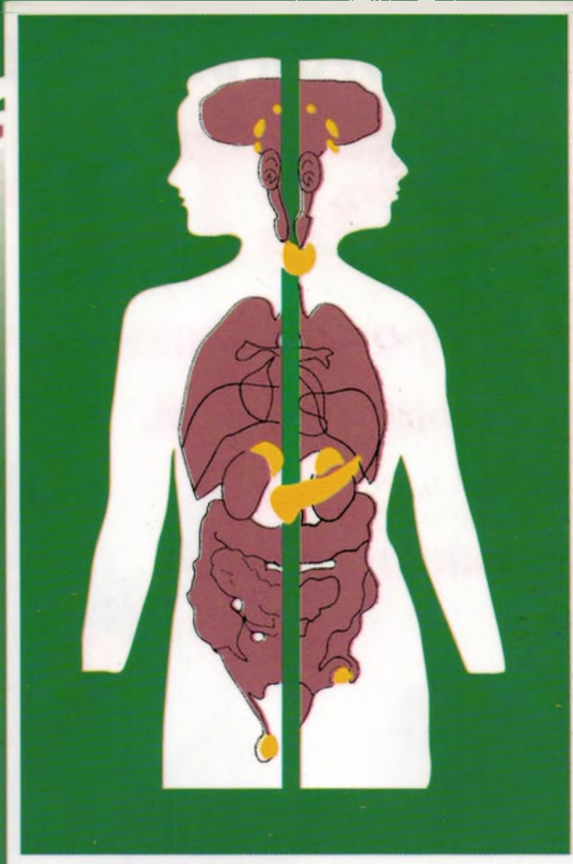




ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

6.2009

Том 55

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 *Л. Ф. Егорова*
Технический редактор *Н. А. Шпак*

Сдано в набор 20.08.09.
Подписано в печать 16.10.09.
Формат 60 × 88¹/₈
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 1,00 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,84.
Уч.-изд. л. 9,18.
Заказ 1050.

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

ЛР N 010215 от 29.04.97

Подписной тираж номера 868 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. № 6. 1—56.

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 55

ноябрь—декабрь

6 • 2009

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ДЕДОВ И. И. (главный редактор)
АКМАЕВ И. Г.
АНЦИФЕРОВ М. Б.
БАБИЧЕВ В. Н.
БОНДАРЬ И. А.
ВЕРБОВАЯ Н. И.
ВЕТШЕВ П. С.
ГЕРАСИМОВ Г. А.
ГРИНЕВА Е. Н.
ДОГАДИН С. А.
ДРЕВАЛЬ А. В.
КАНДРОР В. И. (ответственный секретарь)
КАСАТКИНА Э. П.
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
МКРТУМЯН А. М.
ПАНКОВ Ю. А.
ПЕТЕРКОВА В. А. (зам. главного редактора)
ПЕТУНИНА Н. А.
ПОТЕМКИН В. В.
РЕБРОВА О. Ю.
СУПЛОТОВА Л. А.
ТРОШИНА Е. А.
ФАДЕЕВ В. В.
ШЕСТАКОВА М. В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)
ВАНУШКО В. Э. (Москва)
ВОРОХОБИНА Н. В. (Санкт-Петербург)
ГАЛСТЯН Г. Р. (Москва)
ДУБИНИНА И. И. (Рязань)
КАЛИНИН А. П. (Москва)
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)



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Бирюкова Е. В.** Новое понимание проблемы лечения сахарного диабета 2-го типа — новые перспективы (консенсус ADA/EASD, 2008). 3
- Татарченко И. П., Позднякова Н. В., Мордовина А. Г., Морозова О. И., Коломиец Е. В.** Дисфункция сосудистого эндотелия в оценке эпизодов ишемии миокарда при сахарном диабете 2-го типа 7
- Дедов И. И., Ситкин И. И., Белая Ж. Е., Марова Е. И., Пржиляковская Е. Г., Ремизов О. В., Рожинская Л. Я.** Первый опыт использования селективного забора крови из нