проверка и уточнение данных разных авторов о влиянии тиреоидных гормонов на ГАМК-эргическую систему. Целью настоящей работы явилось изучение плотности мусцимол- и бензодиазепинсвязывающих участков в ГАМК_A-рецепторном комплексе при экспериментальном гипо- и гипертиреозе.

Материалы и методы

Эксперименты были проведены на 50 крысах обоего пола. Гипотиреоз воспроизводили введением ингибитора синтеза тироксина — мерказолила в суточной дозе 5 мг/кг в течение 2 мес внутрижелудочно, ежедневно. Гипертиреоз воспроизводили также ежедневным внутрижелудочным введением L-тироксина в дозе 100 мкг/кг в течение 2 мес. Данные модели являются классическими и широко применяются в экспериментальной медицине [1]. В работе использовались следующие приборы и реактивы: сахароза, трис-(оксиметил)-аминометан, соляная кислота "Реахим", "хч" (Россия), ³H-мусцимол (15 Ки/ммоль), ³H-диазепам (25 Ки/ммоль) фирмы "Amersham" (Англия); нитроцеллюлозные фильтры "Милипор" с размером пор 0,3—0,4 мкм, ПЛО (РРО) или 2,5-дифенилоксазол, ПОПОП (РОРОР) или п-бис-2-(5-фенилоксазоил), толлуол сцинтилляционный.

Взрослых крыс массой тела 150—500 г забивали отсечением головы. Так как связывание мусцимола с ГАМК_A-рецепторным комплексом сильно зависит от стресса животного, крыс перед отсечением головы около 5 мин держали в руках в перчатках и успокаивали. Голову отсекали ножницами, когда было видно, что крыса спокойна. Отдельно у самцов и самок брали кору, мозжечок и ствол мозга. Их отдельно размельчали ножницами в чашке Петри на льду и гомогенизировали в 10 объемах 0,32 М сахарозы в гомогенизаторе Поттера (стекло-тефлон). Гомогенат центрифугировали при 1000 g 10 мин. Супернатант центрифугировали при 20 000 g 30 мин. Полученный осадок (P₂), представляющий грубую синаптосомально-митохондриальную фракцию, замораживали-оттаивали и трижды отмывали от эндогенной ГАМК ресуспендированием-центрифугированием в холодной дистиллированной воде. Операция отмывания является обязательной, так как в тканях мозга содержится довольно много эндогенной ГАМК (2—4 мкг на 1 г ткани), что при гомогенизации мозга в 10 объемах среды может составить концентрацию около 10⁻⁴ М.

Эксперименты по связыванию проводили, как описано в работе О. Chude [3]. Радиоактивность измеряли на счетчике β-2".

Результаты

По данным литературы [4, 8] основные постсинаптические ГАМК_A-рецепторно-канальные ком-

плексы имеют на себе, в разной комбинации, связывающие сайты для различных лигандов: ГАМК, бензодиазепинов, барбитуратов, пикротоксина и ряда других модуляторов.

Для ГАМК-связывающего сайта обычно используют меченый мусцимол — алкалоид из гриба мухомора, который с более высоким сродством, чем ГАМК, связывается с ГАМК_A-рецепторным комплексом и намного слабее связывается с другими типами ГАМК-рецепторов (ГАМК_B и ГАМК_C).

Кривая зависимости количества специфически связавшегося меченого ³H-мусцимола от концентрации меченого ³H-мусцимола с фракцией отмываемых синаптосомальных мембран из мозга крыс имеет сложный характер, который отражает существование в мозгу нескольких связывающих сайтов для ГАМК [2]. Анализ таких кривых сложен, но для целей настоящей работы нам достаточно изучать связывание с самым высокосродственным сайтом для ГАМК, K_d (константа диссоциации) которого для мусцимола лежит в диапазоне 1—10 нМ. В последующих экспериментах плотность связывающих сайтов мы измеряли при концентрации меченого ³H-мусцимола 10 нМ, при которой концентрация связывающих сайтов высокого сродства близка к максимальной.

В табл. 1 представлены результаты изучения плотности связывающих сайтов для мусцимола при гипотиреозе и гипертиреозе в различных областях мозга у самцов и самок крыс. Анализ данных показывает, что в коре и мозжечке интактных крыс имеется приблизительно одинаковая плотность ГАМК_A-рецепторных комплексов, а в стволе мозга она в 2 раза ниже. Это в целом соответствует данным литературы [11]. Половых различий в плотности ГАМК_A-рецепторов в мозге крыс не выявлено. Как видно из табл. 1, при гипотиреозе во всех изученных областях мозга у самцов и самок плотность ГАМК_A-рецепторов повышена на 25—30%, а при гипертиреозе, наоборот, понижена на 30—50%.

Составной частью ГАМК_A-рецепторных комплексов являются бензодиазепиновые рецепторы. В наших предварительных экспериментах было показано, что константы связывания ³H-диазепама с

Таблица 1

Плотность ³H-мусцимолсвязывающих сайтов в препаратах синаптосомальных мембран из различных областей мозга крыс

Крысы	Область мозга	Плотность связывающих сайтов (в пмоль на 1 мг белка)		
		при гипотиреозе	в контроле	при гипертиреозе
Самки	Кора	0,28 ± 0,03	0,19 ± 0,02	0,13 ± 0,01
	Мозжечок	0,27 ± 0,03	0,20 ± 0,02	0,15 ± 0,01
	Ствол	0,13 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,06 ± 0,01
Самцы	Кора	0,25 ± 0,03	0,17 ± 0,03	0,12 ± 0,01
	Мозжечок	0,29 ± 0,03	0,20 ± 0,03	0,15 ± 0,01
	Ствол	0,14 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,06 ± 0,01

Примечание. Концентрацию связывающих сайтов измеряли при концентрации меченого мусцимола 10 нМ. Представлены средние значения из трех экспериментов с 4-кратной повторностью в каждом ± стандартное отклонение; p ≥ 0,95.

Таблица 2

Плотность ^3H -диазепамсвязывающих сайтов в препаратах синап-
тосомальных мембран из различных областей мозга крыс

Крысы	Область мозга	Плотность связывающих сайтов (в пмоль на 1 мг белка)		
		при гипотиреозе	в контроле	при гипертиреозе
Самки	Кора	$0,44 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,03$
	Мозжечок	$0,47 \pm 0,05$	$0,31 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,03$
	Ствол	$0,23 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,01$
Самцы	Кора	$0,41 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,02$
	Мозжечок	$0,45 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,02$
	Ствол	$0,20 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01$

Примечание. Концентрацию связывающих сайтов измеряли при концентрации меченого диазепам 10 нМ. Представлены средние значения из трех экспериментов с четырехкратной повторностью в каждом $\pm$ среднее отклонение; $p \geq 0,95$.

препаратами синаптосомальных мембран из коры мозга крыс приблизительно равны: $K_d \sim 4,6$ нМ и $V_{\text{макс}} \sim 0,27$ пмоль на 1 мг белка. Эти результаты согласуются с данными литературы [9]. В последующих экспериментах плотность связывающих сайтов мы измеряли при концентрации меченого ^3H -диазепам — 10 нМ, при которой концентрация связывающих сайтов близка к максимальной.

В табл. 2 представлены результаты изучения плотности связывающих сайтов для диазепам при гипотиреозе и гипертиреозе в различных областях мозга у самцов и самок крыс. Как видно из табл. 2, существенных различий в плотности диазепамсвязывающих сайтов у самок и самцов не выявлено. Как и в случае мусцимолсвязывающих сайтов, плотность бензодиазепинсвязывающих сайтов во всех изученных областях мозга при гипотиреозе повышена, а при гипертиреозе, наоборот, понижена. Так как большая часть бензодиазепиновых рецепторов находится в ГАМК_A-рецепторном комплексе, это соответствие указывает, что при гипотиреозе плотность ГАМК_A-рецепторов во всех областях мозга повышена, а при гипертиреозе, наоборот, понижена.

Обсуждение

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии экспериментального гипотиреоза и гипертиреоза на количество различных связывающих сайтов в ГАМК_A-рецепторах [15]. В одних работах получены данные об уменьшении связывающих сайтов при гипотиреозе и увеличении при гипертиреозе [10]. В других доказаны прямо противоположные эффекты, т. е. увеличение при гипотиреозе и уменьшение при гипертиреозе [13]. В третьих не обнаружено никакого влияния гипотиреоза и гипертиреоза на плотность связывающих сайтов в ГАМК_A-рецепторах [12, 14].

Возможно, что причина этих разногласий заключается в недостаточном отмывании препаратов

мембран. В литературе имеются указания, что в экспериментах *in vitro* трийодтиронин аллостерически увеличивает максимальное связывание для меченых бензодиазепинов к их связывающим сайтам [5]. При недостаточном отмывании синаптических мембран в них может оставаться определенное количество эндогенного трийодтиронина. Следовательно, уменьшенное количество ГАМК_A-рецепторов под действием хронического введения крысам тиреоидных гормонов может в экспериментах по связыванию казаться увеличенным за счет аллостерического влияния трийодтиронина на ГАМК_A-рецепторы.

Таким образом, наши эксперименты, с одной стороны, подтверждают известный факт, что одним из рецепторов для тиреоидных гормонов являются ГАМК_A-рецепторные комплексы мозга, и с другой — подтверждают данные литературы о том, что при гипотиреозе плотность ГАМК_A-рецепторных комплексов повышается, а при гипертиреозе, наоборот, понижается. Повышенное количество ГАМК_A-рецепторных комплексов способствует преобладанию общего торможения, а пониженное способствует преобладанию общего возбуждения.

Вывод

При экспериментальном гипотиреозе у крыс плотность ГАМК_A-рецепторных комплексов в синаптосомах из мозга крыс повышена, а при гипертиреозе — понижена.

ЛИТЕРАТУРА

- Куликов А. В., Тихонова М. А., Лебедева Е. И. и др. // Рос. физиол. журн. — 2004. — Т. 90, № 4. — С. 474–480.
- Тонких А. К., Кузнецов В. И., Каранова М. В., Садыков А. А. // Нейрохимия. — 1985. — Т. 4, № 3. — С. 260–267.
- Chude O. // J. Neurochem. — 1979. — Vol. 33. — P. 621–629.
- Costa E. // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 1998. — Vol. 38. — P. 321–350.
- Dalezios Y., Matsakis N. // Neurochem. Res. — 1993. — Vol. 18, N 3. — P. 305–311.
- Iversen L. L., Bloom F. F. // Brain Res. — 1972. — Vol. 41. — P. 131–143.
- Martin J. V., Padron J. M., Newman M. A. et al. // Brain Res. — 2004. — Vol. 9, N 1–2. — P. 98–107.
- Mehta A. K., Ticku M. K. // Brain Res. Rev. — 1999. — Vol. 29, N 2–3. — P. 196–217.
- Olson W. // J. Neurochem. — 1981. — Vol. 37, N 1. — P. 1–13.
- Ortiz-Butron R., Pacheco-Rosado J., Heraa-Yndez-Garcia A. et al. // Neuropharmacology. — 2003. — Vol. 44. — P. 111–116.
- Pennney J. B., Pan J. H. S., Young A. B. et al. // Science. — 1981. — Vol. 214. — P. 1036–1038.
- Roskoden T., Zilles K., Schleicher A., Schwegler H. // Neurosci. Lett. — 2002. — Vol. 333, N 1. — P. 21–24.
- Sandrini M., Marrama D., Vergoni A. V., Bertolini A. // Life Sci. — 1991. — Vol. 48, N 7. — P. 659–666.
- Sandrini M., Vergoni A. V., Bertolini A. // Pharmacol. Res. — 1993. — Vol. 28, N 1. — P. 47–52.
- Wiensa S. C., Trudeau V. L. // Comp. Biochem. Physiol. Pt A: Mol. Integrative Physiol. — 2006. — Vol. 144, N 3. — P. 332–344.

Поступила 24.02.09

◆ 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 2

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 OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS: CURRENT STATE-OF-THE-ART AND PROSPECTS. PART 2

Endocrinological Research Centre, Federal Agency of Public Health and Social Development (Roszdrav), Moscow

This review summarizes experimental findings obtained in immunological studies of diabetes mellitus. Principal immunotherapeutic approaches to the treatment of diabetes are described. Putative mechanisms behind the development of immunotolerance are considered. A brief summary of previously reported and on-going clinical studies is presented.

Key words: diabetes mellitus, immunotherapy, monoclonal antibodies

Антигеннеспецифичная терапия после манифестации сахарного диабета**Завершенные исследования**

В качестве одного из первых иммунотерапевтических препаратов (ИТП) для профилактики и лечения сахарного диабета (СД) 1-го типа был использован циклоспорин, который быстро давал протективный эффект. Однако эффект применения циклоспорина заканчивался с прекращением терапии, а серьезные побочные эффекты, в первую очередь нефротоксичность, сделали его использование неприемлемым как для клинического применения, так и для широкого научного исследования [3, 11, 17, 29, 38]. Азатиоприн в суточной дозе 2 мг/кг также давал незначительный позитивный эффект при менее выраженных побочных явлениях (табл. 1).

Линомид (Linomide, quinoline-3-carboxamide; не путать с препаратом линамид (лат. — Lynamide, международное название — Pyrazinamide), применяющимся для лечения туберкулеза) является иммуномодулятором, который при введении NOD-мышам с 5-недельного возраста в дозе 0,02 мг/дл предотвращает развитие СД [19]. Даже у животных старше 16-недельного возраста линомид сохраняет свою активность. Механизм его действия может быть связан с индукцией активации регуляторных клеток. Предотвращение диабета у NOD-мышей сочетается с устранением Т-клеточного пролиферативного дефекта [26] и улучшением регуляции Т-клеточной трансдукции сигнала p21ras [34]. Кроме того, линомид уменьшает продукцию фактора некроза опухолей (ФНО) [18], стимулирует натуральные киллеры (НК) [22] и, возможно, ингибирует процесс апоптоза β-клеток [13]. Показано также, что линомид подавляет апоптоз в гепатоцитах, вызываемый Fas-антителами [35]. Линомид дал хороший

протективный эффект на различных экспериментальных моделях, таких, как аутоиммунный энцефаломиелит, миастения гравис, гломерулонефрит. К настоящему времени проведено единственное клиническое исследование линомида при СД 1-го типа [13]. 63 пациента в возрасте 10—20 лет с недавно диагностированным СД 1-го типа (не более 10 дней) были рандомизированы в 2 группы: 1-я группа — 42 человека получали линомид в течение 1 года в дозе 2,5 мг, 2-я группа — контрольная. Через 9 и 12 мес уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) был на 10—15% ниже у больных, получавших линомид ($p = 0,003$ и $p < 0,05$ соответственно). Доза инсулина была также ниже на 32—40% на фоне применения линомида на 3-м ($p < 0,03$), 6-м ($p < 0,02$), 9-м ($p < 0,001$) и 12-м месяце ($p = 0,01$), секреция С-пептида была выше в группе, получавшей лечение, однако недостоверно. Из побочных эффектов линомида у больных СД были зарегистрированы лишь незначительная транзиторная анемия, тромбоцитопения и субъективные боли в суставах. Однако зарегистрировано 13 случаев экссудативного перикардита среди 754 пациентов с рассеянным склерозом и лейкоемией, получавших линомид [23]. И хотя в этом исследовании не выявлено тяжелых осложнений, высокая кардиоваскулярная токсичность послужила поводом для прекращения нескольких клинических исследований по линомиду.

Диазоксид является АТФ-чувствительным активатором K⁺-каналов, который ингибирует секрецию инсулина. Было установлено, что экспрессия аутоантигенов регулируется концентрацией глюкозы и увеличивается при стимуляции секреции инсулина [7, 20]. Постепенно увеличивающаяся концентрация глюкозы приводит к повышенной чувствительности клеток, к деструктивному действию стрептозоцина [15], которое, как было показано на животных моделях, может быть предотвращено введением диазоксид [25]. У людей снижение функции β-клеток носит частичный характер и не всегда достижимо, что в исследованиях отражается различным уровнем секреции С-пептида за время лечения [8]. Тем не менее применение диазоксид может приводить к сохранению остаточной

Для контактов:

Лаптев Дмитрий Никитич, канд. мед. наук, науч. сотр.
Телефон/факс: 8-499-124-02-66
E-mail: laptevdn@ya.ru

секреции инсулина и задерживать период ремиссии. Результаты применения диазоксид у детей хуже, чем у взрослых [31]. Высокая частота несерьезных осложнений и меньшая эффективность диазоксид у детей делают его применение в этой группе менее привлекательным. Появ-

ление новых высокоселективных АТФ-чувствительных активаторов K^+ каналов в сочетании со стандартной инсулинотерапией и/или другими методами иммунотерапии может быть перспективным направлением.

Таблица 1

Антигеннеспецифичная иммунотерапия 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>					
Циклоспорин	Ряд исследований в период с 1986 по 1996 г.	—	—	Отсутствие длительного эффекта, серьезное побочное действие	[3, 11, 17, 29, 38]
Азатиоприн	Завершено в 1989 г.	49 больных СД 1-го типа в возрасте 2—20 лет с длительностью заболевания не более 20 дней	Перорально 2 мг/кг/сут в течение 12 мес	Незначительный эффект: непродолжительное увеличение секреции С-пептида натощак	[24]
Азатиоприн + кортикостероиды	Завершено в 1988 г.	46 больных СД 1-го типа в возрасте 4,5—32,8 года с длительностью заболевания не более 2 нед	Перорально азатиоприн 2 мг/кг/сут в течение 12 мес, кортикостероиды в течение 10 нед	50% лиц из группы, получавшей лечение, и 15% из контрольной группы достигли компенсации: уровень HbA_{1c} менее 6,8%, стимулированный С-пептид более 0,5 нмоль/л, доза инсулина менее 0,4 Ед/кг/сут	[12]
Nicotinamide отдельно и в сочетании с циклоспорином	IMDIAB 1 Завершено Пилотное	90 пациентов с недавно выявленным СД (менее 4 нед)	Никотинамид 25 мг/кг/сут или никотинамид 25 мг/кг/сут + циклоспорин-А 5 мг/кг/сут	Отсутствие эффекта	[32]
Антитимоцитарный глобулин и преднизолон	Завершено Пилотное	—	—	Уменьшение соотношения T4/T8, снижение уровня HbA_{1c} и потребности в инсулине, серьезная тромбоцитопения	[14]
БЦЖ	Завершено Пилотное	94 детей и подростков в возрасте 5—18 лет с длительностью СД 1-го типа не более 4 мес	0,1 мл ($2 \cdot 10^6$ КОЕ) внутривенно, однократно	Отсутствие эффекта: ремиссия отмечена у 1 пациента из основной группы и 1 пациента из группы, получавшей плацебо	[2]
БЦЖ	Завершено Пилотное	26 больных СД 1-го типа, средний возраст 12,8 года (основная группа) и 13,4 года (контрольная группа) с длительностью заболевания не более 1 года, уровень базального С-пептида более 0,06 нмоль/л	0,1 мл ($2 \cdot 10^6$ КОЕ) внутривенно, однократно	Отсутствие эффекта	[16]
Диазоксид	Завершено	20 больных СД 1-го типа в возрасте 19—38 лет с впервые выявленным СД	—	Более высокая остаточная секреция инсулина в группе, получавшей лечение, отсутствие различий в метаболическом контроле и уровне антител	[31]
Диазоксид	Завершено	56 детей и подростков больных СД 1-го типа в возрасте 7—17 лет включены в исследование в течение 1 нед после 1-й инъекции инсулина	5—75 мг/кг 3 раза в сутки в течение 3 мес	Удлинение периода ремиссии, сохранение более высокой остаточной секреции инсулина. Побочные эффекты	
IFN- α	Завершено	10 пациентов с длительностью СД 1-го типа не более 1 мес	30 000 МЕ перорально	Увеличение секреции С-пептида у 8 пациентов минимум на 30%, отсутствие видимых осложнений	[10]

Иммунотерапевтический препарат	Название и статус исследования	Количество участников и критерии включения в исследование	Путь введения и дозировка препарата	Результат	Источник
Анти-CD3 МКАТ hОКТ3γI(Ala-Ala)	Завершена 1-я фаза	24 больных СД 1-го типа в возрасте 7,5–30 лет в течение 6 нед после манифестации болезни	14 дней: 1-й день — 1,42 мкг/кг; 2-й день — 5,67 мкг/кг; 3-й день — 11,3 мкг/кг; 4-й день — 22,6 мкг/кг; 5–14-й дни — 45,4 мкг/кг	Сохранение или улучшение секреции С-пептида, снижение уровня HbA _{1c} и суточной дозы инсулина через 12 мес у 10 из 12 больных СД 1-го типа, получавших лечение	[21]
Анти-CD3 моноклональные антитела ChAglyCD3	Завершена 2-я фаза	80 больных СД 1-го типа в возрасте 12–39 лет с уровнем секреции С-пептида выше 0,2 нмоль/л, в течение 4 нед после начала инсулинотерапии	Внутривенно 8 мг — 6 последовательных инъекций	Сохранение или улучшение секреции С-пептида, сохранение уровня HbA _{1c} и суточной дозы инсулина через 18 после лечения	[24]
Линомид (quino-line-3-carboxamide)	Закончено 1998 г.	63 пациента в возрасте 10–20 лет с длительностью СД 1-го типа менее 10 дней	2,5 мг/сут перорально в течение 1 года	Достоверное снижение уровня HbA _{1c} и суточной дозы инсулина в группе, получавшей линомид, побочные эффекты. Кардиоваскулярная токсичность	[35]
<i>Исследования, проходящие в настоящее время</i>					
Анти-CD3 моноклональные антитела hОКТ3γI(Ala-Ala; Teplizumab)	AbATE Trial (Autoimmunity-blocking antibody for tolerance in early type 1 diabetes)	Планируется включить в исследование 81 участника в возрасте 8–30 лет в течение 6 нед после манифестации СД 1-го типа	Внутривенно	—	http://www.abatetrial.org
Анти-CD3 моноклональные антитела hОКТ3γI(Ala-Ala; Teplizumab)	Protégé study Продолжается	530 человек из 10 стран в возрасте 8–35 лет, диагноз СД 1-го типа поставлен в течение 12 нед до включения в исследование	Внутривенно	—	http://www.macrogenics.com/pipe-line/autoimmunity.mspix
Анти-CD3 моноклональные антитела hОКТ3γI(Ala-Ala; Teplizumab)	Anti-CD3 mAb Treatment of Recent Onset Type 1 Diabetes Продолжается	Планируется включить в исследование 60 пациентов в возрасте 8–30 лет с длительностью СД 4–12 мес	Внутривенно 14 дней, суточные дозы: 51 мкг/м ² , 103 мкг/м ² , 207 мкг/м ² , 413 мкг/м ² и 10 инъекций 826 мкг/м ²	—	NCT00378508*
Анти-CD3 моноклональные антитела (TRX4 Otelixizumab)	DEFEND-1 (Durable-Response Therapy Evaluation For Early or New-Onset Type 1 Diabetes) Продолжается	Планируется набрать 240 больных СД 1-го типа в возрасте 18–35 лет с длительностью болезни не более 90 дней	—	—	NCT00678886* http://www.tolerrx.com
Анти-CD3 моноклональные антитела (TRX4 Otelixizumab)	TTEDD (Therapeutic Evaluation of Different Multi-Dose Regimens in Type 1 Diabetes Mellitus) Продолжается	Планируется набрать 100 больных СД 1-го типа в возрасте 18–60 лет с определяемым уровнем С-пептида	—	—	NCT00451321* http://www.tolerrx.com
Анти-CD20 моноклональные антитела (Rituximab)	Rituximab Study Продолжается	Больные СД 1-го типа в возрасте 8–45 лет с длительностью заболевания не более 3 мес	Внутривенно	—	http://www2.diabetestrial-net.org/oantil
Антитимоцитарный глобулин (поликлональные анти-Т-клеточные антитела)	Polyclonal Anti-T-Lymphocyte Globulin (ATG) in Type 1 Diabetes Продолжается	24 участника в возрасте 15–35 лет с длительностью СД 1-го типа не более 6 нед и стимулированной секрецией С-пептида ≥ 0,3 пмоль/мл	Внутривенно 4 дозы: 1-я — 9 мг/кг, затем 3 последовательные дозы по 3 мг/кг	—	NCT00190502*
Анти-CD52 моноклональные антитела Campath-1H (Alemtuzumab)	Прекращено до начала набора пациентов	—	Внутривенно	—	NCT00214214*

Иммунотерапевтический препарат	Название и статус исследования	Количество участников и критерии включения в исследование	Путь введения и дозировка препарата	Результат	Источник
Стволовые клетки пуповинной крови	Umbilical Cord Blood Infusion to Treat Type 1 Diabetes Продолжается	23 ребенка старше 1 года с сохраненной пуповинной кровью	—	—	NCT00305344*
Аутологичные дендритные клетки (Diabetes-suppressive dendritic cell vaccine)	Продолжается	15 больных СД 1-го типа в возрасте 18—35 лет с длительностью болезни более 5 лет	—	—	NCT00445913*
Культированные ex vivo мезенхимальные стволовые клетки взрослого человека (PROCHYMAL™)	Продолжается	Планируется набрать в исследование 60 больных СД 1-го типа в возрасте 18—30 лет с длительностью болезни от 2 до 16 нед	Внутривенно	—	NCT00690066* http://www.osiristx.com/
CTLA-4 Ig (Abatacept)	Продолжается	Планируется набрать в исследование 108 больных СД 1-го типа в возрасте 6—45 лет с длительностью болезни не более 100 дней	Внутривенно	—	http://www2.diabetestrial-net.org/ctla4 NCT00505375*

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

hOKT3γ1(Ala-Ala) и *ChAglyCD3(Teplizumab)* являются рекомбинантными моноклональными антителами (МКАТ) с мутированным или агликозилированным Fc-регионом соответственно, которые связываются с CD3 (Т-клеточным рецептором) Т-клеток человека. У этих МКАТ имеется измененный Fc-фрагмент, делающий связывание с Fc-рецептором невозможным. Связывание с этим рецептором в норме приводит к активации Т-клеток с высвобождением цитокинов. МКАТ, направленные против CD3, приводят только к синдрому кратковременного выделения цитокинов с потерей или перераспределением Т-клеток, однако сразу после курса лечения восстанавливается полная иммунокомпетентность с увеличением популяции CD4⁺ CD25⁺ Т-клеток, экспрессирующих FoxP3-транскрипционный фактор, которая, как считается в настоящее время, выполняет иммунорегуляторную функцию. FoxP3 (Fork-head Box Protein 3) входит в состав fork-head-семейства белковых транскрипционных факторов. FoxP3-белки являются важнейшим элементом в дифференциации и развитии регуляторных Т-клеток [1]. Увеличение популяции этих Т-клеток может быть связано с длительной защитой β-клеток после курса МКАТ. Хотя механизм действия анти-CD3 МКАТ не вполне ясен, показано, что короткий курс лечения ими приводит к снижению уровня аутоагрессивных Т-клеток вместе с увеличением популяции регуляторных Т-клеток, экспрессирующих α-цепь рецептора ИЛ-2 (CD25), опосредованную TGF-β [4]. Как показано в двух завершённых к настоящему времени исследованиях это сопровождается улучшением секреции С-пептида, снижением уровня HbA_{1c} и дозы инсулина [21, 24]. Получение положительных результатов от применения анти-CD3 МКАТ способствовало началу еще нескольких исследований в этом направлении (см. табл. 1).

Otelixizumab (TRX4, ChAglyCD3) разработан совместно "Tolerx" (США) и "GlaxoSmithKline" (Великобритания) специально для лечения СД 1-го типа, в отличие от других анти-CD3 МКАТ. Однако производители в дальнейшем планируют использовать *Otelixizumab* и для лечения других болезней, таких, как псориаз и ревматоидный артрит. В настоящее время продолжается набор в III фазу центрального исследования DEFEND-1 (Durable-Response Therapy Evaluation For Early or New-Onset Type 1 Diabetes), а также продолжается II фаза исследования TTEDD (Therapeutic Evaluation of Different Multi-Dose

Regimens in Type 1 Diabetes Mellitus), целью которого является изучение режимов дозировки препарата.

К сожалению, повысить эффективность применяемых в настоящее время анти-CD3 МКАТ путем увеличения дозы не представляется возможным, даже в используемых сейчас дозах МКАТ приводят к реактивации латентно протекающей вирусной инфекции Эпштейна-Барр [24] и продукции антител к самим МКАТ [21]. Таким образом необходимо искать новые подходы к применению МКАТ, например используя их до манифестации СД или в комбинации с другими иммунотерапевтическими препаратами.

CD20 — пан-В-маркер, как и CD19, часто использующийся для идентификации В-клеток. CD20 — фосфопротеин, молекулярная масса которого равна 33—37 кД, экспрессирован у человека и мышей только на В-лимфоцитах. У человека он встречается как на покоящихся, так и на активированных В-лимфоцитах, но отсутствует на плазматических клетках. CD20 принимает участие в В-клеточной активации и В-клеточной пролиферации. Моноклональные антитела к CD20 (Rituximab) ингибируют клеточную пролиферацию, вызванную анти-Ig. Rituximab одобрен FDA для лечения В-лимфоцитарных лимфом. В настоящее время проводится исследование по его клиническому применению при СД 1-го типа.

Стволовые клетки представляют перспективный метод лечения СД 1-го типа. Пересадки костного мозга давно уже используются для терапии больных с различными опухолевыми процессами, пациентов, подвергшихся химиотерапии, а также для лечения различных аутоиммунных заболеваний, таких, как рассеянный склероз, красная волчанка и ревматоидный артрит. Недавние исследования на мышах с иммунодефицитом показали, что стволовые клетки костного мозга могут инициировать регенерацию β-клеток. Пуповинная кровь представляет собой идеальный источник стволовых клеток, в ней содержится гораздо больше стволовых клеток, чем в костном мозге. Пуповинная кровь успешно используется для лечения острого лимфобластного и миелобластного лейкоза, лимфом и т. д. Кроме того, пуповинная кровь содержит большое количество так называемых регуляторных Т-клеток. Эти клетки могут уменьшать аутоиммунные процессы. Необходимость восстановления иммунологической толерантности у больных СД 1-го типа делает применение стволовых клеток пуповинной крови у этой категории больных очень перспективным. В настоящее

время Университетом Флориды (США) проводится исследование по применению стволовых клеток пуповинной крови у больных старше 1 года с впервые выявленным СД 1-го типа и замороженной пуповинной крови. Цель переливания аутологичной пуповинной крови состоит в попытке восстановить иммунологическую толерантность и, возможно, вызвать регенерацию панкреатических β -клеток. Также в процессе исследования будут изучены потенциальные изменения в метаболических/иммунных функциях, приводящие к регенеративным процессам.

Активным компонентом препарата PROCHYMAL™ ("Osiris Therapeutics, Inc.", США) являются культивированные *ex vivo* мезенхиальные (печеночные) стволовые клетки (МСТ) взрослого человека. Эти клетки производятся от здоровых взрослых добровольцев, а не от плодов, эмбрионов или животных. Перед введением пациенту препарат подвергается ряду серьезных проверок, в частности на наличие инфекционных агентов. Исследованиями показано, что МСТ являются универсально совместимыми и могут быть использованы без учета тканевой совместимости. На животных моделях было установлено, что МСТ мигрируют в очаги воспаления организма. Взаимодействуя с иммунокомпетентными клетками, они уменьшают воспалительные явления и способствуют регенерации поврежденной ткани. Компанией "Osiris Therapeutics" при поддержке JDRF ("Juvenile Diabetes Research Foundation") в настоящее время проводится исследование по клиническому применению препарата PROCHYMAL™ у больных с недавно манифестировавшим СД 1-го типа.

CTLA-4 Ig (Abatacept) представляет собой объединенный протеин из внешнего домена CTLA4 и тяжелой цепи Fc-фрагмента молекулы IgG, который модулирует Т-клеточную ко-стимуляцию, опосредованную через CD28/CD80/CD86. На рисунке (см. на вклейке) представлен механизм активации Т-клеток. Активация Т-клетки требует двух сигналов. Первый — антигенспецифическое взаимодействие Т-клеточного рецептора (ТКР) с комплексом МНС/АГ на поверхности АПК. В активации Т-клеток, распознавших антиген, помимо белков CD3 принимают участие белки CD4/CD8. Долгое время функция этих белков оставалась неизвестной. Впоследствии стало ясно, что они принимают самое непосредственное участие в качестве корецептора в процессе взаимодействия ТКР с молекулами МНС. На клеточной поверхности ТКР и CD4/CD8 представлены независимо друг от друга. Их встреча происходит в процессе формирования ответа на антиген. После распознавания Т-клеточным рецептором антигенного комплекса происходит взаимодействие CD4/CD8 с молекулой МНС.

Второй сигнал (костимуляция) может быть опосредован множеством потенциальных костимуляторных механизмов, основным из которых является взаимодействие между молекулой CD28 на поверхности Т-клетки и CD80/CD86 на поверхности антигенпрезентирующей клетки (АПК). Костимуляция необходима для Т-клеточного ответа, без нее происходит анэргия Т-лимфоцита. Т-клетки могут экспрессировать на своей поверхности CTLA-4, который в 20 раз активнее связывается с CD80/CD86 по сравнению с CD28, но при этом не активируют Т-клетки. Это приводит к блокировке стимуляции через CD80/CD86 и ингибированию активации Т-клеток.

В отличие от животных моделей, иммунотерапевтические препараты (ИТП), использованные в качестве системных иммуномодуляторов, показали значительно худший результат. Иммунизация с использованием БЦЖ не привела к успеху. Терапию ИФН- α проводили небольшой группе из 10 человек, было продемонстрировано увеличение секреции С-пептида минимум на 30% у 8 пациентов, предполагая лишь возможную эффективность этого подхода (см. табл. 1).

Цитокины

Введение цитокинов для лечения СД 1-го типа рассматривается уже давно. К настоящему времени описано множество положительных и побочных эффектов от их применения на лабораторных животных. При этом в основном используются цитокины — Т-хелперы 1-го (Тх1)- и 2-го (Тх2) типа для уменьшения количества аутоагрессивных и увеличения регуляторных Т-клеток. Важным обстоятельством является то, что эффект при использовании цитокинов зависит от времени, дозы и пути введения (системно или в виде ДНК-вакцин). Например, экспрессия ИЛ-10 в β -клетках способствует прогрессированию аутоиммунного процесса при СД, в то время как использование ДНК-вакцины частично предотвращает развитие болезни [41]. Например, введение ИЛ-18 NOD-мышам на 4-й неделе жизни приводит к усилению Тх1-опосредованного иммунного ответа при развитии СД [30]. При введении на 10-й неделе жизни ИЛ-18 играет супрессорную роль, изменяя Тх1/Тх2 баланс [36]. Кроме того, локальная экспрессия специфического цитокина может снижать любой антидиабетический эффект от его системного применения. Все это подчеркивает сложность использования цитокинов для лечения СД 1-го типа.

Комбинированная иммунотерапия

Как следует из предыдущих разделов, в настоящее время какой-либо ИТП в виде монотерапии не дал достаточного эффекта при лечении СД 1-го типа. Позитивные результаты отмечены лишь для нескольких ИТП. Перспективным представляется использование комбинированной терапии, которая будет направлена на увеличение точек приложения или на усиление эффекта иммунотерапии (табл. 2).

В исследовании D. Bresson и соавт. [9] на 2 линиях мышей были показаны великолепные результаты применения анти-CD3 МКАТ в сочетании с проинсулином, вводимым интраназально, которые значительно превосходили результаты монотерапии каждым из этих ИТП. Возможно, это связано с тем, что анти-CD3 и иммунизация аутоантигенами оказывают синергетическое действие и способствуют увеличению количества и распространению Т-клеток, обладающих регуляторными свойствами. Кроме того, уменьшение количества аутоагрессивных Т-клеток под действием МКАТ создаст "окно", которое будет способствовать пролиферации новых регуляторных Т-клеток. Предполагается, что вновь образующиеся регуляторные Т-клетки не способны подавлять активность уже циркулирующих, активированных аутоагрессивных Т-клеток, эту задачу и призваны выполнить анти-CD33 МКАТ [27].

В настоящее время DiabetesTrialNet проводит исследование эффективности сочетания ингибитора инозинмонофосфатдегидрогеназы микофенолата мофетила (Mycophenolate mofetil/CellCept®), и анти-CD25 МКАТ даклизумаба (Daclizumab/Zenapax®). Оба препарата с успехом используются для лечения других аутоиммунных заболеваний и при трансплантации, в том числе островковых клеток.

Сочетание ИЛ-2 с сиролимусом (Sirolimus) показало превосходный результат в преclinical исследованиях [33]. Сиролимус является иммуносупрессантом, который ингибирует Т-клеточную пролиферацию, опосредованную ИЛ-2, при этом не влияя на ИЛ-2-индуцированный апоптоз Т-клеток. Совместное введение этих препаратов ведет к смещению от пролиферации к апоптозу Т-клеток. Кроме того, комбинация этих ИТП защищает β -клетки от рекуррентного аутоиммунного разрушения при трансплантации их у NOD-мышей. В 2007 г. старто-

вала 1-я фаза клинического исследования комбинации этих препаратов.

Регенеративная терапия

В дополнение к иммунотерапии в перспективе можно будет использовать препараты, активирующие регенерацию β -клеток. Например, комбинация эпидермального ростового фактора (epidermal growth factor — ЭРФ) с гастрином приводят к значительному увеличению массы β -клеток, культивируемых *ex vivo* [39].

Метод генерации новых β -клеток воссоздает процесс неогенеза в развивающемся плоде, когда β -клетки развиваются из примитивных предшественников (прекурсоров). Этот процесс может быть заново активирован сочетанием ЭРФ и гастрин, с включением клеток-предшественников, присутствующих в панкреатическом протоке любого человека. Новые исследования показали, что сочетание этих 2 ростовых факторов может увеличить количество β -клеток в 3 раза. ЭРФ способствует делению прекурсорных клеток, а гастрин способствует их дифференцировке в β -клетки. Таким образом отдельно ни один ростовой фактор не эффективен, только сочетание дает должный результат. Процесс неогенеза можно остановить в любой момент, прекратив введение факторов роста и дифференцировки.

Регенерация позволит восстановить функцию β -клеток без трансплантации, которая требует источника островковых клеток. Кроме того, в настоящее время чтобы получить достаточное количество β -клеток для одной трансплантации необходимо 2—3 поджелудочные железы. Культивирование β -клеток *in vitro* позволит получить достаточное их количество для 3 пересадок (<http://www.jdrf.org>). Успешный результат применения ЭРФ с гастрином способствовал началу новых клинических исследований (<http://www.transitiontherapeutics.com/>).

Вероятно, для больных СД 1-го типа с большим стажем заболевания, т. е. с очень низкой или полностью отсутствующей собственной остаточной секрецией инсулина, необходимо будет применять иммунотерапию в сочетании с трансплантацией β -клеток.

Дендритные клетки

Дендритные клетки (ДК) относятся к группе антиген-презентирующих клеток. Следовательно, основной их функцией является обработка и презентация антигенного материала другим иммунным клеткам. Больше всего ДК находится в тканях, которые соприкасаются с внешней средой, например в толще эпителиального слоя слизистой оболочки кишечника, в подслизистой респира-

торного, желудочно-кишечного и урогенитального трактов. Развитие иммунологической толерантности в первую очередь связывают именно с ДК.

При попадании в очаг воспаления незрелые ДК, взаимодействуя с антигенами и подвергаясь воздействию провоспалительных сигналов, претерпевают процесс созревания посредством ряда внутренних механизмов. Затем они мигрируют в анатомически ближайшие лимфатические узлы, где происходит процесс антигенпрезентации комплекса МНС/антиген наивным (не активированным) Т-клеткам через ТКР. Активация Т-клетки требует двух сигналов. Первый — это антигенспецифическое взаимодействие ТКР с комплексом МНС/АГ на поверхности АПК. Второй сигнал опосредован взаимодействием между молекулой CD28 на поверхности Т-клетки и CD80/CD86 на поверхности АПК. Т-клетки экспрессируют на своей поверхности CTLA-4(CD152), который в 20 раз активнее связывается с CD80/CD86 по сравнению с CD28, но при этом не активирует Т-клетки. Отсутствие ко-стимуляторных молекул или ко-стимуляторного сигнала приводит к нарушению активации Т-клетки, что ведет к апоптозу или функциональной анергии (см. рисунок).

Многими исследованиями установлено, что незрелые ДК играют огромную роль в создании иммунологической толерантности. Экзогенное введение функционально незрелых ДК сопровождается длительным и стабильным выживанием аллогенного трансплантата у различных животных моделей [40]. Механизм, посредством которого осуществляется создание иммунологической толерантности, состоит в прямом и непрямом (через цитокины) воздействии ДК на Т-клетки, а также в стимулировании функционирования и развития регуляторных CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-Т-клеток [28].

В настоящее время проходит I фаза клинического исследования у взрослых больных СД 1-го типа с длительностью заболевания более 5 лет. ДК получают *in vitro* из аутологических лейкоцитов и добавляют к ним олигонуклеотиды (AS-ODN). Такие ДК экспрессируют очень малое количество ко-стимуляторных молекул CD80/CD86, их вводят пациентам внутривенно в область проксимальнее поджелудочной железы с целью добиться миграции введенных ДК в ближайшие к поджелудочной железе лимфатические узлы. В лимфатических узлах происходит взаимодействие этих ДК с аутоантигенами и затем с Т-клетками. Недостаток "второго сигнала" приводит к снижению активности аутореактивных и формированию регуляторных Т-клеток.

Использование ДК до манифестации или сразу после нее должно значительно усилить эффект от их приме-

Таблица 2

Комбинированная иммунотерапия СД 1-го типа

Иммунотерапевтический препарат	Название исследования, статус	Количество, характеристика участников и критерии включения в исследование	Путь введения и дозировка препарата	Результат	Источник
ИЛ-2 и сиролимус	Продолжается 1-я фаза	10 больных СД 1-го типа в возрасте 18—45 лет с длительностью болезни 3—48 мес	ИЛ-2 подкожно 4,5 · 10 ⁶ МЕ/сут, сиролимус перорально 2 мг	—	NCT00525889*
Микофенолата мофетил (Mycophenolate mofetil/CellCept®) и даклизумаб (Daclizumab/Zenara®)	POPPH (Preservation of Pancreatic Production of Insulin Through Immunosuppression), продолжается	108 больных СД 1-го типа в возрасте 8—45 лет с длительностью болезни не более 3 мес	—	—	NCT00100178*
Анти-CD3 и проинсулин	Планируется	—	—	—	http://www.dvdc.org.au
Гастрин (TT-223) и GLP-1	Продолжается 2 фаза	—	—	—	http://www.transitiontherapeutics.com

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

ния, что будет сопровождаться значительно лучшим результатом. Такое исследование планируется сразу после окончания 1-й фазы проходящего в настоящее время, которое должно показать безопасность применения аутологических ДК у людей.

Заключение

Первые клинические результаты применения некоторых ИТП обнадеживают. Положительные результаты отмечены для анти-CD3 MKAT, DiaPep277 и GAD65 (DI-AMYD®). Однако ни у кого из пациентов в этих исследованиях не была достигнута эугликемия и толерантность к β -клеткам. Еще рано говорить о широком применении данных препаратов, необходимо дождаться окончания проводимых в настоящее время исследований на больших группах больных СД, оценить эффективность и выявить возможные побочные эффекты в течение более длительного периода времени.

Существуют два основных направления в поиске новых ИТП: антигенспецифичная и антигеннеспецифичная терапия. Преимущества антигенспецифичной терапии состоят в локальности ее воздействия, с минимумом или полным отсутствием побочных эффектов, а эффект от такого лечения должен быть длительным и не требовать повторных введений. Однако надо помнить, что не все аутоантигены одинаково эффективны. Нельзя исключать возможность того, что они могут приводить к прогрессированию СД, как в случае с рассеянным склерозом [5]. К сожалению, среди всех апробированных аутоантигенов лишь только рекомбинантный GAD65 (DI-AMYD®) у пациентов с LADA и пероральный инсулин в группе больных с высоким титром IAA оказались эффективными. Тем не менее ученые не оставляют попыток найти эффективные методы антигенспецифичной терапии, о чем свидетельствуют продолжающиеся исследования в этом направлении. В таком случае, казалось бы, перспективней должны выглядеть методы антигеннеспецифичной терапии. Однако они имеют свои недостатки, основной из которых — побочные эффекты.

Также существенным является вопрос о времени начала иммунотерапии. С одной стороны, чем раньше будет начато лечение СД, тем выше вероятность успеха. Для решения этой задачи в настоящее время имеются мощные средства: исследование генетических HLA-маркеров, антител к β -клеткам, исследование секреции инсулина и толерантности к глюкозе. Дополнением к этому будет служить идентификация новых аутоантигенов, участвующих в аутоиммунном процессе, например ZnT8(Slc30A8), который обнаруживается у 26% больных СД 1-го типа, негативных по IAA, GAD, ICA и IA-2 [40]. С другой стороны, иммунотерапия после манифестации СД связана с более оправданным риском вмешательства и меньшей длительностью иммунотерапии, с быстрым получением результата.

Далеко не все проведенные иммунотерапевтические вмешательства были эффективны. Использование широкого спектра ИТП отчасти связано с недостаточно ясным пониманием в настоящее время как самого патогенетического механизма аутоиммунного поражения β -клеток, так и факторов, провоцирующих и предрасполагающих к этому. СД 1-го типа — Т-клеточноопосредованное тканеспецифичное аутоиммунное заболевание, основным патогенетическим звеном которого является возникновение аутоагрессивных Т-клеток. В-клетки также играют роль в аутоиммунном процессе, однако их значение в нем до конца не ясно [6]. Появление АТ к β -клеткам не всегда связано с развитием СД 1-го типа, а отсутствие иерархии в появлении аутоантител свидетельствует либо о том, что инициализирующий антиген еще не известен, либо о том, что существует множество путей развития и различных форм СД 1-го типа в зависимости от имму-

нологической перспективы. Комплексность развития заболевания может быть дополнена независимыми этиологическими событиями, запущенными различными внешними факторами. Результаты завершенных к настоящему времени иммунотерапевтических исследований при СД также свидетельствуют в пользу достаточно гибкого и полиморфного иммунопатологического процесса, лежащего в основе аутоиммунного поражения при СД. Такие иммунотерапевтические вмешательства, как DiaPep277, GAD65 и др., оказываются эффективными не у всех больных: например, применение инсулина с профилактической целью оказалось эффективным только в группе высокого риска по развитию СД с высоким титром IAA. Таким образом, дальнейшее продвижение в понимании аутоиммунного процесса при СД, очевидно, будет способствовать появлению и внедрению других — новых и более эффективных ИТП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин Е. И., Хощенко О. М., Душкин М. И. // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 3—8.
2. Allen H. F., Klingensmith G. J., Jensen P. et al. // *Diabetes Care*. — 1999. — Vol. 22. — P. 1703—1707.
3. Anonymous. The Canadian-European Randomized Control Trial Group // *Diabetes*. — 1988. — Vol. 37. — P. 1574—1582.
4. Belghith M. et al. // *Nat. Med.* — 2003. — Vol. 9. — P. 1202—1208.
5. Bielekova B. et al. // *Nat. Med.* — 2000. — Vol. 6, N 10. — P. 1167—1175.
6. Bingley P. J., Christie M. R., Bonifacio E. et al. // *Diabetes*. — 1994. — Vol. 43. — P. 1304—1310.
7. Bjork E., Kampe O., Andersson A., Karlsson F. A. // *Diabetologia*. — 1992. — Vol. 35. — P. 490—493.
8. Bjork E., Berne C., Kampe O. et al. // *Diabetes*. — 1996. — Vol. 45. — P. 1427—1430.
9. Bresson D., Togher L., Rodrigo E. et al. // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 1371—1381.
10. Brod S. A., Atkinson M., Lavis V. R. et al. // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2001. — Vol. 21. — P. 1021—1030.
11. Chase H. P., Butler-Simon N., Garg S. K. et al. // *Pediatrics*. — 1990. — Vol. 85. — P. 241—245.
12. Cook J. J., Hudson I., Harrison L. C. et al. // *Diabetes*. — 1989. — Vol. 38. — P. 779—783.
13. Coutant R., Landais P., Rosilio M. et al. // *Diabetologia*. — 1998. — Vol. 41. — P. 1040—1046.
14. Eisenbarth G. S., Srikanta S., Jackson R. et al. // *Diabetes Res.* — 1985. — Vol. 2. — P. 271—276.
15. Eizirik D. L., Strandell E., Sandler S. // *Diabetologia*. — 1988. — Vol. 31. — P. 168—174.
16. Elliott J. F., Marlin K. L., Couch R. M. // *Diabetes Care*. — 1998. — Vol. 21. — P. 1691—1693.
17. Feutren G., Papoz L., Assan R. et al. // *Lancet*. — 1986. — Vol. 2. — P. 119—124.
18. Gonzalo J. A., Gonzalez-Garcia A., Kalland T. et al. // *Eur. J. Immunol.* — 1993. — Vol. 23. — P. 2372—2374.
19. Gross D. J., Sidi H., Weiss L. et al. // *Diabetologia*. — 1994. — Vol. 37. — P. 1195—1201.
20. Hagopian W. A., Karlsen A. E., Petersen J. S. et al. // *Endocrinology*. — 1993. — Vol. 132. — P. 2674—2681.
21. Herold K. C., Hagopian W., Auger J. A. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 1692—1698.
22. Kalland T., Alm G., Stalhandske T. // *J. Immunol.* — 1985. — Vol. 134. — P. 3956—3961.
23. Karussis D. M., Meiner Z., Lehmann D. et al. // *Neurology*. — 1996. — Vol. 47. — P. 341—346.
24. Keymeulen B., Vandemeulebroucke E., Ziegler A. G. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 2598—2608.
25. Kullin M., Li Z., Hansen J. B. et al. // *Diabetes*. — 2000. — Vol. 49. — P. 1131—1136.
26. Larson E. T. // *Int. J. Immunopharmacol.* — 1987. — Vol. 9. — P. 425.
27. Nagler-Anderson C., Bhan A. K., Podolsky D. K., Terhorst C. // *Nat. Immunol.* — 2004. — Vol. 5. — P. 119—122.
28. Nouri-Shirazi M., Thomson A. W. // *Expert Opin. Biol. Ther.* — 2006. — Vol. 6, N 4. — P. 325—339.

29. O'Brien D., Butler N., Chase H. P. et al. // *Diabetes Care*. — 1988. — Vol. 11. — P. 297.
30. Oikawa Y. et al. // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 171, N 11. — P. 5865–5875.
31. Ortqvist E., Bjork E., Wallensteen M. et al. // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 2191–2197.
32. Pozzilli P., Visalli N., Boccuni M. L. et al. // *Diabet. Med.* — 1994. — Vol. 11. — P. 98–104.
33. Rabinovitch A., Suarez-Pinzon W. L., Shapiro A. M. et al. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 638–645.
34. Rapoport M. J., Weiss L., Mor A. et al. // *J. Immunol.* — 1996. — Vol. 157. — P. 4721–4725.
35. Redondo C., Flores I., Gonzales A. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 98, N 5. — P. 1245–1252.
36. Rothe H. et al. // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 163, N 3. — P. 1230–1236.
37. Silverstein J., Maclaren N., Riley W. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 319. — P. 599–604.
38. Skyler J. S., Rabinovitch A. // *J. Diabet. Compl.* — 1992. — Vol. 6. — P. 77–88.
39. Suarez-Pinzon W. L., Lakey J. R. T., Brand S. J., Rabinovitch A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 90, N 6. — P. 3401–3409.
40. Wenzlau J. M., Juhl K., Yu L. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. US.* — 2007. — Vol. 104, N 43. — P. 17040–17045.
41. Zhang Z. L. et al. // *Acta Pharmacol. Sin.* — 2003. — Vol. 24, N 8. — P. 751–756.

Поступила 10.11.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.379-008.64-055.25-06:[616.831.41+616.432+618.11]-07

О. Р. Григорян, А. А. Охотникова, Е. Н. Андреева

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДАЛЬНАЯ СИСТЕМА ПРИ НАРУШЕНИЯХ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

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

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) оказывает негативное воздействие на становление и функционирование репродуктивной системы молодых девушек. Время дебюта СД1 (особенно в препубертатном периоде), длительность заболевания и отсутствие компенсации углеводного обмена являются причиной задержки пубертата, отрицательно влияют на возраст наступления менархе, а также увеличивают частоту нарушений менструального цикла (преимущественно по типу олиго- и аменореи).

В настоящее время, несмотря на большое количество исследований на данную тему, основную причину репродуктивной дисфункции выявить не удается, однако достоверно известно отрицательное влияние СД1 на различные звенья гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему. Патогенетические механизмы репродуктивных нарушений заключаются в подавлении импульсной генерации гонадотропин-рилизинг-гормона за счет повышения центральной допаминэргической и опиатной активности, снижения концентрации инсулиновых рецепторов на нейронах, продуцирующих Гн-РГ, изменения концентрации гормона лептина в сыворотке больных девочек. При СД1, помимо гипоталамических влияний, возможно непосредственное воздействие на гипофиз продуктов свободнорадикального окисления липидов, приводящее к снижению продукции тропных гормонов. Также рассматривается первично-овариальный генез нарушений менструального цикла у девушек, больных СД1. Актуальными являются исследования аутоантител к различным структурам яичников, изменений концентрации ИФР-1 и гормона грелина при СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, репродуктивная система, пубертат.

O.R. Grigoryan, A.A. Okhotnikova, E.N. Andreeva

HYPOTHALAMO-PITUITARY-GONADAL AXIS IN GIRLS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS MENSTRUAL DISORDERS AND OVARIAN DYSFUNCTION

Endocrinological Research Centre, Moscow

Type 1 diabetes mellitus (DM) has negative effect on the development and functioning of the reproductive system in young girls. The time of onset of type 1 DM (especially in the puberty period), duration of the disease, and poor compensation of disturbed carbohydrate metabolism are supposed to be the most probable causes of delayed pubertal development exerting negative effect on the age of menarche and increasing the frequency of menstrual problems (largely oligo- and amenorrhea). Despite a wealth of relevant investigations, the cause of reproductive dysfunction remains unknown even though negative effect of type 1 DM on different components of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis has been fairly well documented. The pathogenetic mechanisms of reproductive disorders may consist of suppression of pulsed production of gonadotropin releasing hormone (GnRH) due to enhanced central dopaminergic and opiate activities, decreased concentration of insulin receptors on GnRH-synthesizing neurones, and changes of serum leptin level in the affected girls. In patients with type 1 DM, hypothalamic effects on the pituitary may be supplemented by the direct action of products of free radical oxidative activity leading to a decrease in the production of trophic hormones. Also considered, is primary ovarian origin of menstrual disturbances in girls with type 1 DM. Of great importance are studies concerning autoantibodies against different ovarian structures, variations in concentrations of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and hormone ghrelin.

Key words: type 1 diabetes mellitus, reproductive system, puberty

Сведения об авторах

Для контактов:

Григорян Ольга Рафаэлевна, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. ЭНЦ.

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

Телефон/факс: 8-499-126-75-44

iceberg1995@mail.ru

Охотникова Анна Александровна, врач-ординатор ЭНЦ.

Андреева Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. отд. эндокринной гинекологии ЭНЦ.

По данным Департамента медико-социальных проблем семьи, материнства и детства, в России около 1/5 части женского населения представлено девочками от 0 до 18 лет. При этом на истинное звено потенциально фертильного возраста в будущем (девочки 10—15 лет) приходится 9,2% [1]. Всероссийская диспансеризация 2002 г. показала, что хронической патологией страдают более чем 5 млн детей и подростков, а расстройства соматического и психического здоровья в сочетании с патологией репродуктивной системы встречаются у 50% девочек в возрасте до 18 лет [1].

Ведущее место среди эндокринной патологии детского и юношеского возраста занимает сахарный диабет (СД) 1-го типа (СД1), заболеваемость которым в течение последних 20 лет имеет стойкую тенденцию к увеличению. СД1 представляет собой генетически детерминированное заболевание и является результатом клеточно-опосредованной аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы [4]. Ежегодно число больных СД1 увеличивается на 5—7%, а каждые 12—15 лет удваивается. Наиболее часто СД1 выявляется в возрасте до 15 лет (у 20—50% от всех заболевших СД1) [4].

Среди гинекологических эндокринных заболеваний у женщин, больных СД 1-го типа, репродуктивная дисфункция является одной из преобладающих проблем.

1. Влияние СД1 на становление и течение физиологического пубертата и менструальной функции у девочек

СД1 неблагоприятно влияет на половое созревание, становление и течение пубертата, проявляется у девочек с СД1 в виде задержки полового развития (ЗПР), задержки возраста менархе и различных нарушений менструального цикла [7, 10, 31, 41]. Так, по данным некоторых исследователей начало пубертата при СД1 задерживается в среднем на 0,51 года для телархе (2-я стадия по Таннеру) и на 0,08 года — для пубархе (2-я стадия по Таннеру) по сравнению с общей популяцией. При этом дети с СД1 достигают половой зрелости одновременно со своими здоровыми сверстниками, догоняя их к 5-й стадии полового развития по Таннеру [31]. Средний возраст наступления менархе в популяции здоровых девочек по Московскому региону составляет 12,4 года. У девочек с СД1 наступление менархе задерживается на 0,1—1,1 или 0,4—1,3 года (по данным разных авторов), причем наибольшая задержка определяется в случаях манифестации СД в возрасте 5—9 лет [10, 24, 31]. Задержка возраста менархе является фактором риска по развитию снижения минеральной плотности костной ткани и нарушений менструального цикла, приводящих впоследствии к снижению фертильности и остеопорозу [31]. В последующем нарушения менструального цикла встречаются у 1/3 всех женщин, больных СД1 [10, 31, 37]. Среди основных нарушений менструального цикла у девушек и женщин с СД1 по сравнению с женщинами без эндокринопатий на первое место выходят олигоменорея и аменорея [10].

Олигоменорея наблюдается у 10,6—14% больных с нарушениями менструального цикла, полименорея встречается в 7,3% случаев, вторичная аменорея в среднем — от 8 до 28% случаев, первичная аменорея наблюдается у 4,9% больных, что в 4 раза чаще, чем у их здоровых сверстниц [9, 10, 31]. Всего 11% женщин с СД1 не имеют какой-либо гинекологической патологии и отмечают своевременное наступление менархе [14].

Такие факторы, как время дебюта СД, степень компенсации основного заболевания, также играют важную роль в становлении функции репродуктивной системы у данной категории больных [9, 10, 31].

При исследовании факторов риска развития нарушений полового, физического развития и менструальной функции у больных СД1 особое значение имеет возраст

дебюта заболевания, а именно — препубертатный период (7—11 лет). Доля больных с выраженной задержкой полового и физического развития с дебютом СД1 в препубертатном периоде составляет 61,9%, в то время как в раннем периоде (3—7 лет) — 14,3%, в активном пубертатном периоде (11—14 лет) — 14,3% и в постпубертатном периоде (старше 14 лет) — 9,5% [9, 15, 31].

Неудовлетворительный контроль гликемии оказывает большое влияние на нарушения фертильности и менструального цикла [15]. Значения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), уровня гликемии в течение суток достоверно коррелируются с возрастом начала пубертата и возрастом менархе у девочек с СД1 [31]. При повышении уровня HbA_{1c} увеличивается и доля девушек с нарушениями менструальной функции, достигая достоверного уровня при значении данного показателя более 10% [34].

У девочек с СД1 показатели гликемии часто ухудшаются в период пубертата в связи с быстрым ростом и физическим развитием, сопровождающимися гормональной перестройкой в организме, включая повышение потребности в инсулине [16]. Недостаточное поступление экзогенно вводимого инсулина у подростков с СД1 приводит к снижению продукции ИФР-1 и повышению продукции ИФР-связывающего пептида-1 в печени. Низкие уровни ИФР-1 в свою очередь (вследствие отсутствия механизма отрицательной обратной связи) приводят к гиперсекреции гормона роста (ГР), который активирует процессы глюконеогенеза. Происходит ухудшение контроля за метаболизмом глюкозы [16, 21, 25, 40]. Декомпенсация углеводного обмена оказывает отрицательное влияние на процесс полового созревания [9, 10, 31]. Гиперсекреция ГР у пациентов с плохо контролируемым уровнем гликемии может явиться триггерным механизмом развития сосудистых осложнений СД1 [21]. У девушек с микро- и макрососудистыми осложнениями СД гораздо чаще встречаются эпизоды вторичной аменореи, а первая менструация наступает в более поздние сроки. Подобные нарушения менструального цикла могут являться своего рода маркером степени компенсации тяжести течения основного заболевания [10, 31]. При этом большинство нарушений в системе ГР-ИФР может быть нивелировано с помощью адекватной инсулинотерапии [16].

Начало пубертата у девочек с СД1 достоверно ассоциируется с величиной индекса массы тела (ИМТ) [30, 31]. Возраст менархе находится в обратной зависимости от ИМТ. При этом менструации начинаются раньше у девочек с более высоким ИМТ по сравнению с девочками с более низким ИМТ [31].

СД1 оказывает негативное воздействие на репродуктивную систему женщины посредством различных патогенетических механизмов, воздействующих на все уровни регуляции эндокринных структур (гипоталамус, аденогипофиз, гонады) и тесно взаимосвязанных между собой [10]. В настоящее время не представляется возможным выделить в качестве ведущей какую-либо из форм хронической ановуляции (гипоталамическая, гипофизарная, яичниковая), преобладающих у данной категории больных [10]. При этом условно все патогенетические нарушения можно разделить на составляющие по влиянию на каждое из звеньев гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

2.1 Влияние различных нейропептидов на функционирование гипоталамического звена гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы у девочек с СД1

Репродуктивная система инициирует свою активность за счет секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ) — продукта специфических нейронов, расположенных у примата и человека в аркуатных ядрах медио-

базального гипоталамуса. Нейроны медиобазального гипоталамуса секретируют Гн-РГ в гипоталамическую портальную систему в импульсном режиме, необходимом для физиологической функции гонадотрофов [3]. Импульсный характер секреции Гн-РГ является генетически запрограммированным процессом, однако периферические стероиды и многочисленные биологические факторы могут оказывать влияние на изменение ритма его секреции. Стимулируют выброс Гн-РГ норадренергическая система и нейропептид Y, оказывают ингибирующее влияние — серотонинергическая система, интерлейкины, мелатонин, дофамин, опиаты [3].

Олигоменорея и аменорея, ассоциированные с СД1, чаще всего имеют гипоталамическое происхождение, заключающееся в нарушении пульсовой генерации Гн-РГ [10, 15, 31, 36, 41]. Точные патофизиологические механизмы, способствующие дисфункции нейрональной системы передачи Гн-РГ, до конца не известны, однако у девушек с СД1 выявляется усиление активности центральных опиатных рецепторов, допаминергической активности [10, 31]. Для определения допаминергического влияния на ЛГ, ФСГ и пролактин у женщин с СД1 с аменореей и/или нормальным менструальным циклом проводили исследование с метоклопрамидом, блокирующим синтез дофамина. При введении метоклопрамида происходило достоверное повышение исходно низких (и базальных, и пиковых) уровней ЛГ и ФСГ в группе больных с аменореей [10].

Для исследования участия повышенного опиатного тонуса в патогенезе нарушения импульсной секреции Гн-РГ проводили тесты с налоксоном — опиатным антагонистом, увеличивающим секрецию гонадотропинов. При этом в одних исследованиях в группах больных СД1 продолжительностью менее 10 лет и нормальным менструальным циклом исходно низкие концентрации ЛГ и ФСГ повышались, в других же работах в группах больных СД1 с аменореей при введении налоксона не было статистически значимого изменения уровня тропных гормонов [10].

Нарушение выработки Гн-РГ в гипоталамусе зависит от активности нескольких нейропептидов. Наряду с изменением функционирования описанных ранее опиатной и допаминовой систем, предполагаются также нарушения в работе системы GABA (гамма-аминобутировая кислота). В одном из исследований было обнаружено появление при СД1 антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD) — ключевого фермента в синтезе гамма-аминобутировой кислоты (GABA) — и снижение концентрации GABA [24]. С другой стороны, GABA оказывает стимулирующее действие на продукцию в гипоталамусе соматостатина — антагониста ГР [24]. А нарушение выработки соматостатина является одной из причин увеличения концентрации ГР при СД1, что ведет к нарушению метаболического контроля. В противоположность этому исследованию имеются данные об ингибирующем влиянии нейротрансмиттера GABA на импульсную секрецию Гн-РГ [3].

2.2 Нарушение импульсного режима гипоталамической секреции у девочек с СД1 в период пубертата

Одной из гипотез торможения импульсной секреции Гн-РГ, объясняющих зависимость тяжести нарушения менструального цикла от уровня метаболического контроля, является то, что при СД1 в сыворотке крови значительно повышается уровень продуктов гликозилирования [31]. Конечные продукты гликозилирования, в том числе различные белки, могут участвовать в процессе подавления в гипоталамусе волнообразной продукции Гн-РГ в пубертатном периоде, вследствие чего происходит задержка пубертата в общем и менархе в частности [31]. Другая гипотеза заключается в наличии хронической тотальной недостаточности инсулина в организме больных СД1, о чем свидетельствуют повышенные уровни глики-

рованного гемоглобина [31]. Общеизвестно, что инсулин в гипоталамусе, помимо контроля за насыщением, участвует также в регуляции репродуктивной функции организма, что подтверждено рядом опытов *in vitro* и *in vivo* [18, 19, 32]. У мышей, не имевших рецепторов к инсулину, в исследовании отмечались центральный гипогонадизм и нарушение созревания овариальных фолликулов [18, 32]. Более того, при экзогенном повышении уровня инсулина в крови таких мышей увеличивался уровень ЛГ вследствие гипоталамических эффектов инсулина [19]. Также имеется исследование, подтверждающее, что инсулин способен регулировать продукцию Гн-РГ посредством экспрессии инсулиновых рецепторов на нейронах, продуцирующих Гн-РГ (эффекты инсулина на нейроэндокринную часть репродуктивной оси обеспечиваются за счет активации ферментативного пути МАРК ЕРК 1/2) [18, 32]. У детей с СД1 может отмечаться нарушение нормального функционирования вышеуказанных нейронов вследствие недостаточного поступления экзогенно вводимого инсулина, что клинически проявляется ЗПР [31].

В ряде исследований продемонстрировано, что СД1 сопровождается умеренным хроническим гиперкортицизмом, выявлено статистически значимое повышение уровня АКГГ и β -эндорфинов в ответ на введение кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) у женщин с СД1 и аменореей по сравнению с женщинами с СД и нормальным менструальным циклом [10, 27]. Стресс индуцирует активацию гипоталамической секреции КРГ, повышение же уровня β -эндорфинов подавляет секрецию Гн-РГ и, следовательно, ЛГ и ФСГ, что, вероятно, является причиной ановуляции, а в более тяжелых случаях и аменореи [10, 27]. Повышение уровня кортизола отрицательно влияет на метаболический контроль [27].

При декомпенсации СД1 энергетическое голодание в результате нарушения утилизации глюкозы клетками воспринимается организмом как стресс [10]. Стресс — неспецифическая нейрогормональная реакция организма, возникающая в ответ на действие различных чрезвычайных раздражителей, угрожающих нарушению гомеостаза [11]. Под влиянием стресса наравне со снижением импульсной активности Гн-РГ происходит чрезмерное увеличение стимуляции секреции гонадотропинов [26]. Оба эти действия оказывают пагубный эффект на менструальный цикл. Увеличивается частота пульсовых волн высвобождения ЛГ (частые, высокие и длительные пики ЛГ), при этом высокие концентрации ЛГ вызывают рефрактерное торможение стероидогенеза [3, 26].

Еще одним гормоном, влияющим на импульсную продукцию Гн-РГ, является лептин. Лептин представляет собой гормон, продуцируемый жировыми клетками, плацентой и яичниками, что говорит о его влиянии на репродуктивную функцию [29]. Уровень лептина в сыворотке крови является индикатором суммарного энергетического резерва жировой ткани, при этом гормон отражает не только количество накопленного жира, но и нарушения энергетического обмена: при голодании он значительно снижается, при избыточном поступлении пищи в организм — повышается [29]. В период пубертата лептин передает в головной мозг информацию о накоплении в организме минимума жировой ткани, необходимого для индукции полового созревания, обеспечения регулярных менструальных циклов и способности к репродукции. Механизм регулирующего влияния лептина на секрецию люлиберина и функцию гипоталамо-гипоталамическо-гонадной системы до сих пор не известен [29]. По некоторым данным, лептин оказывает стимулирующее влияние на импульсную продукцию Гн-РГ, что подтверждается исследованиями, при которых введение лептина неполовозрелым мышам и низшим приматам ускоряет процессы полового созревания [3, 29]. У здоровых детей в препубертатном периоде уровень лептина повышается параллельно увеличению массы тела, дости-

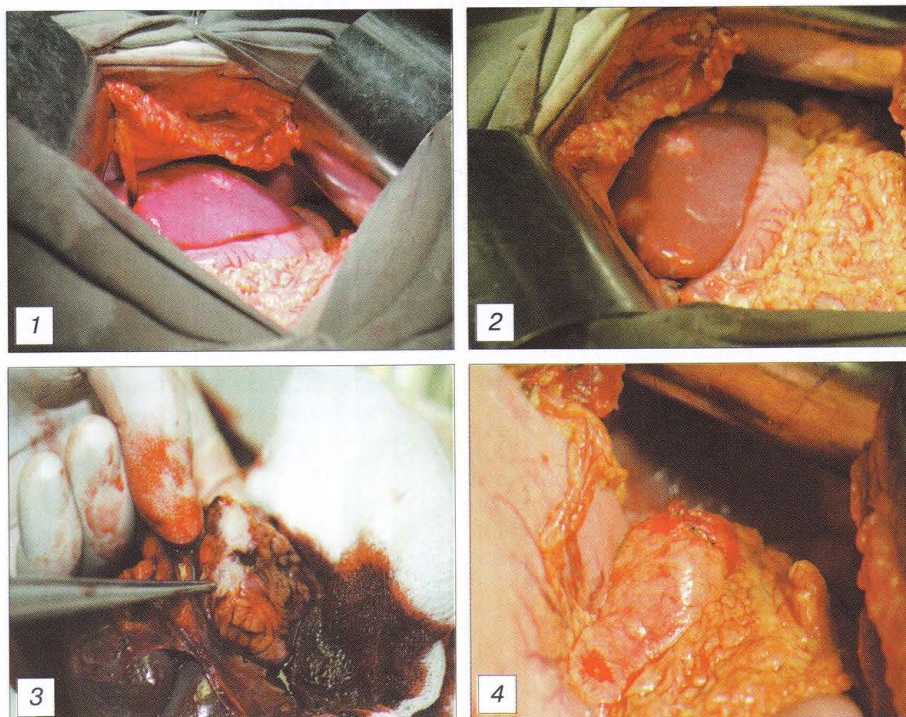
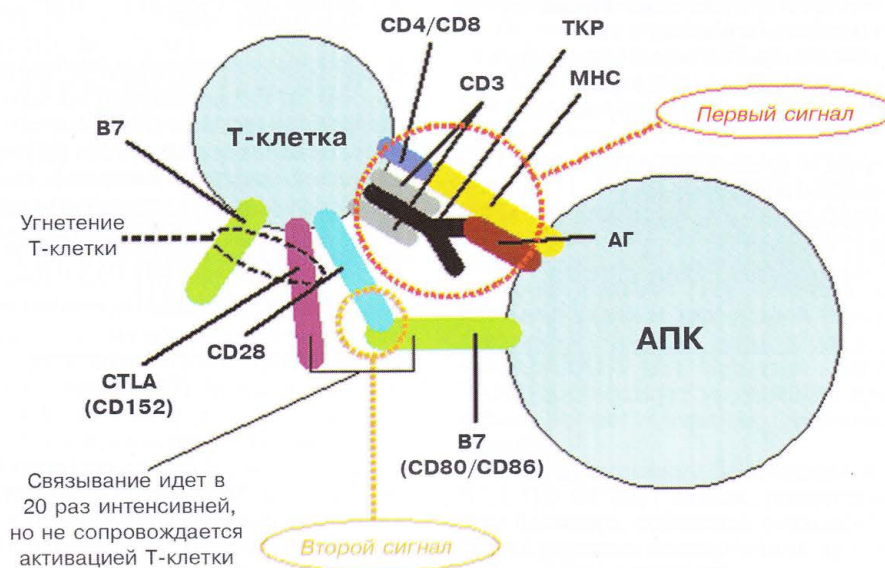


Рис. 4. Ход операции: дистальная резекция поджелудочной железы. Метастатическое поражение печени.

Фотографии выполнены и представлены А. В. Егоровым и И. А. Васильевым.



Механизм активации Т-клеток. Объяснение в тексте.

гая максимума с началом полового созревания, т. е. играя роль своеобразного пускового фактора, инициирующего процессы полового созревания [29]. В последние годы интересной является гипотеза об участии лептина в адаптации организма к частичному и полному голоданию, согласно которой основными функциями лептина должны быть снижение расхода энергии и мобилизация энергетических ресурсов (в том числе за счет подавления репродуктивной функции), исключая затраты энергии, связанные с беременностью и лактацией [29].

Одним из клинических проявлений СД1 у детей и подростков является снижение массы тела, наблюдаемое в 80% случаев [4]. При этом исследования по изучению уровня лептина у детей и подростков, больных СД1, в большом объеме не проводились. Однако можно предположить, что снижение уровня лептина в сыворотке крови у данной категории больных может являться одним из патогенетических механизмов задержки пубертата у детей и подростков с нарушениями углеводного обмена.

3. Патогенетические аспекты снижения гонадотропной функции гипофиза в период пубертата у девочек с СД1

Повреждение пульсовой генерации Гн-РГ вызывает у девочек, больных СД, снижение гонадотропной функции гипофиза. По результатам большинства исследований, концентрация ЛГ, а также его импульсная активность были достоверно ниже у девочек с СД1 по сравнению с их здоровыми сверстницами, и у девочек с СД1 и аменореей по сравнению с больными девочками, но без нарушений менструального цикла [9, 10, 20, 27, 36]. Данные о секреции ФСГ очень противоречивы. Приводятся сведения как о нормальном, так и о пониженном базальном уровне ФСГ у женщин с СД1 и вторичной аменореей [10]. Не установлено зависимости между степенью и типом нарушений менструального цикла и характером изменений в секреции гонадотропных гормонов. Однако выявлено нарушение в циклической секреции гонадотропинов и половых гормонов в течение менструального цикла у больных СД1, проявляющееся стойким, а не пиковым характером в секреции ЛГ, ФСГ в первую половину лютеиновой фазы цикла; при этом коэффициент ЛГ/ФСГ значительно ниже такового у здоровых женщин [10]. В то же время стимуляция леупролидом (аналог Гн-РГ) вызвала нормальный ответ гонадотропинов у всех девочек, больных СД1 [10, 20, 27, 31].

Снижение импульсной активности ЛГ может происходить не только в результате нарушения гипоталамо-гипофизарных взаимодействий, но и вследствие дисфункции самого гипофиза [36]. Имелись предположения о том, что нормальная гипофизарная функция может ухудшаться с увеличением длительности СД1 и выявлена положительная связь между снижением секреции ЛГ и длительностью СД1 [10]. В других исследованиях данная гипотеза не имела подтверждения [10, 31].

У больных СД1 формируется целый спектр тканевых, органических и особенно сосудистых нарушений; установлено, что немаловажную роль здесь играют процессы свободнорадикального окисления (СРО) липидов и состояния антиоксидантной защиты (АОЗ) [8, 9, 10]. При СД1 повышается концентрация продуктов СРО липидов, в первую очередь малонового альдегида и диеновых конъюгатов, снижается активность системы АОЗ, проявляющаяся уменьшением активности глутатиона и концентрации α -токоферола и ретинола [9]. Нарушение баланса в антиоксидантной системе влияет на гонадотропную функцию гипофиза и, наряду с другими факторами, может приводить к снижению продукции ЛГ, ФСГ, пролактина, вызывая задержку полового и физического развития у детей с СД1 [9].

4.1 Значение овариальных аутоантител в первично-овариальном генезе нарушений менструального цикла у девочек с СД1 в период пубертата

В последние годы большое значение уделяется первично-овариальному генезу нарушений менструального цикла у девушек, больных СД1 [10].

У женщин детородного возраста, больных СД, с сохраненным менструальным циклом отмечается сниженный уровень эстрадиола во всех фазах менструального цикла [2, 10]. Достоверное снижение уровня эстрогенов отмечено также и у девушек-подростков, больных СД1 [10].

Одним из возможных патогенетических механизмов преждевременного "угасания" и нарушений в функционировании яичников у девочек, больных СД1 является аутоиммунная "агрессия" против ткани яичников [11, 31]. Повышенные титры аутоантител к ткани яичников у девушек, больных СД 1-го типа, встречаются гораздо чаще, чем в группе их здоровых сверстниц (у 14,1 и 2,5% соответственно) [11]. Овариальные антитела хотя бы к одному структурному элементу яичниковой ткани по одним данным обнаруживаются у 67,9% больных СД1 девочек, по другим — позитивные результаты получены в 14,1% случаев [11, 31]. Столь высокие показатели в первом случае объясняются исследователями наличием перекрестной реакции стероидпродуцирующих клеток как гонад, так и надпочечников, не исключая при этом наличия в сыворотке крови обследованных больных дополнительно аутоантител к ткани надпочечников [5, 11]. У девочек с СД1 имеется большой диапазон выявляемых циркулирующих антител [31]. Аутоантитела к ткани яичников в основном представлены антителами к желточной оболочке ооцитов (ЗР — pellucid zone) и ооплазме (ОО — ooplasm) и к различным структурам лютеиновых клеток, структурам внутренней теки фолликулов [11, 31].

Возраст менархе статистически достоверно зависит от длительности СД1 [31]. Чем раньше дебютирует заболевание в препубертатном периоде, тем выше вероятность того, что антиовариальные антитела могут образоваться в организме девочек, больных СД1 и нарушать функционирование яичников, вызывая увеличение возраста менархе и нарушения менструального цикла [31]. Однако существуют исследования, при которых зависимости между временем дебюта СД1 и частотой определения овариальных антител обнаружено не было [11].

По данным зарубежной литературы, антитела к инсулину были выявлены в 67,8% случаев, а от 6 до 32% больных СД1 имеют повышенные титры антител к тиреоидной пероксидазе — маркеру аутоиммунного тиреоидита; в 10,4% случаев — к тиреоглобулину. У 3—7% подростков с СД1 развивается какая-либо патология щитовидной железы [6, 11, 13, 31]. При этом у 75% пациентов с СД1 выявляется гипотиреоз, а у 25% — гипертиреоз [11]. По данным российских авторов, хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) выявляется в 11,4% случаев у данной категории больных [11]. Антитела одновременно к овариальной ткани и тиреоидной пероксидазе встречаются довольно часто, даже тогда, когда нет клинических проявлений ХАИТ [31]. При этом наличие гипотиреоза при ХАИТ способствует нарушению продукции гонадотропинов, и как следствие, нарушению менструальной функции.

Особое внимание необходимо уделить носительству HLA DQ B1*0201 аллеля, присутствие которого в генотипе больного, возможно, оказывает определенное влияние на развитие полиорганной аутоиммунной патологии [11]. Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПГС) — аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, основными составляющими симптомокомплекса которого являются: гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность и СД1. В одном

из исследований носители HLA DQ B1*0201 аллеля имели патологию щитовидной железы и повышенные титры овариальных аутоантител к желточной оболочке ооцитов (ЗР) [11]. Также существуют работы, в которых изучали уровень антител к стероидпродуцирующим клеткам у больных АПГС 1-го и 2-го типа. При исследовании наличия аутоантител к стероид-17- и 21-гидроксилазе, которые являются основными ферментативными системами надпочечников, у больных СД1 было обнаружено повышение их титра в 2,3% случаев [12].

4.2 Патогенетические аспекты овариальной дисрегуляции у девочек с СД1 в период пубертата

Задержка менархе и/или нарушения менструального цикла могут быть следствием овариальной дисрегуляции [31]. Так как инсулиновые рецепторы играют значительную роль в функционировании яичников, гипоинсулинемия, на которую указывают повышенные значения гликированного гемоглобина вследствие отсутствия гликемического контроля, может влиять на созревание и функционирование яичников [31]. Опираясь на данное заключение, можно сделать вывод, что адекватные дозы инсулина способны оказывать положительный эффект на сроки начала полового созревания и возраст наступления менархе [31].

Факторы роста — достаточно большая группа биологически активных веществ, стимулирующих или ингибирующих деление или дифференцировку различных клеток. ИФР-1 (соматомедин С), как и инсулин, способен влиять на функцию репродуктивной системы. В яичниках в культуре клеток гранулы инсулин и ИФР-1 повышают базальный и стимулированный (ЛГ, ФСГ, цАМФ) биосинтез прогестерона и эстрогенов, потенцируют стимулирующий эффект ФСГ, повышая ароматазную активность клеток гранулы и плотность ЛГ-рецепторов [12]. Снижение содержания ИФР-1 и инсулина у девочек с СД1 на данном уровне приводит к нарушению полноценного функционирования яичников.

Еще одним гормоном, влияющим на состояние репродуктивной системы, является грелин. Грелин — пептидный гормон, эндогенный лиганд рецепторов гормона роста типа 1а, стимулирует продукцию ГР [22]. Кроме этого, грелин способствует поддержанию энергетического гомеостаза, влияет на экзокринную и эндокринную функции поджелудочной железы, увеличивает уровень глюкозы в крови, влияет на сон и поведение, повышает аппетит, регулирует функцию репродуктивной системы: оказывает ингибирующее воздействие на секрецию гонадотропинов (ацетилированный грелин ингибирует как базальную импульсную секрецию ЛГ, так и ответ ЛГ на введение налоксона) [28]. Также гормон может влиять на сроки начала пубертата [22].

Грелин и его рецептор 1а также экспрессируются в яичниках и имеют четкое расположение и довольно широкое распространение (фолликулярные клетки, лютеальные клетки молодого, зрелого, старого и регрессирующего желтого тела; интерстициальные клетки ворот яичника) [23]. Есть исследования, доказывающие угнетающее влияние грелина на функцию лютеальных клеток человека. Под воздействием пептида происходит достоверное снижение продукции базального и стимулированного хорионическим гонадотропином прогестерона клетками желтого тела; снижаются базальная и стимулированная гипоксией концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста, необходимого для полноценного ангиогенеза с целью нормального развития и функционирования клеток желтого тела [33, 38, 39]. Имеются данные об обратной зависимости между концентрацией грелина и ИФР-1 при СД1 [17]. С другой стороны, отсутствует корреляция уровня грелина в сыворотке крови с уровнями глюкозы натощак, гликиро-

ванного гемоглобина, экзогенно вводимых доз инсулина [17]. Таким образом, концентрация грелина либо не изменяется при СД1, либо нормализуется после начала инсулинотерапии. При этом существуют данные, что уровень грелина в плазме крови детей, больных СД1, постоянно понижен [35]. В настоящее время действие грелина на репродуктивную систему организма здоровых, и тем более больных СД1 детей, освещено недостаточно и требует дальнейшего изучения.

Несмотря на значительное число научных исследований, освещающих вопросы патогенеза нарушений функции репродуктивной системы у девочек, больных СД1 в настоящее время основную причину, влияющую на то или иное звено гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, выявить невозможно. Особое внимание необходимо уделить открываемым в последнее время биологически активным пептидам (лептин, грелин и др.), синтезируемым эндокринной системой организма и оказывающим патологическое воздействие на функционирование гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у девочек, больных СД1. Это требует углубленного изучения репродуктивного здоровья данной категории больных. Нет единого алгоритма превентивной диагностики и предупреждения развития репродуктивных нарушений у девушек с нарушениями углеводного обмена с выявлением генетических и биохимических маркеров, способных влиять на инициацию и становление пубертата, на становление менструальной функции в свете дальнейшего углубленного изучения особенностей патогенеза нарушений функционирования репродуктивной системы у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В., Сухих Г. Т. // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. — М., 2007. — С. 47—53.
2. Бердыкльчева А. А. Репродуктивная функция у женщин, больных инсулинзависимым сахарным диабетом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
3. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. — М., 2002. — С. 12—15.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М., 2003. — С. 63—77.
5. Журкова М. В. // Пробл. эндокринологии. — 1976. — № 1. — С. 6—12.
6. Зубкова Н., Михальская Е., Амирова Н., Динер Н. // Врач. — 1998. — № 7. — С. 25—26.
7. Касаткина Э. П. Сахарный диабет у детей. — М., 1990.
8. Лейфер А. И., Солун М. Н. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — Т. 39, № 1. — С. 57—60.
9. Лещенко О. Я. // Лечащий врач. — 2004. — № 6. — С. 12—14.
10. Мешкова И. П., Григорян О. Р., Яровая И. С. и др. // Пробл. репрод. — 1999. — № 6. — С. 16—21.
11. Мешкова И. П., Григорян О. Р., Зилова А. В. и др. // Пробл. репрод. — 2000. — № 5. — С. 57—63.
12. Пищулин А. А., Бутков А. В., Удовиченко О. В. // Пробл. репрод. — 1999. — № 3. — С. 6—16.
13. Стекольников О. Д. // Пробл. репрод. — 1997. — № 2. — С. 15—20.
14. Стекольников О. Д., Григорян О. Р. // Акуш. и гин. — 1998. — № 3. — С. 41—45.
15. Arrais R. F., Dib S. A. // Hum. Reprod. — 2006. — Vol. 21, N 2. — P. 327—337.
16. Bereket A., Lang C. H., Wilson T. A. // Horm. Metab. Res. — 1999. — Vol. 31, N 2—3. — P. 172—181.
17. Bideci A., Camurdan M. O., Cinaz P. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 18, N 12. — P. 1433—1439.
18. Bruning J. C., Gautam D., Burks D. J. et al. // Science. — 2000. — Vol. 289. — P. 2122—2125.
19. Burcelin R., Thorens B., Glauser M. et al. // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144. — P. 4484—4491.
20. Codner E., Mook-Kanamori D., Bazaes R. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 7. — P. 3939—3945.

21. Dunger D. B., Regan F. M., Acerini C. L. // *Endocr. Dev.* — 2005. — Vol. 9. — P. 107–120.
22. Garcia Maria C., Miguel López, Clara V. Alvarez et al. // *Reproduction.* — 2007. — Vol. 133. — P. 531–540.
23. Gaytan F., Barreiro M. L., Chopin L. K. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 2. — P. 879–887.
24. Giustina A., Desenzani P., Perini P. et al. // *Metabolism.* — 1997. — Vol. 46, N 4. — P. 382–387.
25. Halldin M. U., Tylleskär K., Hagenäs L. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1998. — Vol. 48, N 6. — P. 785–794.
26. Karsch F. J., Battaglia D. F., Breen K. M. et al. // *Stress.* — 2002. — Vol. 5, N 2. — P. 101–112.
27. La Marca A., Morgante G., De Leo V. // *Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 14, N 2. — P. 298–302.
28. Lanfranco Fabio, Lorenza Bonelli, Matteo Baldi et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, N 9. — P. 3633–3639.
29. Mantzoros C. S. // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 130. — P. 671–680.
30. Pozzilli P. // *Fertil. and Steril.* — 2008. — Vol. 1. — P. 167–173.
31. Rohrer T., Stierkorf E. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 157, N 5. — P. 647–653.
32. Salvi R., Castillo E., Voirol M. J. et al. // *Endocrinology.* — 2006. — Vol. 147. — P. 816–826.
33. Sander van den Driesche, Michelle Myers, Eva Gay et al. // *Mol. Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 14, N 8. — P. 455–464.
34. Schroeder B., Hertweck S. P., Sanfilippo J. S., Foster M. B. // *J. Reprod. Med.* — 2000. — Vol. 45, N 1. — P. 1–5.
35. Soriano-Guillén L., Barrios V., Lechuga-Sancho A. et al. // *Pediatr. Res.* — 2004. — Vol. 55, N 5. — P. 830–835.
36. South S. A., Asplin C. M., Carlsen E. C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76, N 4. — P. 1048–1053.
37. Strotmeyer E. S., Steenkiste A. R., Foley T. P. Jr. et al. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26, N 4. — P. 1016–1021.
38. Tropea A., Miceli F., Minici F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, N 6. — P. 2303–2309.
39. Tropea A., Tiberi F., Minici F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, N 8. — P. 3239–3245.
40. Wacharasindhu S., Srivuthana S., Aroonparkmongkol S. // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2002. — Vol. 85, N 1. — P. 41–52.
41. Zarzycki W., Zieniewicz M. // *Diabetology.* — 2005. — Vol. 26, N 6. — P. 733–738.

Поступила 09.04.09

© В. ШВАРЦ, 2009

УДК 616.397-008.64-092:616-018.26-002

В. Шварц

ВОСПАЛЕНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа

Бад Колберг, Германия

В обзоре рассмотрено значение воспаления жировой ткани (ВЖТ) в развитии сахарного диабета 2-го типа (СД-2). ВЖТ является связующим звеном между ожирением и СД2. В обзоре концептивно показана роль основных адипокинов в развитии СД2 и детально описана роль таких факторов, как снижение секреции адипонектина и стимуляция продукции цитокинов, ведущих к нарушению обменных процессов, активации липолиза в адипоцитах, повышению уровня свободных жирных кислот, триглицеридов, эктопическому накоплению липидов, угнетению на рецепторном и внутриклеточном уровне действия инсулина. Адипокины, особенно цитокины, влияют на инсулиновый сигнальный путь и меняют внутриклеточный каскад воспалительных киназ. На внутриклеточном уровне ВЖТ такими путями, как стимуляция секреции цитокинов, оксидативный стресс, активация ферментов эндоплазматического ретикулума, стимулирует JNK и IKK β /NF- κ B, играющие ключевую роль в развитии инсулинорезистентности. Представлена их роль в угнетении внутриклеточного инсулинового сигнального пути за счет инактивации субстрата рецептора инсулина-1. Также показано, что ВЖТ нарушает функциональное состояние β -клеток и способствует прогрессированию снижения секреции инсулина.

Ключевые слова: жировая ткань, воспаление, инсулинорезистентность, сахарный диабет, адипокины.

V.Schwartz

INFLAMMATION OF ADIPOSE TISSUE. PART 2. PATHOGENETIC ROLE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Bad Kolberg

This review deals with the role of adipose tissue inflammation (ATI) in the development of type 2 diabetes mellitus (DM2). ATI is regarded as a link between obesity and DM2. The review illustrates the involvement of main adipokines in pathogenesis of DM2 and provides a detailed description of such factors as impaired adiponectin and stimulation of cytokine production responsible for metabolic disorders, activation of lipolysis, in adipocytes, increased fatty acid and triglyceride levels, suppression of insulin activity at the receptor and intracellular levels. Adipokines, in the first place cytokines, act on the insulin signal pathway and affect the intracellular inflammatory kinase cascade. At the intercellular level, ATI stimulates JNK and IKK- β /k β responsible for the development of insulin resistance via such mechanisms as activation of cytokine secretion in the adipose tissue, oxidative stress, and induction of endoplasmic reticulum enzymes. The key role of JNK and IKK- β /k β in the inhibition of the insulin signal pathway is mediated through inactivation of insulin receptor substrate 1. Also, it is shown that ATI modulates B-cell function and promotes progressive reduction of insulin secretion.

Key words: adipose tissue, inflammation, insulin resistance, diabetes mellitus, adipokines

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) характеризуется сочетанием инсулинорезистентности (ИР) мышц, печени,

Для контактов:

Шварц Виктор, ведущий врач клиники реабилитации "Бад Колберг", руководитель отделения "Сахарный диабет и гастроэнтерологические заболевания".

Адрес: Parkallee 1, Rehabilitationsklinik Bad Colberg

D-98663 Bad Colberg

Телефон: ++49-036871 232023

e-mail: schwarzmedizin@web.de

жировой ткани (ЖТ) и прогрессирующего нарушения секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Развитие СД2 связано с генетическими факторами и влиянием окружающей среды. Среди последних ведущее значение придается положительному энергетическому балансу и недостаточной физической активности. Вкупе с генетической предрасположенностью они предопределяют также развитие ожирения. Связь ожирения и СД2 подтверждена многочисленными наблюдениями. Особенно наглядно ее демонстрирует 9-кратное повышение риска развития СД2 у мужчин с индексом массы тела

(ИМТ) более 30 кг/м² [76]. Примерно 88% больных СД2 имеют ожирение [22].

Патогенез развития СД2 при ожирении до конца не ясен. Ведущее значение придается метаболическим расстройствам. Особенно выделяется [1] роль активации липолиза в адипоцитах висцерального жира, которая способствует повышенной продукции свободных жирных кислот (СЖК), поступающих через воротную вену в печень и способствующих ее стеатозу. Открытие и исследование феномена воспаления жировой ткани (ВЖТ) при ожирении расширили наши знания о патогенезе СД2. Морфологические и функциональные проявления ВЖТ описаны в первой части этого обзора [3]. В данном разделе мы представляем результаты научных исследований последнего десятилетия, раскрывающие роль и механизм влияния ВЖТ на развитие СД2.

Накоплены убедительные свидетельства связи ВЖТ и СД2. При СД2 повышается содержание в крови маркеров воспалительного процесса — С-реактивного белка (СРБ), лейкоцитов, таких цитокинов как фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [57]. В меньшей степени их уровень повышен при СД2 без сопутствующего ожирения [84]. Развитие СД2 при ВЖТ связано с нарушением чувствительности тканей к инсулину. Однако накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что ВЖТ обуславливает также дисфункцию β -клеток. Проведенный анализ позволил нам выделить 3 решающих патогенетических пути развития СД2 под влиянием ВЖТ: наибольшее значение имеет нарушение секреции адипокинов, важную роль в патогенезе СД2 играют также метаболические сдвиги, индуцированные ВЖТ, наконец, развитию СД2 способствует собственно воспалительная реакция, особенно на внутриклеточном уровне. Подобное разделение весьма условно и служит больше аналитическим целям. Нарушения при ВЖТ, приводящие к развитию СД2, теснейшим образом переплетены, физиологически взаимосвязаны, взаимообуславливают и дополняют друг друга.

Роль нарушения секреции адипокинов

ЖТ секретирует более 30 гормоноподобных субстанций (адипокинов), регулирующих различные метаболические и иммунные процессы в организме [2]. К числу адипокинов, играющих патогенетическую роль при СД2 секреция которых изменена при ВЖТ, относятся адипонектин, лептин, ФНО α , ИЛ-6, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) и ряд других.

Адипонектин секретируется практически только адипоцитами, играет важную роль в регуляции энергетического метаболизма и обладает широким спектром протективных свойств. Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину и толерантность к глюкозе, оказывает противовоспалительное и антиатерогенное действие. При ВЖТ секреция адипонектина снижена, что объясняется способностью ФНО α угнетать продукцию этого адипокина (содержание ФНО α в ЖТ при воспалительном процессе существенно повышено [3]). Эти данные хорошо согласуются с корреляцией степени снижения адипонектина и повышения уровня СРБ в крови [24]. С другой стороны, адипонектин способен подавлять воспалительную реакцию в ЖТ. Он снижает секрецию ФНО α , ИЛ-6, а также хемокинов [14]. Хемокины, как известно, обеспечивают накопление иммунокомпетентных клеток в очагах воспаления. Кроме того, на изолированных клетках продемонстрировано угнетающее влияние адипонектина на фактор транскрипции NF- κ B (Nuclear Factor- κ B) [30, 54] — обязательного участника воспалительной реакции, способного препятствовать действию инсулина.

Во многих клинических исследованиях установлена прямая корреляция между содержанием адипонектина в

крови и степенью ИР [4, 42]. Эта ассоциация проявляется независимо от таких параметров как пол, возраст, количество и распределение жира в организме. При наблюдении индейцев пима установлено, что гипoadипонектинемия со временем приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину, а высокий исходный уровень адипонектина достоверно снижает риск развития СД2 [47, 66]. Уровень адипонектина снижен при формах сахарного диабета, протекающих с выраженной ИР: СД2 [35], диабет беременных [59], диабет с липодистрофией [36]. Каузальная роль снижения секреции адипонектина в развитии ИР подтверждается исследованиями резус-обезьян, у которых спонтанно развивается СД2. Оказалось, что в период, предшествующий развитию гипергликемии, у этих животных закономерно снижается уровень адипонектина [36].

Примечательно, что экспрессия рецепторов адипонектина снижена у лиц с СД2 в скелетных мышцах [16], а также в мышечных и жировых клетках у мышей с ожирением и ИР [49]. Выявлена корреляция между нарушением экспрессии гена рецептора адипонектина и ИР у лиц без диабета, но имеющих близких родственников с этим заболеванием [20]. Эти данные раскрывают новый патофизиологический аспект: при ВЖТ не только снижена секреция адипонектина, но и развивается адипонектинрезистентность. Одновременная резистентность к адипонектину и инсулину способствует прогрессированию СД2 и определяет сложности лечения.

Лептин относится к наиболее изученным адипокинам. Его секреция при ожирении существенно повышена [17]. Помимо регуляции энергетического баланса, он способен активировать такие воспалительные клетки как макрофаги, нейтрофильные гранулоциты и Т-лимфоциты, а также стимулировать секрецию цитокинов в них [25].

Следовательно, повышенная секреция лептина при ожирении способствует развитию воспалительной реакции. Таким опосредованным путем лептин может способствовать развитию СД2. Установлена положительная корреляция между уровнем лептина в крови и чувствительностью к инсулину, ИМТ, размером талии, гипергликемией [56]. Не опровергая эти данные, другие исследователи подчеркивают, что лептин не играет большой роли в развитии ИР [65].

Цитокинам ФНО α и ИЛ-6, секретирующимся в больших количествах воспалительными клетками ЖТ, отводится значительное место в развитии СД2 [40]. Механизмы реализации продиабетогенного эффекта весьма различны: они изменяют сигнальные пути инсулина, метаболизм адипоцитов, угнетают секрецию адипонектина и стимулируют выделение лептина, а также влияют на обмен веществ в мышцах и печени.

Как известно, в физиологических условиях инсулин связывается с рецептором клеточной мембраны. Структура последнего меняется, что ведет к активации тирозинкиназы, к аутофосфорилированию тирозина на внутриклеточном участке рецептора инсулина. К этим аутофосфорилированным местам присоединяются внутриклеточные адапторпротеины, в первую очередь субстрат инсулинового рецептора-1 (IRS-1). При этом на специфических местах IRS-1 фосфорилируется тирозин, что активирует дальнейшие регуляторные сигнальные пути и в итоге приводит к реализации инсулинспецифических реакций. ФНО α и ИЛ-6 активируют внутриклеточную серинкиназу [19], которая, в свою очередь, индуцирует фосфорилирование аминокислоты серина в молекуле IRS-1. Фосфорилирование серина играет решающую роль в инактивации IRS-1. В результате прерывается внутриклеточный сигнальный путь инсулина и развивается ИР. Имеются данные о том, что фосфорилирование серина способно приводить даже к саморазрушению молекулы IRS-1. Связь между фосфорилированием серина

IRS-1 и развитием ИР и СД2 убедительно продемонстрирована многими исследованиями [28]. Фосфорилирование серина IRS-1 лежит в основе механизма развития ИР и СД2 при воздействии не только цитокинов, но и множества других, если не большинства факторов, снижающих чувствительность тканей к инсулину.

ФНО α , кроме активации серинкиназы, ослабляет действие инсулина и другими путями. ФНО α повышает уровень неэстерифицированных СЖК в сыворотке крови, что ведет к ИР во многих тканях [62]. В ЖТ ФНО α подавляет гены, вовлеченные в процесс усвоения и депонирования СЖК и глюкозы, а также повышает экспрессию генов, участвующих в транскрипции факторов липо- и адипогенеза, меняет секрецию жировыми клетками адипонектина и ИЛ-6 [61]. В гепатоцитах ФНО α подавляет экспрессию генов, участвующих в усвоении и метаболизме глюкозы, а также в окислении жирных кислот, и, кроме того, повышает экспрессию генов, регулирующих синтез холестерина и жирных кислот [61].

Роль других адипокинов в развитии СД2 исследована в меньшей степени. У мышей с дефектом MCP-1 при кормлении высококалорийной пищей ИР не развивается [77], что может свидетельствовать об участии этого наиболее значимого хемокина в патогенезе СД2. Резистин, секреция которого существенно повышена при ВЖТ, вызывает у животных ИР и СД2 [7]. Однако результаты исследования этого адипокина у людей весьма противоречивы [75]. Развитию ИР и СД2 также способствует ингибитор активатора плазминогена-1 [39, 48], адипсин [15], оментин [80], васпин [82], ретинолсвязывающий протеин-4 [18], обестатин [12].

Метаболические расстройства

Выделяемые макрофагами воспалительные цитокины существенно меняют метаболическую и секреторную деятельность адипоцитов, что объясняет выраженные расстройства жирового обмена, сопровождающие ВЖТ. ФНО α , накапливающийся в довольно больших концентрациях в ЖТ, паракринным путем действует на адипоциты и нарушает сигнальные пути инсулина. В результате нарушается тормозное влияние на липолиз. Из депонированных в адипоцитах триглицеридов освобождаются СЖК и глицерол, уровень которых в крови существенно повышается. СЖК уменьшают усвоение глюкозы мышечными клетками (Randle-механизм) и стимулируют печеночный глюконеогенез как через энзимную регуляцию, так и через поставку носителя энергии. Глицерол при этом служит субстратом для ускоренного глюконеогенеза. ИР адипоцитов влияет на гомеостаз глюкозы также опосредованно, путем вторичных изменений печени и мышц [9]. У мышей с инактивированным в адипоцитах транспортным мембранным механизмом усвоения глюкозы GLUT4 (инсулинзависимым и специфичным для ЖТ) развиваются недостаточность усвоения глюкозы, гиперинсулинемия и ИР мышц и печени, подобно тому, как это наблюдается при СД2 у людей [5]. Эти данные подтверждают каузальную роль ЖТ в развитии СД2.

Кроме того, ФНО α в ЖТ подавляет гены, вовлеченные в процесс усвоения и депонирования СЖК и глюкозы, а также повышает экспрессию генов, участвующих в транскрипции факторов липо- и адипогенеза [61]. Как указывалось выше, в гепатоцитах ФНО α угнетает экспрессию генов, участвующих в усвоении и метаболизме глюкозы, а также в окислении жирных кислот, и повышает экспрессию генов, регулирующих синтез холестерина и жирных кислот [61].

Причиной метаболических расстройств при ВЖТ является также гипoadипонектинемия. В митохондриях печеночных клеток адипонектин усиливает окисление жирных кислот [79]. Это действие основано на фосфо-

рилировании АМФ-киназы, что ведет: к уменьшению концентрации малонилкоэнзима-А в цитозоле клеток и увеличению поступления жирных кислот в митохондрии; к активации фактора транскрипции PPAR α , который регулирует синтез митохондриальных энзимов, окисляющих жирные кислоты [72]. Путем инактивации ацетилкоэнзима-А-карбоксилазы под влиянием адипонектина усиливается окисление жирных кислот также в мышечных клетках, вследствие чего уменьшается содержание в клетках липидов, в первую очередь триглицеридов. При гипoadипонектинемии этот эффект не реализуется и повышается отложение жира в клетках печени [68] и мышц [69]. Эктопическое накопление липидов играет важную роль в развитии ИР [58, 70].

Снижению чувствительности к инсулину способствует повышение вне- и внутриклеточного уровня СЖК [10]. Реализуется этот эффект частично за счет активации протеинкиназы-С (ПК-С). ПК-С стимулирует серинкиназу, инактивирует TRS-1 и таким путем ведет к ИР [43]. Этот механизм убедительно доказывается тем, что у мышей без ПК-С не развивается индуцированная жировой тканью ИР.

Роль внутриклеточных воспалительных изменений в развитии СД2

Роль воспалительного процесса в патогенезе СД2 подтверждается эффективностью применения противовоспалительных средств. Еще в 1876 г. W. Ebstein [23] описал исчезновение симптомов СД при применении больших доз салицилата натрия. Позднее эти данные были подтверждены наблюдениями за уменьшением глюкозурии под влиянием этого препарата [78]. Современными методами доказано гипогликемизирующее действие салицилатов [8]. Особенно убедительно значение воспаления подтверждается фактом снижения гипергликемии у лиц с СД2 при ингибировании ИЛ-1 антагонистом рецептора ИЛ-4, произведенного по рекомбинантной технологии [45]. В силу выраженных побочных эффектов указанные противовоспалительные препараты не нашли практического применения при лечении СД2.

Как указано выше, ВЖТ способствует развитию СД2 путем изменения секреции адипокинов и метаболических процессов в адипоцитах. Важную роль при этом играют внутриклеточные пути воспаления. Особое место отводится нуклеарному фактору транскрипции NF- κ B. Этот фактор в неактивном состоянии локализован в цитоплазме, находясь в комплексе с ингибиторными I κ B (Inhibitor of κ appa B) белками, преимущественно I κ B α . При фосфорилировании I κ B α фактор транскрипции NF- κ B высвобождается из связи с I κ B, мигрирует в ядро клетки и стимулирует гены ФНО α , интерлейкинов, хемокинов, молекул адгезивных комплексов (селектинов, intercellular adhesion molecule — ICAM, vascular cell adhesion molecule — VCAM), ингибиторов и активаторов апоптоза, а также ряда других регуляторных субстанций. Экспрессия этих регуляторных субстанций поддерживает воспалительный процесс, а также способствует развитию ИР.

Фосфорилирование I κ B α активируется I κ B-киназой (IKK). Последняя представлена тремя субтипами: IKK α , IKK β и IKK γ . Ведущая роль в фосфорилировании I κ B α и последующем развитии ИР принадлежит IKK β . Последняя активируется ФНО α [83]. Роль IKK β подтверждается экспериментальными данными: у грызунов с высоким уровнем этой киназы действие инсулина ослаблено [83]. Инактивация IKK β также определяет гипогликемизирующее действие аспирина и салицилатов, а блокада улучшала чувствительность тканей к инсулину, нарушенную ожирением [6]. У мышей с хроническим воспалением печени наблюдается внутривисцеральная селективная активация NF- κ B при одновременном повыше-

нии экспрессии ИКК β [11], а также развиваются типичные для СД2 метаболические сдвиги. Все эти данные свидетельствуют о значении ИКК β для развития ИР. ИКК β в каскаде регуляторных систем — обязательный предшественник NF- κ B, поэтому сегодня чаще говорят о нарушении ИКК β /NF- κ B-внутриклеточного сигнального пути как об одном из ведущих факторов в патогенезе ИР [71].

Наряду с этим путем, при ВЖТ воспалительные цитокины активируют в адипоцитах внутриклеточную воспалительную киназу JNK (c-Jun N-terminal kinase), способствующую фосфорилированию серина в молекуле IRS-1 и подавляющую внутриклеточный сигнальный путь инсулина. Этим же путем могут снижать чувствительность тканей к инсулину СЖК, способные стимулировать воспалительные киназы ИКК β и JNK [26, 38]. По-видимому, известный феномен развития ИР под влиянием ФНО α также реализуется за счет активации JNK-1 [51]. Современные исследовательские данные обосновывают представление о ведущей роли JNK и ИКК β /NF- κ B в развитии ИР и СД2 при ВЖТ [11, 33, 64].

Экспериментальными работами показано значение активации ферментов эндоплазматического ретикулума (ЭР) в развитии ИР [34]. ЭР служит для хранения, созревания и транспортировки большинства белковых молекул, синтезируемых клеткой. Среди множества ферментов, необходимых для созревания протеинов, выделим IRE-1 (inositol-requiring enzyme-1) и PERK (PKR-like endoplasmatic-retikulum kinase), которые способствуют активации JNK-1 и ИКК β /NF- κ B [74] и, в итоге, приводят к развитию ИР. С этими результатами хорошо согласуется факт активации ЭР при диетических моделях как ожирения, так и ИР у грызунов [55].

В связи с широким применением агонистов PPAR γ для лечения метаболических расстройств, изменения ядерных рецепторов этого фактора транскрипции при СД2, ожирении, ВЖТ привлекают пристальное внимание исследователей. Оказалось, что PPAR γ макрофагов в значительной степени определяют действие инсулина в мышечных и печеночных клетках [31]. В этих клетках, при инактивации PPAR γ макрофагов нарушается толерантность к глюкозе и развивается ИР. Следовательно, воспалительная инфильтрация макрофагами может приводить к ИР путем изменения рецепторов PPAR γ .

Наконец, активация оксидативного стресса, характерная для ВЖТ [3], также способствует развитию СД2. Накапливающиеся реактивные формы кислорода активируют такие внутриклеточные киназы как JNK, ИКК β , PK-C, способные различными путями прерывать сигнальный путь инсулина. В развитии ИРБ в результате оксидативного стресса особенно выделяется роль JNK-1 [33, 52].

Изменения функционального состояния β -клеток

Исследования последних лет показали роль ВЖТ в развитии дисфункции β -клеток поджелудочной железы и снижении секреции инсулина. Один из механизмов заключается в экспозиции повышенной концентрацией глюкозы или СЖК, или их сочетанием [13], оказывающим токсическое влияние на β -клетки. Воздействие гипергликемии и гиперлипидемии активирует в β -клетках оксидативный стресс [46]. Особенностью β -клеток является низкая продукция антиоксидантных ферментов [27, 63]. Вследствие этого происходит накопление в β -клетках реактивных форм кислорода, активирующих JNK. Последняя стимулирует фосфорилирование серина в молекуле IRS-1, что ингибирует индуцированную глюкозой секрецию инсулина в β -клетках. Ингибирование JNK у мышей с моделью СД2 восстанавливает функцию β -клеток, уменьшает ИР и улучшает толерантность к глюкозе [13]. Активация JNK рассматривается как важнейший

механизм, ведущий при СД2 к дисфункции β -клеток [41, 44].

Другим механизмом нарушения функции β -клеток поджелудочной железы может быть накопление в них липидов, наблюдающееся при повышении уровня СЖК у больных СД2 [73]. Наконец, следует отметить, что адипонектин *in vitro* и *in vivo* у мышей стимулировал секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы [53]. Эти результаты согласуются с обнаружением на β -клетках рецепторов А. Следовательно, одной из причин снижения секреции инсулина β -клетками может быть характерная для ВЖТ гипoadипонектинемия.

Заключение

Открытие феномена ВЖТ при ожирении и исследование изменений в регуляторных и метаболических процессах, развивающихся вследствие воспалительной реакции, существенно дополняют и расширяют наши представления о патогенезе СД2. Давно известная, но патофизиологически до конца не ясная высокая частота развития СД2 при ожирении с современных позиций объясняется ВЖТ, которое служит ведущим звеном, связывающим эти состояния. Появились первые сообщения о том, что у части больных ожирением не развивается ВЖТ и именно у них не наблюдается ИР [9], считающейся характерным признаком ожирения.

ВЖТ реализует свое диабетогенное действие различными путями. Ведущее значение имеет изменение секреции адипокинов, в первую очередь снижение образования адипонектина и стимуляция продукции ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6. В результате нарушаются обменные процессы, активируется липолиз в адипоцитах, в крови повышается уровень СЖК, триглицеридов, наблюдается эктопическое накопление липидов в печени, мышцах, а также в β -клетках. С другой стороны, изменение содержания адипокинов в ЖТ угнетает действие инсулина на рецепторном и внутриклеточном уровне. Адипокины, особенно цитокины, влияют на инсулиновый сигнальный путь и меняют внутриклеточный каскад воспалительных киназ. На внутриклеточном уровне ВЖТ стимулирует секрецию цитокинов, оксидативный стресс, активирует ферменты ЭР. В результате стимулируются JNK и ИКК β /NF- κ B, играющие ключевую роль в развитии ИР. JNK реализует свое действие путем стимуляции фосфорилирования аминокислоты серина в молекуле IRS-1, инактивируя тем самым важнейший внутриклеточный сигнальный путь инсулина. NF- κ B, по-видимому, обуславливает снижение чувствительности тканей к инсулину за счет усиления воспалительного процесса и стимуляции экспрессии цитокинов. Совокупность перечисленных сдвигов обуславливает ИР. Однако ВЖТ приводит к развитию СД2 также путем нарушения функционального состояния β -клеток и способствует прогрессирующему снижению секреции инсулина.

Концепция ВЖТ как звена патогенеза СД2 не отрицает накопленных знаний о значении метаболических нарушений в развитии СД2. Она только дополняет их и раскрывает причины этих метаболических нарушений.

Если ВЖТ является патогенетическим фактором развития СД2, то возникает вопрос: не влияют ли подобным образом воспалительные процессы в других органах и тканях? При анализе этого вопроса оказалось, что данные литературы весьма скудны. Учитывая, что выраженные воспалительные процессы чаще сопровождаются снижением массы тела и нарушением трофики-анаболических процессов, нелогично ожидать при этих условиях развития ИР и гипергликемических состояний. Ведущим воспалительным заболеванием современности является синдром приобретенного иммунного дефицита (СПИД) при ВИЧ-инфекции. Этому синдрому посвящено огромное количество литературы. Исследования метаболизма

при СПИДе обнаружили дислипидемию, проявляющуюся снижением уровня общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности и повышением уровня триглицеридов. Изменения углеводного обмена не столь однозначны. У ВИЧ-инфицированных людей чаще развивается ИР, чем у неинфицированных [60]. Однако это скорее результат медикаментозного лечения. Исследования, проведенные до эры эффективного медикаментозного лечения ВИЧ-инфекции, не выявили учащения ИР [32, 50]. У больных сепсисом также не установлено учащения ИР и СД2 [21]. Ухудшение диабетического статуса при выраженной инфекции связывается с повышенной продукцией гормонов стресса, в первую очередь кортизола. На основании этих данных можно заключить, что только воспалительный процесс в ЖТ ведет к СД2, но не системные воспалительные заболевания или воспаление в других органах и тканях.

Гипогликемизирующее действие ныне применяющихся противовоспалительных средств убедительно демонстрирует роль ВЖТ в патогенезе СД2. Необходимость больших доз и высокая частота побочных эффектов не позволяют использовать их для лечения СД2. Однако поиск препаратов для целенаправленного воздействия на ВЖТ представляется весьма перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

- Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М., 2004.
- Шварц В. // Пробл. эндокринолог. — 2009. — № 1.
- Шварц В. // Пробл. эндокринолог. — 2009. — № 4.
- Abbasi F., Chu J. W., Lamendola C. et al. // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 585–590.
- Abel E. D., Peroni O., Kim J. K. et al. // *Nature*. — 2001. — Vol. 409. — P. 729–733.
- Arkan M. C., Hevener A. L., Greten F. R. et al. // *Nat. Med.* — 2005. — Vol. 11. — P. 191–198.
- Banerjee R. R., Lazar M. A. // *J. Mol. Med.* — 2003. — Vol. 81. — P. 218–226.
- Baron S. H. // *Diabetes Care*. — 1982. — Vol. 5. — P. 64–71.
- Blueher M., Stumvoll M. // *Dtsch. Med. Wschr.* — 2006. — Bd 131. — S. 231–235.
- Boden G., Cheung P., Stein T. P. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 283, N 1. — P. E12–E19.
- Cai D., Yuan M., Franz D. F. et al. // *Nat. Med.* — 2005. — Vol. 11. — P. 183–190.
- Catalan V., Gomez-Ambrosi J., Rottelar F. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. — 2007. — Vol. 66. — P. 598–601.
- Ceriello A. // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 1–7.
- Cheng K. H., Chu C. S., Lee K. T. et al. // *Int. J. Obes.* — 2008. — Vol. 32. — P. 268–274.
- Cianflone K., Xia Z., Chen L. Y. // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2003. — Vol. 1609. — P. 127–143.
- Civiterese A. E. // *Diabetologia*. — 2004. — Vol. 47. — P. 816–820.
- Considine R. V., Considine E. L., Williams C. J. et al. // *Diabetes*. — 1966. — Vol. 19. — P. 992–994.
- Craig R., Chu W. S., Elbein C. // *Mol. Gen. Metab.* — 2007. — Vol. 90. — P. 338–344.
- De Alvaro C., Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 17070–17078.
- Debard C. // *Diabetologia*. — 2004. — Vol. 53. — P. 917–925.
- Desruisseaux M. S., Nagajyothi, Trijillo M. E. et al. // *Infect. Immun.* — 2007. — Vol. 75. — P. 1066–1078.
- Diabetologie in Klinik und Praxis / Hrsg. von H. Mehnert. — Stuttgart; New York, 1999.
- Ebstein W. 1876. — Bd 13. — S. 337–340.
- Engeli S., Feldpausch M., Gorzelniak K. et al. // *Diabetes*. — 2003. — Vol. 52. — P. 942–947.
- Fantuzzi G., Mazzone T. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 996–1003.
- Gao Z., Zhang X., Zuberi A. et al. // *Mol. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 18, N 8. — P. 2024–2034.
- Goldstein B. J., Mahadev K., Wu X. // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 311–321.
- Granner D. K., O'Brien R. M. // *Diabetes Care*. — 1992. — Vol. 15. — P. 369–395.
- Han T. S., Sattar N., Williams K. et al. // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25. — P. 2016–2021.
- Hattori Y., Nakano Y., Hattori S. et al. // *FEBS*. — 2008. — Vol. 582. — P. 1719–1724.
- Hevener A. L., Olefsky J. M., Reichart D. et al. // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 1658–1669.
- Heyligenberg R., Romijn J. A., Hommes M. J. et al. // *Clin. Sci.* — 1993. — Vol. 84. — P. 209–216.
- Hirosumi J., Tuncman G., Chang L. et al. // *Nature*. — 2002. — Vol. 420. — P. 333–336.
- Hotamisligil G. S. // *Nature*. — 2006. — Vol. 444. — P. 860–867.
- Hotta K., Funahashi T., Arita Y. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 1595–1599.
- Hotta K., Funahashi T., Bodkin N. L. et al. // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 1126–1133.
- Inglesias P., Alvarez-Fidalgo P., Codoceo R. et al. // *Endocr. J.* — 2004. — Vol. 51. — P. 279–286.
- Itani S. I., Ruderman N. B., Schmieder F. et al. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 2005–2011.
- Juhan-Vague I., Alessi M. C., Mavri A., Morange P. // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — Vol. 1. — P. 1575–1579.
- Judkin J. S. // *Horm. Metab. Res.* — 2007. — Vol. 39, N 10. — P. 707–709.
- Kaneto H., Xu G., Fujii N. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 30010–30018.
- Kern P. A., Di Gregorio G. B., Lu T. et al. // *Diabetes*. — 2003. — Vol. 52. — P. 1779–1785.
- Kim J. K., Fillmore J. J., Sunshine M. J. et al. // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114, N 6. — P. 823–827.
- Lamb R. E., Goldstein B. J. // *Int. J. Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 62. — P. 1087–1095.
- Larsen C. M., Faulenbach M., Vaag A. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 1517–1526.
- Laybutt D. R., Kaneto H., Hasenkamp W. et al. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 413–423.
- Lindsay R. S., Funahashi T., Hanson R. L. et al. // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 226–228.
- Ma L. J., Mao S. L., Taylor K. L. et al. // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 336–346.
- Mao X. et al. // *Nat. Cell. Biol.* — 2006. — Vol. 8. — P. 516–523.
- Mauks S., Wolf E., Jaeger H. // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 130. — P. 162–163.
- Nishikawa T., Kukidome D., Sonoda K. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 77. — Suppl. 1. — P. S161–S164.
- Nisoli E., Clementi E., Carruba M. O. et al. // *Circ. Res.* — 2007. — Vol. 100. — P. 795–806.
- Okamoto M., Ohara-Imaizumi M., Kubota N. et al. // *Diabetologia*. — 2008. — Vol. 51. — P. 516–519.
- Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. // *Circulation*. — 2006. — Vol. 120. — P. 1296–1301.
- Ozcan U., Cao Q., Yilmaz E. et al. // *Science*. — 2004. — Vol. 306. — P. 457–461.
- Park K. G., Park K. S., Kim M. J. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 2004. — Vol. 63. — P. 135–142.
- Pedula K. L., Nichols G. A., Hillier T. A. // *Diabetologia*. — 2007. — Vol. 50. — P. S118. — Abstr. 267.
- Ravussin E., Smith S. R. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 967. — P. 363–378.
- Reinakaran R., Hanley A. J. G., Raif N. et al. // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 799–800.
- Rockstroh J. K., Vogel M. // *Diabet. Stoffwech. Herz*. — 2008. — Vol. 17. — P. 289–297.
- Ruan H., Miles P. D., Ladd C. M. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 3176–3188.
- Ruan H., Lodisch H. F. // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2003. — Vol. 14. — P. 447–455.
- Seghrouchni I., Drai J., Bannier E. et al. // *Clin. Chim. Acta*. — 2002. — Vol. 321. — P. 89–96.
- Shoelson S. E., Lee J., Goldfine A. B. // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 1793–1801.
- Soodini G. R., Hamdy O. // *Metab. Syndrome and Rel Disod.* — 2004. — Vol. 2. — P. 114–123.
- Spranger J., Kroke A., Mohlig M. et al. // *Lancet*. — 2003. — Vol. 361. — P. 226–228.
- Takebayashi K., Suetsugu M., Matsutomo R. et al. // *South. Med. J.* — 2006. — Vol. 99. — P. 23–27.

68. Targher G., Bertolini L., Scala L. et al. // Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 61. — P. 700–703.
69. Thamer C., Machann J., Tschrirter O. et al. // Horm. Metab. Res. — 2002. — Vol. 34.
70. Thamer C., Machann J., Haap M. et al. // Dtsch. Med. Wschr. — 2004. — Bd 129. — S. 872–875.
71. Tilg H., Moschen A. R. // Mol. Med. — 2008. — Vol. 14. — P. 222–231.
72. Tomas E., Tsao T. S., Saha A. K. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99. — P. 16309–16313.
73. Unger R. H., Orci L. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2000. — Vol. 24. — Suppl. 4. — P. S28–S32.
74. Urano F., Wang X., Bertolotti A. et al. // Science. — 2000. — Vol. 287. — P. 664–666.
75. Utzschneider K. M., Carr D. B., Tong J. et al. // Diabetologia. — 2005. — Vol. 48. — P. 2330–2333.
76. Weinstein A. R., Sesso H. D., Lee I. M. et al. // J. A. M. A. — 2004. — Vol. 292. — P. 1188–1194.
77. Weisberg S. P. et al. // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116. — P. 115–124.
78. Williamson R. T. // Br. Med. J. — 1901. — Vol. 1. — P. 760–762.
79. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al. // Nat. Med. — 2001. — Vol. 7. — P. 941–946.
80. Yang R. Z., Lee M. J., Hu H. et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 290. — P. E1253–E1261.
81. Yin M. J., Yamamoto Y., Gaynor R. B. // Nature. — 1998. — Vol. 396. — P. 77–80.
82. Youn B. S., Kloting N., Kratzsch J. et al. // Diabetes. — 2008. — Vol. 57. — P. 372–377.
83. Yuan M., Konstantinopoulos N., Lee J. et al. // Science. — 2001. — Vol. 293. — P. 1673–1677.
84. Zulet M. A., Puchau B., Navarro C. et al. // Nutr. Hosp. — 2007. — Vol. 22, N 5. — P. 511–527.

Поступила 28.10.08

◆ ЛЕКЦИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616-07:312

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Часть I. Одномерный статистический анализ

П. О. Румянцев, В. А. Саенко, У. В. Румянцева

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск (дир. — акад. РАМН А. Ф. Цыб)

Статистический анализ является интегральной частью клинического исследования. Цель настоящей работы — помочь клиницистам разобраться в сути различных методов статистической обработки медицинских данных, не углубляясь в детали математических расчетов. Рассматриваются наиболее востребованные и популярные виды анализа, применяемые в клинической и экспериментальной медицине. В первой части обзора внимание уделено описательной статистике и методам одномерного анализа, вторая часть посвящена анализу выживаемости и многомерной статистике.

Ключевые слова: методы статистического анализа, медицина, описательная статистика, алгоритм, распределение, параметрическая и непараметрическая статистика, достоверность, статистическая мощность, линейная регрессия, диагностическая информативность.

P.O. Rumyantsev, V.A. Saenko, U.V. Rumyantseva

STATISTICAL METHODS FOR THE ANALYSES IN CLINICAL PRACTICE. PART I. UNIVARIATE STATISTICAL ANALYSIS

Medical Research Radiological Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

Statistical analysis is an integral component of any clinical study. The objective of the present work was to assist clinicians in understanding various methods of statistical treatment of medical findings without going into details of mathematical computation. The most strongly sought for and popular analytical procedures are considered in application to clinical and experimental medical research. Part I of this communication is focused on descriptive statistics and methods of univariate statistical analysis. Part II will be concerned with the analysis of survivorship and multivariate statistics.

Key words: methods of statistical analysis, medicine, descriptive statistics, algorithm, distribution, parametric and non-parametric statistics, confidence, statistical strength, linear regression, diagnostic information value

На протяжении всей своей истории медицина искала пути повышения эффективности результатов диагностики и лечения. Начиная с интуитивных обобщений, методом проб и ошибок, через осмысление разрозненного эмпирического опыта, она

вступила в эпоху доказательности. В настоящее время каждый вывод, предлагаемый специалистам и общественности, основывается на убедительных аргументах, а данные, из которых этот вывод вытекает, должны быть получены в ходе четко спланированного исследования, использующего адекватные методы статистического анализа.

Любое исследование начинается с определения его цели. Таковой, например, может быть изучение эффективности фармакологического препарата или новой процедуры в лечении заболевания. В протоколе будущего исследования четко указываются все данные, которые должны быть собраны в ходе его выполнения, методика получения каждого результата, а также, подчеркнем, заранее определяются методы статистической обработки. Производится предварительная оценка необходимой мощности исследования, также основывающаяся на статистических методах. Только при соблюдении такой методологии

Сведения об авторах

Для контактов:

Румянцев Павел Олегович, канд. мед. наук, вед. науч. сотр.

Адрес: 249036, Обнинск, ул. Королева, 6

Телефон: 8(48439) 93241

roum@mrcc.obninsk.ru

Саенко Владимир Александрович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр.

Румянцева Ульяна Викторовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

протокола результаты исследования могут считаться доказательными.

Ввиду того, что объемы данных и размеры групп (выборки) могут сильно варьировать, а данные могут быть весьма разнообразными, возникает необходимость использования методов статистического анализа, адекватных задаче. Расчет статистических показателей, которые позволяют оценить достоверность различия, корреляцию и взаимное влияние анализируемых факторов, происходит по определенной технологии с использованием математических функций и создания моделей. Назначение статистического анализа состоит в объективизации суждений о результатах исследования и обеспечении доказательств правоты сформулированных выводов.

Сегодня нет недостатка в статистических программных пакетах (SPSS, Statistica, S-Plus, MedCalc, StatDirect и др.), а также в персональных компьютерах, производительность которых вполне достаточна для сложных математических вычислений. Необходимо отметить, что практически все статистические пакеты разработаны за рубежом и имеют оригинальный интерфейс на английском языке. Большинство научных публикаций в мире также выходит на английском языке. Все это предопределяет необходимость знания специальных иностранных терминов и определений. Чтобы успешно использовать имеющиеся программно-технические ресурсы клиницисту нужно также понимать основы и логику применения статистического анализа. Без этого даже наличие доступных программно-технических средств автоматизации не приводит к доказательности. Скорее наоборот, для неискушенного исследователя они представляют соблазнительную возможность попытаться быстро проанализировать свои данные с целью обнаружить статистическую значимость собственных результатов. Нередко это достигается путем загрузки имеющихся данных в статистическую программу, после чего практически наугад выбирается статистический тест, который возвращает желаемый, предпочтительно максимально высокий, показатель "статистической значимости". Очевидно, подобный подход никак не отвечает принципу доказательности.

Несмотря на упомянутую доступность компьютерной техники и программного обеспечения, комплексная статистическая обработка представляет собой сложную задачу. Во многих случаях, если не в большинстве, для глубокого анализа клинических данных необходимо участие специалиста с профессиональной подготовкой в области математической статистики. Подобное сотрудничество является характерным примером того, что современный уровень развития науки все больше нуждается в интенсивном взаимодействии специалистов различных областей знания.

Целью данного обзора является попытка донести до клиницистов в упрощенной и доступной для понимания форме логику и методологию современной аналитической статистики, применяемой в мировой медицине. Хотелось бы надеяться, что это поможет врачам взвешенно осуществлять планирование (дизайн) исследования, корректно анализировать полученные данные и верно интерпретировать результаты анализа. В этой работе мы намеренно не углубляемся в математические расчеты и рассматриваем базисные концепции наиболее востребованных в медицине методов статистического анализа.

1. Формирование статистической гипотезы

Статистическая обработка данных является инструментом для обоснования выводов, касающихся интересующей нас популяции (группы лиц, объединенных каким-либо признаком), на основе анализа репрезентативной (представительной) выборки из нее. К примеру, для изучения эффективности какой-либо операции невозможно собрать данные на всех пациентов, когда-либо ей подвергавшихся. Вместо этого подбирают и анализируют репрезентативную выборку. Если выборка обладает достаточной статистической мощностью и анализ выполнен корректно, то полученные выводы могут быть экстраполированы на весь контингент больных, которым данная операция выполняется. При этом, однако, любой статистический анализ допускает, что обнаруженные (или не обнаруженные) закономерности до известной степени могут оказаться случайными.

Переходя от общей постановки проблемы и дизайна исследования к расчетам, необходимо прежде всего сформулировать статистическую гипотезу. Она служит своеобразным связующим звеном между данными и возможностью применения статистических методов анализа, формулируя вероятностный закон разброса данных.

Выдвинутая статистическая гипотеза дает описание ожидаемых результатов исследования, с которыми сравниваются на-

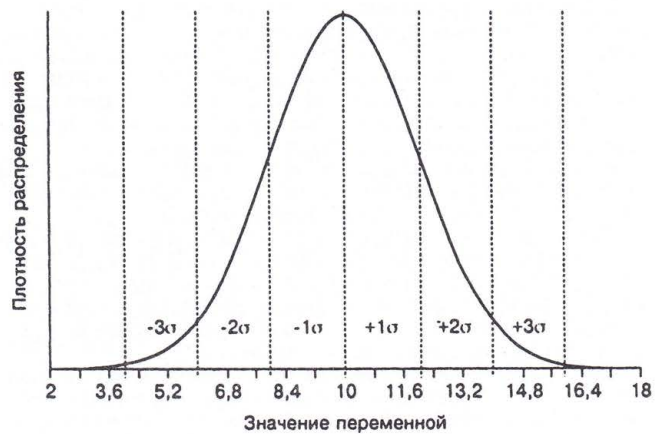


Рис. 1. Плотность нормального распределения.

блюдаемые. Если гипотеза верна, наблюдаемое отличается от ожидаемого лишь случайным образом, а именно — в соответствии с вероятностным законом этой гипотезы. Нулевая гипотеза (обозначается H_0) предполагает отсутствие различий (корреляции, связи) между сравниваемыми выборками. В качестве контрольной выборки чаще всего выступает общепринятый стандарт (метод, подход). Если же нулевая гипотеза отвергается, то принимается альтернативная гипотеза (H_1) о наличии различия между группами.

Отличие наблюдаемого от ожидаемого измеряется вероятностной мерой. Если отличия между наблюдаемым и ожидаемым настолько велики, что вероятность того, что они являются случайными мала, — можно отвергнуть выдвинутую гипотезу как неверную. Обычно она отвергается, если вероятностная мера оказалась меньше или равна заранее установленному уровню значимости (см. раздел 5).

Во многих случаях исследователь интуитивно ставит перед собой задачу доказать, что "новый метод лучше старого", т. е. подтвердить альтернативную гипотезу. Это достаточно распространенное заблуждение относительно порядка применения статистических методов.

2. Типы данных, их независимость и распределение

Для правильного выбора статистического теста необходимо учитывать характер данных, включаемых в анализ: типы переменных, возможные зависимости между ними и формы их распределений.

Первая попытка классификации переменных в статистике, сохранившая свое значение до настоящего времени, была предпринята в 1946 г. Стэнли Смитом Стивенсом (Stanley Smith Stevens). Схема классификации была основана на типах операций, допустимых для данной переменной. Например, для переменных, обозначающих пол или религию, допустимы только сравнения типа равно — не равно, а сравнения типа больше — меньше или арифметические операции недопустимы; как следствие, для этих переменных может быть определена такая статистика, как мода (наиболее вероятное значение), и не может быть определено математическое ожидание (среднее значение).

В порядке возрастания числа допустимых операций С. Стивенс ввел следующие уровни классификации переменных: номинальный (nominal), порядковый (ordinal) и непрерывный (continuous), причем последний делился на подуровни: интервальный (interval) и относительный (ratio).

Дискуссия о "правильной" классификации переменных в статистике продолжается до сих пор. На сегодняшний день согласия в этом вопросе не достигнуто, и некоторые статистические компьютерные программы требуют определения типа переменных (например, PSPP). Пользователь должен тщательно следить по документации за схемой классификации, используя в компьютерной программе, чтобы гарантировать корректный выбор вычисляемых статистик и тестов.

Для простоты мы примем за основу 3 типа переменных: непрерывные, дискретные и категориальные (номинальные). Непрерывные переменные (continuous variables) могут принимать любые численные значения, которые естественным образом упорядочены на числовой оси (например, рост, масса тела, артериальное давление (АД), СО₂).

Дискретные переменные (discrete variables) способны принимать счетное множество упорядоченных значений, которые могут просто обозначать целочисленные данные или ранжировать данные по степени проявления на упорядоченной ранговой шкале (клиническая стадия опухоли, тяжесть состояния пациента). Категориальные переменные (categorical variables) являются неупорядоченными и используются для качественной классификации (пол, цвет глаз, место жительства); в частности, они могут быть бинарными (дихотомическими) и иметь категориальные значения: 1/0, да/нет, имеется/отсутствует.

Форма плотности распределения (distribution density) — для непрерывных переменных, или форма весовой функции (probability mass function) — для дискретных переменных, может выражаться эмпирической гистограммой, показывая, с какой частотой значения переменной попадают в определенные интервалы или принимают определенные значения.

Нормальное (или гауссово) распределение имеет колоколообразную форму, абсолютно симметричную относительно оси, проходящей через среднее значение (рис. 1) и математически описывается формулой, включающей 2 параметра — среднее и стандартное отклонение (см. раздел 3).

Оценка соответствия распределения данных гауссову выполняется в статистических программах с помощью критериев нормальности (например, Колмогорова—Смирнова). Визуальная проверка с помощью гистограммы также весьма наглядна. В тех случаях, когда данные не распределены нормально, но подчиняются другому распределению (что может быть определено с помощью статистических программ), приведение к нормальности может быть сделано путем математических операций, например, логарифмирования, извлечения квадратного корня или обращения.

Независимость (англ. independence) данных предполагает, что значения переменных в одной выборке не связаны со значениями переменных в другой, с которой производится сравнение. Примером независимых выборок могут быть показатели АД в группе мужчин по сравнению с группой женщин: АД у мужчин не зависит от аналогичного показателя у женщин. Примером зависимых выборок являются показатели АД, измеренного у пациентов в 9 ч утра и измеренного у них же в 5 ч вечера. Результаты этих измерений для каждого человека и в целом между выборками скорее всего будут коррелировать, поэтому они считаются парными и оцениваются как зависимые.

3. Описательная статистика

Для составления представления о выборке в целом существует ряд показателей, объединяемых понятием "описательная статистика". Каждому исследователю известен такой показатель как среднее (mean), который вычисляется путем деления суммы значений переменной на количество значений и характеризует "центральное положение" количественной переменной. Показатель среднего сильно зависит от разброса данных (т. е. наличия экстремально больших и малых значений) и размера выборки. Из-за того, что значения суммируются и делятся на количество случаев (наблюдений), очень высокие или низкие значения переменных (выбросы, англ. outlier) в малых выборках могут существенно влиять на значение среднего. По мере того, как выборка количественно увеличивается в размере, влияние экстремальных значений на среднее снижается.

Медиана (median) — значение, которое занимает среднее положение среди точек данных, разбивая выборку на две равные части. Половина значений переменной лежит по одну сторону значения медианы, и половина — по другую. Очевидно, что выбросы, т. е. экстремальные значения переменной оказывают на медиану гораздо меньшее воздействие, чем на среднее (сами значения, но не их количество). В связи с этим медиану часто используют для описания, например, среднего роста или массы тела в группах.

Стандартное отклонение (standard deviation, SD) отражает изменчивость (разброс, вариацию) значений переменной и оценивает степень их отличия от среднего. Оно рассчитывается на основании вычисленного показателя рассеяния данных, называемого дисперсией (variance), путем извлечения из него квадратного корня, в связи с чем в отечественной литературе его также называют "среднеквадратичным отклонением" и обозначают греческим символом σ (сигма). Стандартное отклонение может меняться непредсказуемо, т. е. расти или уменьшаться с увеличением размера выборки, однако обычно не слишком сильно. Наверняка многие исследователи слышали о так называемом правиле трех сигм. Оно гласит, что практически все наблюдения укладываются в интервал "среднее $\pm 3\sigma$ ". Действи-

тельно, в интервал " $\pm 3\sigma$ " попадают 99,7% наблюдений, " $\pm 2\sigma$ " включает 95,4% всех наблюдений, а " $\pm 1\sigma$ " — всего 68,3. Это правило подходит для различных распределений, включая нормальное.

Стандартная ошибка (среднего) (англ. standard error SE, иногда standard error mean, SEM) является оценкой возможного отличия между значением среднего в анализируемой выборке, и истинным средним для всей популяции (которое на самом деле не может быть определено без анализа бесконечно большого числа наблюдений). Стандартную ошибку рассчитывают путем деления стандартного отклонения на квадратный корень из числа наблюдений в выборке и, следовательно, ее значение уменьшается с ростом размера выборки. Это уменьшение является естественным, поскольку чем больше имеется наблюдений, тем выше вероятность, что рассчитанное среднее приближается к истинному.

Доверительный интервал (англ. confidence interval, CI) — диапазон значений, область, в которой с определенным уровнем надежности (или доверия) содержится истинное значение параметра (например, среднего). 90% доверительный интервал означает, что истинное значение величины попадет в рассчитанный интервал с вероятностью 90%. В биомедицинских исследованиях доверительный интервал среднего обычно устанавливается на уровне 95% и определяется как $\pm 1,96$ стандартной ошибки (коэффициент 1,96 вытекает из предположения о нормальности распределения значения переменной при условии, что выборка достаточно велика). Для примера, если значение среднего систолического АД в исследованной группе составляет 125 мм рт. ст., а стандартная ошибка — 5 мм рт. ст., то при 95% доверительном интервале границы диапазона значений среднего будут 115,2 и 134,8 мм рт. ст., что составляет $\pm 9,8$ ($5 \cdot 1,96$) мм рт. ст. в обе стороны от значения среднего. Совмещая значение среднего и доверительный интервал, можно констатировать, что определенное значение систолического АД в группе составляет 125 мм рт. ст., и при этом мы на 95% уверены, что истинное значение находится в интервале между 115,2 и 134,8 мм рт. ст. (в англоязычной литературе описывается как 125,0 [115,2—134,8], mean [95% CI]).

У исследователей часто возникает вопрос, какие описательные статистические характеристики изучаемой выборки указать в тексте: среднее или медиану $\pm$ стандартное отклонение или стандартную ошибку? Это зависит от того, разброс чего — исходной случайной величины или оценки ее среднего значения (медианы) — изучает исследователь. Если непрерывные переменные распределены нормально (или близко к такому) и разброс данных обусловлен естественными причинами (люди разного роста, массы тела и т. п.), то принято указывать среднее $\pm$ стандартное отклонение. Если же рассеяние связано с неточностью измерения (например, техническое ограничение или погрешность прибора), то рекомендуется приводить среднее $\pm$ (95%) доверительный интервал или стандартная ошибка. Во всяком случае необходимо указать, какие именно характеристики представлены. Когда непрерывные данные не подчиняются нормальному распределению, для их описания обычно используют медиану и (95%) доверительный интервал. На графиках при этом рекомендуется указать весь интервал значений и обозначить границы 25, 50% (собственно медиану) и 75% квартилей. Для описания дискретных данных, которые по определению принимают лишь ограниченное число значений и не подчиняются нормальному распределению, используется представление в виде пропорций (процента, доли) или таблиц сопряжения.

4. Размер выборки и статистическая мощность

На стадии планирования исследования очень важно определить, какое минимальное число наблюдений необходимо включить в изучаемую группу, чтобы результаты тестирования гипотезы оказались правомочными. Для ответа на этот вопрос необходимо понимать, что такое статистическая мощность и разбираться в сути ошибок 1-го и 2-го типа.

При проверке гипотезы принимается во внимание возможность ошибок измерений, что может стать причиной ложного результата. В зависимости от характера возможного ложного результата, ошибки бывают 1-го и 2-го типа. Ошибка 1-го типа (обозначается α) определяется как вероятность обнаружить различие, которое в действительности отсутствует ("ложноположительный результат"). Другими словами, это вероятность неправомерно отбросить гипотезу (H_0) в пользу гипотезы H_a . Ошибка 2-го типа (обозначается β) — это вероятность сделать вывод об

Таблица 1

Типы ошибок и статистическая мощность исследования

Результаты проверки гипотезы	Истинный, но неизвестный характер взаимодействия	
	гипотеза H_0 неверна	гипотеза H_0 верна
Отвергнуть гипотезу H_0	Корректное решение (достаточная статистическая мощность)	Ошибка 1-го типа (α)
Принять гипотезу H_0	Ошибка 2-го типа (β)	Корректное решение

отсутствии различия, в то время как фактически оно имеется ("ложноотрицательный результат"), т. е. неправомерно принять гипотезу H_0 . В биомедицинских исследованиях предельно допустимый предел ошибки 1-го типа обычно устанавливается на уровне 5%, а ошибки 2-го типа — не более 20% ($\alpha = 0,05$; $\beta \leq 0,2$). Ошибка 1-го типа рассматривается как более критическая, потому что менее всего хотелось бы неправомерно отвергнуть общепринятую гипотезу (H_0). На практике это отражает разумную консервативность, поскольку рекомендация нового метода лечения как более эффективного в то время как он таковым не является, может нанести больше вреда (например, здоровью пациента, экономического и морального ущерба), чем отказ от его внедрения (по крайней мере хуже не будет).

Понимая природу ошибок 1-го и 2-го типа, можно переходить к оценке мощности исследования. Статистическая мощность (statistical power) вычисляется как $1 - \beta$ и означает вероятность сделать заключение о наличии различия, в то время как оно имеется на самом деле (т. е. получить "истинно положительный результат"). В табл. 1 показана взаимосвязь между ошибками 1-го и 2-го типа и статистической мощностью.

Статистическая мощность напрямую зависит от размера выборки (поскольку связана со стандартной ошибкой, которая в свою очередь уменьшается с увеличением размера выборки), а также от степени различия, которое ожидается обнаружить. Выявление больших различий требует меньшего числа наблюдений и, наоборот, для определения незначительных различий требуется более многочисленная выборка. Если планируемая численность выборки не обеспечивает приемлемого уровня статистической мощности ($\geq 80\%$), чтобы убедительно отвергнуть гипотезу H_0 или согласиться с ней, результаты исследования не будут доказательными. Например, если исследователь хочет определить различие в средней массе тела между двумя группами (получавшими и не получавшими препарат, снижающий аппетит) и доказать разницу в 1 кг при стандартном отклонении 10 кг в контрольной и изучаемой группах, то при $\alpha = 0,05$ и мощности 80% необходимо иметь не менее 1570 людей в каждой группе. Однако, если необходимо оценить различие в 5 кг, достаточно включить в группы по 64 человека.

Расчет размера выборки для желаемого уровня статистической мощности исследования не является сложной процедурой и производится с помощью ряда статистических программных пакетов (например, Statmate). В случае использования нужно обратить внимание на правильную постановку задачи при оценке абсолютных (как в приведенном выше примере) или относительных (например, снижение частоты рецидива в 1,5 раза) изменений.

5. Статистическая достоверность

При сравнении групп мы изначально исходим из того, что они не различаются (это — H_0). Если вероятность того, что выявленные различия являются случайным результатом весьма мала, тогда правомочным будет отвергнуть нулевую гипотезу и заключить, что различие действительно имеется (верна H_1). Показатель достоверности различий обозначается p (probability, в англоязычной литературе встречается обозначение P или P). Величиной p (или "пи-величина", англ. P -value) для конкретной выборки называют вероятность получения по крайней мере таких же или еще больших отличий наблюдаемого от ожидаемого, чем в данной конкретной выборке, при условии, что выдвинутая гипотеза верна. Величина p меняется от выборки к выборке, т. е. является случайной на множестве выборок (причем с равномерным распределением на интервале 0—1).

С помощью статистических расчетов вычисляют значение p , которое затем сравнивают с заранее выбранным уровнем значимости, часто обозначаемым греческой буквой α (не путать с ошибкой 1-го типа). Обычно в биомедицинских исследованиях уровень значимости устанавливается на уровне $\alpha \leq 0,05$ ($\leq 5\%$). Если выбран уровень значимости $\alpha = 0,05$, то все выборки, которые для выдвинутой гипотезы возвращают величину $p \leq 0,05$, отвергают эту гипотезу, а выборки с величиной $p > 0,05$, не дают оснований для того, чтобы ее отвергнуть. Величину уровня значимости следует понимать так: мы задаем, что не более чем в 5% попыток сравнения (какого-либо параметра в разных группах) обнаруженная разница может быть обусловлена чистой случайностью, а не ее реальным существованием. Иными словами, мы задаем вероятность ложного отказа от гипотезы H_0 (стандартной) в пользу гипотезы H_1 (изучаемой). В итоге, повторимся, если статистический анализ показывает, что $p \leq 0,05$, правомочным будет заключение о том, что выявленное различие неслучайно и, следовательно, оно является достоверным.

Для демонстрации достоверности различия часто используется наглядный метод доверительных интервалов. Напомним, что доверительный интервал устанавливается на уровне $\pm 1,96$ стандартной ошибки, в который попадает 95% данных при условии их нормального или близкого к нему распределения. Если доверительный интервал интересующего нас параметра в изучаемой группе "накрывает" значение среднего в группе сравнения, то априори следует вывод о том, что наблюдаемое различие статистически недостоверно. Если среднее значение параметра в контрольной группе лежит вне доверительного интервала изучаемой группы, то скорее всего различие является достоверным. Среди исследователей бытует представление, что для уверенности в наличии разницы по какому-либо параметру между сравниваемыми группами нужно, чтобы "усы ошибок" (границы доверительных интервалов) не пересекались. В определенном смысле это верно: пересечение "усов" служит гарантией достоверности различия. Однако даже если доверительные интервалы перекрываются, достоверность различий вполне может сохраняться — по крайней мере до тех пор, пока один из "усов" сравниваемых групп не достиг значения среднего другой группы.

6. Выбор одномерного статистического теста

Выбор статистического теста является чрезвычайно важной задачей. От его правильности будет зависеть качество анализа и, в конечном итоге, надежность выводов. Выбор теста — задача нетривиальная, но, разбираясь в статистических характеристиках данных и используя пошаговый алгоритм, исследователь в состоянии осуществить его корректно. Успешное продвижение по алгоритму выбора подходящего статистического метода анализа предполагает знание ответов на следующие вопросы: а) тип данных (непрерывные или дискретные); б) данные зависимые или независимые; в) распределение параметрическое (нормальное) или непараметрическое (отличное от нормального); г) количество сравниваемых групп.

Заметим, что в зависимости от количества сравниваемых параметров (переменных) различают одномерную (univariate) и многомерную (multivariate) статистику. Одномерная статистика применяется при анализе двух групп и более с целью сравнения лишь одной переменной. Многомерная статистика используется для анализа двух групп и более, но с учетом одновременного изменения двух или более переменных. В данной части работы приведены методы одномерной статистики, многомерная статистика рассматривается во второй части.

Еще на стадии планирования анализа полученных результатов нужно определить, какая статистика будет использоваться, одномерная или многомерная. При этом, даже если планируется использование многомерных методов, сперва все равно необходимо использовать описательную статистику и провести одномерный анализ. Это позволит лучше ориентироваться в наборе данных и сформировать первичное представление о соотношениях различных переменных в сравниваемых группах.

На рис. 2 показана блок-схема выбора методов одномерного статистического анализа, а ниже кратко обсуждаются области применения основных из них.

6.1. Параметрическая статистика

Параметрическая статистика используется для анализа непрерывных (численных) переменных, значения которых распределены нормально. Наиболее часто используется так назы-

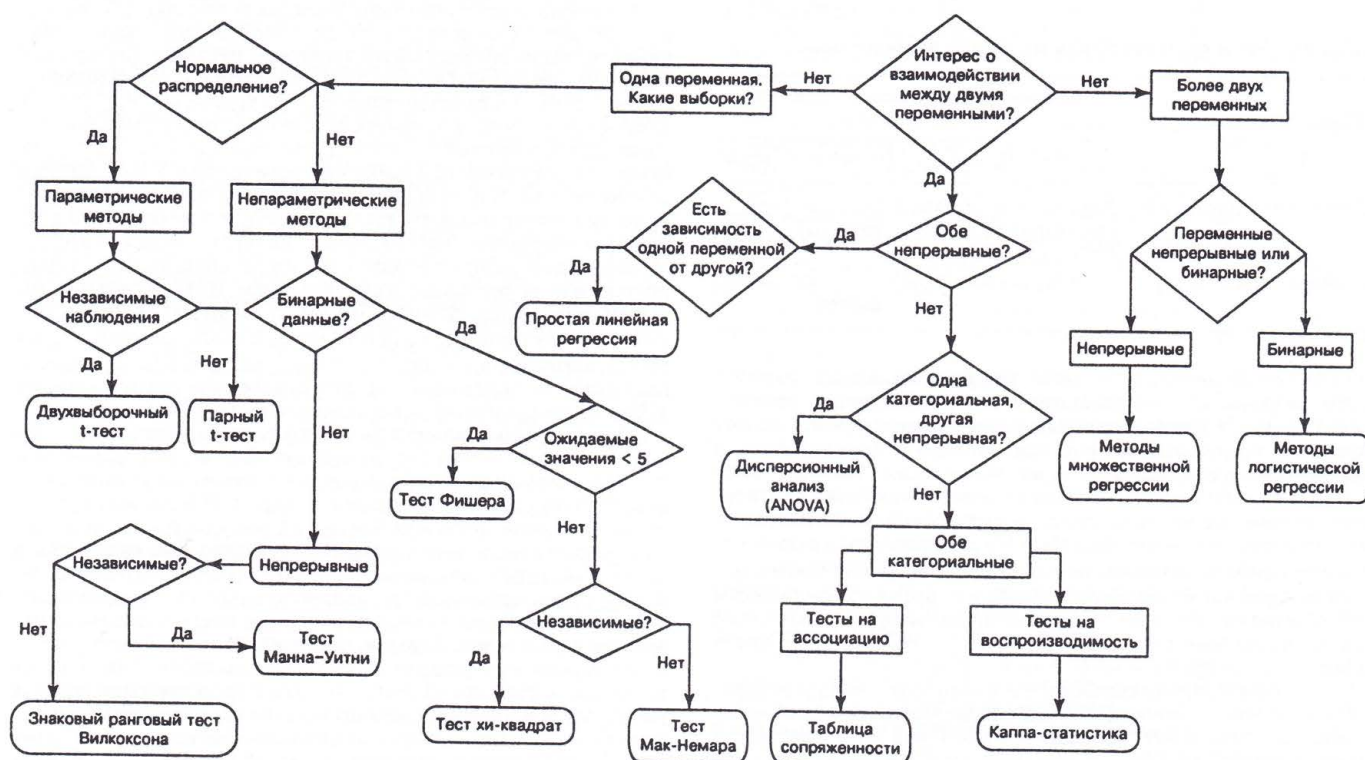


Рис. 2. Алгоритм выбора метода одномерного статистического анализа [5].

ваемый непарный t-тест (распространенное название — "тест Стьюдента"; t-test), с помощью которого возможно провести проверку гипотезы (H_0) об отсутствии различия средних значений переменной в двух независимых выборках, исходя из предположения об одинаковости стандартного отклонения в них.

Если данные являются зависимыми (например, получены в процессе повторных наблюдений за одним и тем же пациентом (repeated measurements) или используются показатели пациентов, подобранных в пары (по возрасту или полу), рекомендуется парный (paired) t-тест.

Распространенной ошибкой является применение t-тестов к показателям состояния пациентов (пациента) до и после применения двух разных методов лечения (H_0 — методы не различаются или лечение не действует) без проверки равенства стандартных отклонений показателей. При неуверенности в одинаковости дисперсий (стандартных отклонений) выборок используют модифицированный t-тест Уэлча (Welch's t-test), но он применим только к независимым выборкам (непарный тест).

Различают t-тесты односторонние и двусторонние. Термин двусторонний (двунаправленный, англ. two-tailed) означает, что поиск различий будет производиться в обе стороны: для увеличения показателей и для их уменьшения. В биомедицинских исследованиях рекомендуется применять двусторонние тесты, так как чаще всего неизвестно, будет ли знак отличия положительным или отрицательным.

Для сравнения независимой переменной в более чем двух выборках может выполняться дисперсионный анализ (ANalysis Of Variance, ANOVA). К примеру, его можно применить для выявления разницы среднего систолического АД в различных возрастных группах. Для зависимых данных, оцениваемых в более чем двух группах, используется дисперсионный анализ с повторным измерением (Repeated-Measures ANOVA, RM-ANOVA).

6.2. Непараметрическая статистика

Непараметрические методы анализа применяются как к непрерывным, так и к дискретным данным.

6.2.1. Непрерывные переменные

U тест Манна-Уитни (Mann—Whitney U), также известный как тест Вилкоксона ранговых сумм (Wilcoxon Rank Sum) или

тест Манна—Уитни—Вилкоксона (MWW), проверяет, являются ли две сравниваемые группы выборками из одного и того же распределения, используя в качестве статистики (U) медиану всевозможных разностей между элементами одной и второй выборки. По этой причине на результат практически не влияют редкие экстремальные значения. Для ранговых шкал, когда t-тест не применим, MWW-тест остается логичным выбором. Проблемы с интерпретацией теста, как и в случае t-тестов, возникают, когда распределения для двух выборок различаются по форме, например, имеют сильно отличающиеся дисперсии.

Для иллюстрации важности адекватного выбора статистического теста предположим, что исследователь сравнивает массу тела в двух независимых группах пациентов. В 1-й группе, помимо людей с "нормальной" массой тела, имеется два полных человека; средняя масса тела в группе составила 100,3 кг, а медиана — 75,1 кг. Во 2-й группе, напротив, есть несколько худощавых людей; средняя масса тела в группе — 60,8 кг, медиана — 72,5 кг. Известно, что в обеих группах распределение отклоняется от нормального, т. е. выборки не проходят тест на нормальность распределения данных. При сравнении средних показателей (100,3 и 60,8 кг) может создаться впечатление, что группы существенно отличаются и вполне возможно, что t-статистика выявит достоверность различий. Однако сравнение средних было бы оправданно в том случае, если распределение переменной массы тела в обеих группах оказалось нормальным. Но оно таковым не является, поэтому следует использовать непараметрическую статистику. Тест MWW обнаружит очень схожие медианы (75,1 и 72,5 кг) в группах сравнения и, скорее всего, будет сделан вывод об отсутствии различия между группами.

При сравнении переменной более чем в двух независимых группах непараметрическим аналогом дисперсионного анализа является тест Краскала—Уоллиса (Kruskal—Wallis), в котором данные заменены их рангами и сравниваются медианы выборок. Нормальность распределений не требуется, но они должны быть похожей формы и иметь сравнимые по величине дисперсии.

Если данные не распределены нормально, являются непрерывными и зависимыми (парными), может быть рекомендован тест знаковых рангов Вилкоксона (Wilcoxon signed-rank). Принцип метода заключается в вычислении разницы между парными данными с последовательным ранжированием по положительному или отрицательному значению разницы и определением критического (порогового) значения для опровержения нулевой гипотезы.

Таблица 2

Таблица сопряжения непарных дискретных данных

Воздействия фактора (применение препарата)	Эффект имеется (наличие побочного действия)	Эффект отсутствует (нет побочного действия)	Итого...
Да (пациенты)	A (45)	Б (75)	A + Б (120)
Нет (контрольная группа)	B (55)	Г (85)	B + Г (140)
Всего...	A + B (100)	Б + Г (160)	Ч (260)

6.2.2. Дискретные переменные

Для независимых категориальных, в частности, бинарных данных обычно используются методы таблиц сопряжения (англ. contingency tables). Сравнительный анализ проводится чаще всего с помощью точного теста Фишера (англ. Fisher's exact test) или хи-квадрат (χ^2) теста (англ. chi-square test; или "хи-квадрат Пирсона", англ. Pearson's chi-square).

χ^2 -Тест может быть применен к таблицам практически любой размерности. В некоторых статистических программах реализовано продолжение точного теста Фишера для таблиц сопряжения размерностью большей, чем 2×2 (точный тест Фишера изначально разработан для таблиц сопряжения размерностью χ^2), однако многие исследователи традиционно предпочитают статистику χ -квадрат, что в принципе правомерно. Отметим, что последняя не может использоваться, если ожидаемое (но не наблюдаемое) значение признака в какой-либо ячейке таблицы менее 5.

Точный тест Фишера и χ^2 -тест основываются на принципиально разной идеологии расчета. Точный тест Фишера использует перебор вариантов заполнения таблицы сопряженности (перестановочный тест), в то время как χ^2 -квадрат нацелен на сравнение наблюдаемой и ожидаемой частоты появления признака. Их общее назначение состоит в проверке значимости связи между двумя категориальными переменными, но при разных выборочных схемах (например, при разных дизайнах исследования).

Какой тест более предпочтителен для расчетов? Для таблиц сопряжения размерностью 2×2 предпочтителен точный тест Фишера, поскольку он дает более точную оценку, чем χ^2 -тест. Однако применение и χ^2 -теста как для таблиц 2×2 , так и для таблиц большей размерности, также правомерно.

Выбор остается за исследователем, необходимо всегда указывать, какой из методов использовался.

В большинстве случаев оценки значимости различия (т. е. значения p), полученные с помощью этих двух разных тестов для одной и той же таблицы сопряжения, не совпадают. Вместе с тем и точный тест Фишера, и χ^2 -тест, как правило, непротиворечиво выдают значение p , которое будет либо больше, либо меньше установленного порогового уровня значимости, например, на уровне 0,05.

Пример данных, организованных в таблицу сопряжения размерностью 2×2 , приведен в табл. 2. В ней рассматривается абстрактная ситуация возникновения побочного эффекта (например, тахикардии) после применения какого-либо препарата.

Расчеты, проведенные с помощью точного теста Фишера и χ^2 -теста, в рассматриваемом случае возвращают значения p , равные 0,80 и 0,87 соответственно. Это говорит о том, что связь побочного эффекта с применением данного препарата недостоверна.

Из таблицы сопряжения также можно рассчитать еще один важный статистический показатель. Он называется "отношение шансов" (англ. odds ratio, OR) и вычисляется как $(A \cdot Г) / (Б \cdot B)$. Отношение шансов используется, чтобы оценить, насколько велики шансы положительных и отрицательных исходов (например, развитие нежелательного побочного эффекта после применения препарата, как показано в примере выше). Если $OR = 1$ (или очень близко к 1), то это означает, что шансы события в обеих группах практически совпадают.

Для данных, приведенных в табл. 3, отношение шансов составляет 0,93, а 95% доверительный интервал от 0,56 до 1,53. В англоязычной литературе показатель часто записывается в таком виде: 0,93 [0,56–1,53] (т. е. $OR [95\% CI]$). Из значения отношения шансов (0,93), которое меньше 1, можно составить представление о том, что побочный эффект в группе, приня-

мавшей препарат, наблюдался несколько реже, чем в контрольной группе (соответственно 60 и 65%). Однако поскольку доверительный интервал включает значение 1, различие недостоверно.

Если категориальные данные являются зависимыми, используют тест Мак-Немара (McNemar test), который представляет собой модификацию χ^2 -теста для парных или соотнесенных данных. Примером уместного использования теста Мак-Немара было бы сравнение доли пациентов, ответивших на лечение по какому-то показателю, когда сравнение проводится до и после лечения у одних и тех же людей. Тест Мак-Немара часто используется в исследованиях типа "случай-контроль" (case-control study), в которых каждому случаю противопоставляется конкретный контроль. Для расчетов с помощью теста Мак-Немара составляют таблицу сопряжения, подобную табл. 3, однако в каждой ячейке указывают не количество лиц, соответствующих какому-либо исходу, а количество пар (до/после лечения, случай/контроль).

6.2.3. Преимущества и недостатки непараметрических методов

К преимуществам непараметрических методов можно отнести следующие:

- могут быть использованы, когда характеристики популяции, из которой делается выборка, частично неизвестны;
- большая мощность (робастность);
- относительная несложность вычислений (в большинстве случаев);

● менее жесткие начальные допущения.

Недостатками являются:

- меньшая эффективность, чем у параметрических методов;
- меньшая специфичность;
- потенциальная трудоемкость при применении к большим массивам данных.

7. Корреляционный и регрессионный анализ

На практике часто возникают задачи, когда нужно проверить взаимосвязь между какими-либо непрерывными данными, например, между АД и массой тела. В этих случаях используют, корреляционный и регрессионный анализ. Корреляционный анализ определяет характер взаимосвязи переменных (прямой или обратный), а регрессионный — форму зависимости (насколько сильно изменяется одна переменная в ответ на изменение другой).

7.1. Корреляционный анализ

Корреляционный анализ является методом оценки линейных связей (общей пропорциональности) между переменными, т. е. определяет, насколько согласованно они меняются. В англоязычной литературе часто употребляется термин "линейная корреляция Пирсона". Корреляция Пирсона (обычно просто

Таблица 3

Организация данных для оценки информативности диагностического теста

Результат теста	Общепринятый ("золотой") стандарт	
	положительный	отрицательный
Положительный	а — число пациентов, имеющих заболевание и положительный результат теста	б — число пациентов, не имеющих заболевания и положительного результата теста
Отрицательный	в — число пациентов, имеющих заболевание и отрицательный результат теста	г — число пациентов, не имеющих заболеваний и отрицательного результата теста
Итого...	а + в = общее число имеющих заболевание	б + г = общее число не имеющих заболевания

Примечание. Чувствительность = $a/(a + в)$; специфичность = $г/(г + б)$; точность = $(a + г)/(a + б + в + г)$. а — истинно положительный результат; б — ложноположительный результат; в — ложноотрицательный результат; г — истинно отрицательный результат.

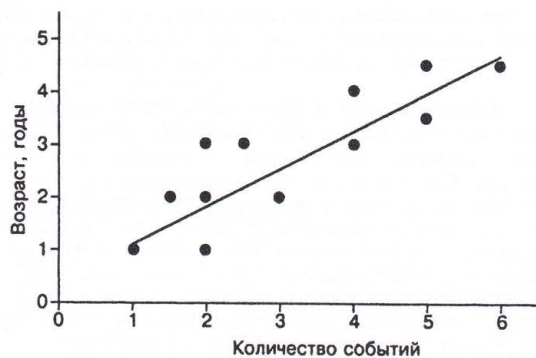


Рис. 3. Пример положительной корреляции.

"корреляция") между переменными может быть положительной, отрицательной или вовсе отсутствовать.

Две переменные коррелируют положительно, если большие значения одной переменной имеют тенденцию к ассоциации с большими значениями другой переменной, как показано на рис. 3.

Напротив, если большие значения одной переменной ассоциированы с меньшими значениями другой, говорят об отрицательной корреляции, как показано на рис. 4.

При отсутствии корреляции нет никакой закономерности взаимосвязи одних показателей с другими, как показано на рис. 5.

Показателем согласованности между значениями двух переменных служит коэффициент корреляции (correlation coefficient). Этот коэффициент является количественным, обозначается r (Pearson r) и имеет область значений от -1 до $+1$.

$r = 1$ означает максимально сильную положительную линейную взаимосвязь между X и Y ;

$r = -1$ означает максимальную отрицательную линейную взаимосвязь между X и Y ;

$r = 0$ означает отсутствие линейной взаимосвязи между X и Y .

Для оценки того, насколько сильно линейно связаны две переменные, рекомендуется использовать коэффициент детерминации, который представляет собой квадрат коэффициента корреляции Пирсона (r^2). Очевидно, что чем больше коэффициент корреляции отклоняется от 1 или -1 (т. е. чем больше степень рассеяния точек от линии на рис. 3–5), тем меньше будет значение коэффициента детерминации и тем слабее будут две переменные коррелировать между собой.

Заметим, что корреляция Пирсона основывается на предположении о том, что значения переменных распределены нормально или близко к нормальному. Если распределение значений отличается от нормального или в силу каких-то причин это невозможно оценить, то можно воспользоваться непараметрической корреляцией Спирмана, с помощью которой также можно рассчитать коэффициент корреляции r (англ. Spearman r). Статистические программы также оценивают достоверность (значение p) отличия коэффициента r от 0, т. е. определяют, является ли оценка корреляции достоверной. Если выборки достаточно велики (приближаются к 100 наблюдениям), форма распределения не оказывает большого воздействия на результат

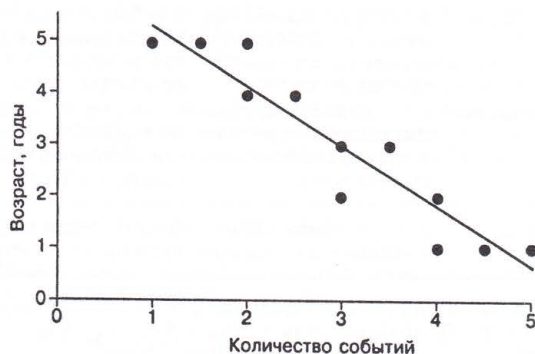


Рис. 4. Пример отрицательной корреляции.

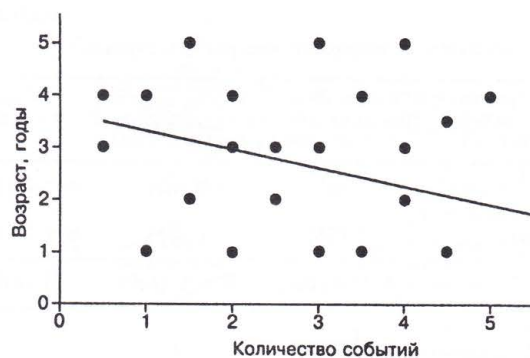


Рис. 5. Пример отсутствия корреляции.

корреляционного анализа. Выполняется ли он с использованием стандартного (корреляция Пирсона) или непараметрического (корреляция Спирмана) метода — уже не имеет большого значения.

Необходимо иметь в виду, что наличие в выборке выбросов может сильно повысить или понизить коэффициент корреляции. Выбросы несложно обнаружить при визуализации данных на простом графике X - Y . Они представляют собой точки, далеко выступающие по одной или по обеим координатам от основного кластера, если таковой имеется. К выбросам следует относиться осторожно: они могут как обоснованно, так и необоснованно поддерживать или нарушать общую тенденцию ("случайность" — это непознанная закономерность). Во всяком случае каждый выброс рекомендуется проверить на предмет правильности записи исходных данных и исключить возможность случайной ошибки.

7.2. Линейный регрессионный анализ

Линейная регрессия и линейная корреляция — сходные, но не идентичные методы анализа. С помощью линейного регрессионного анализа определяются параметры прямой, которая наилучшим способом предсказывает значение одной переменной на основании значения другой согласно формуле

$$y = a + bx,$$

где y — значение одной переменной, a — точка пересечения прямой с осью ординат (вертикальная ось, ось Y), b задает наклон линии, а x — значение другой переменной.

Линейный регрессионный анализ проводится, если корреляционный анализ выявил взаимосвязь между переменными.

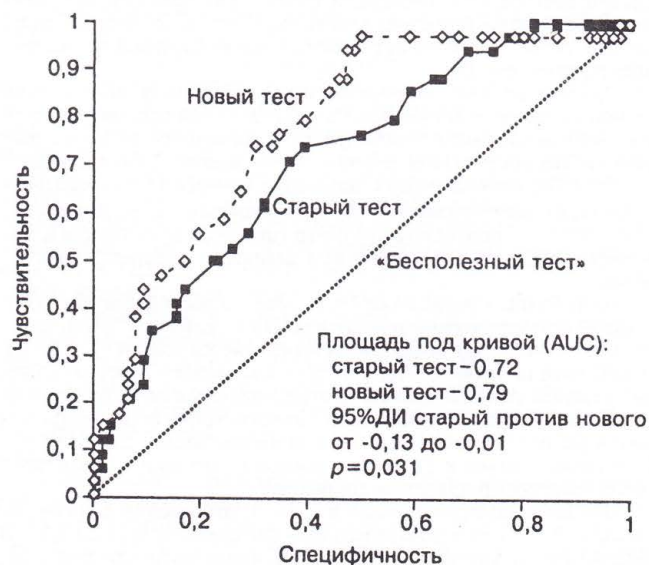


Рис. 6. Пример характеристических (ROC) кривых двух тестов — "старого" и "нового".

Статистические программы, помимо коэффициента корреляции r , коэффициента детерминации r^2 , коэффициентов a и b регрессионной прямой, рассчитывают достоверность (значение p) отклонения наклона регрессионной прямой от 0, что также является оценкой наличия значимой корреляции между двумя переменными. Некоторые программы дополнительно оценивают вероятность того, что данные отклоняются от линейного взаимоотношения. В случае, если достоверность такого отклонения оказывается высокой (т. е. получено малое значение p для этого параметра), необходимо отказаться от линейного регрессионного анализа "сырых данных" и подумать над возможностью приведения их к линейности путем преобразования (например, извлечение квадратного корня, возведение в степень, логарифмирование или описание более сложной функцией). После этого в ряде случаев линейный регрессионный анализ становится вновь возможным.

8. Чувствительность, специфичность и точность

Способом оценить информативность и разрешающую способность диагностического метода является оценка его чувствительности, специфичности и точности. Эти показатели отражают шансы поставить правильный диагноз заболевания у больных и здоровых людей. Их сравнивают с аналогичными показателями общепринятого ("золотого") стандарта диагностического теста.

Чувствительность определяется как доля пациентов, действительно имеющих заболевание, среди тех, у кого тест был положительным. Специфичность определяется как доля людей, не имеющих заболевания, среди всех, у кого тест оказался отрицательным. Точность показывает долю "правильных срабатываний теста" среди всех обследованных и является совокупным показателем информативности теста. Модель таблицы сопряжения для проведения расчетов представлена в табл. 2. По существу, она отражает соотношение между ошибками 1-го и 2-го типа (см. раздел 4).

Высокочувствительный диагностический тест — тот, который дает наибольшее число положительных результатов при фактическом наличии заболевания. С клинической точки зрения, нужно понимать, что высокочувствительный тест может отличаться гипердиагностикой, зато позволяет минимизировать риск пропустить заболевание. Это важно, например, при выявлении инфицированных людей при скрининге опасного инфекционного заболевания ввиду угрозы эпидемии. С другой стороны, высокоспецифичный тест дает отрицательные результаты при фактическом отсутствии заболевания с большей вероятностью. К примеру, это важно в случаях, когда дорогостоящее лечение связано с серьезными побочными эффектами и, следовательно, гипердиагностика крайне нежелательна.

Исходя из значений чувствительности и специфичности, рекомендуется построение характеристической кривой (ROC-кривая; англ. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve), которая показывает зависимость количества верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных отрицательных случаев (ось X — специфичность, ось Y — чувствительность). Идеальный диагностический тест должен иметь Г-образную форму характеристической кривой, проходящей через верхний левый угол, в котором доля истинно положительных случаев 100% (или 1), а доля ложноположительных случаев равна 0. Чем ближе проходит характеристическая кривая к значению 0;1 (идеальная чувствительность), тем выше эффективность теста. Наоборот, чем меньше кривая напоминает форму буквы "Г", т. е. чем ближе она проходит к диагонали графика ("бесполезный тест"), тем эффективность теста меньше (рис. 6).

Количественную оценку характеристической кривой можно провести, рассчитав площадь под ней (англ. Area Under Curve, AUC). Приблизительная шкала значений AUC, отражающая качество диагностического теста, такова:

AUC = 0,91–1,0 — отличное качество;

AUC = 0,8–0,9 — высокое качество;

AUC = 0,7–0,8 — хорошее качество;

AUC = 0,6–0,7 — среднее качество;

AUC = 0,5–0,6 — плохое (неудовлетворительное) качество.

Для того чтобы новый диагностический метод заслужил признание, он должен продемонстрировать более высокие, чем золотой стандарт, значения чувствительности и специфичности.

Алгоритм построения характеристических кривых реализован во многих статистических программах, в интернете имеется большой выбор онлайн ROC-калькуляторов. На рис. 6 для примера показаны реальные расчетные характеристические кривые. Многие статистические программы способны генерировать сглаженные кривые и возвращать необходимые статистические оценки. В рассмотренном примере "новый" тест имеет достоверно лучшие характеристики по сравнению со "старым".

Заключение

Вышеизложенные методы описательной и одномерной статистики являются базовыми, с них рекомендуется начинать статистический анализ. Самостоятельное выполнение этих процедур вполне по силам исследователю, не имеющему специальной подготовки в математической статистике. С их помощью осуществляется первичная обработка и одномерный анализ имеющихся данных.

Во второй части обзора будут рассмотрены принципы анализа выживаемости и методы многомерной статистики.

Авторский коллектив выражает благодарность С. Ю. Чекину (МРНЦ РАМН) за конструктивную помощь и критические замечания при подготовке данной работы.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. — М., 1999.
- Cassidy L. D. // J. Surg. Res. — 2005. — Vol. 128, N 2. — P. 199–206.
- Davis C. S. Statistical Methods of the Analysis of Repeated Measurements. — New York, 2002.
- Kirkwood B. R., Sterne J. A. Essential Medical Statistics. — 2-nd Ed. — New York, 2003.
- Livingston E. H. // J. Surg. Res. — 2004. — Vol. 119, N 2. — P. 117–123.
- Livingston E. H., Cassidy L. // J. Surg. Res. — 2005. — Vol. 126, N 2. — P. 207–217.
- Machin D., Cheung Y., Parmar M. Survival Analysis: A Practical Approach. — 2-nd Ed. — London, 2006.
- Petrie A., Sabin C. Medical Statistics at a Glance. — New York, 2005.
- Spruance S. L., Reid J. E., Grace M., Samore M. // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, N 8. — P. 2787–2792.
- Stevens S. S. // Science. — 1946. — Vol. 103. — P. 677–680.
- Velleman P. F., Wilkinson L. // Am. Statist. — 1993. — Vol. 47, N 1. — P. 65–72.

Поступила 16.12.08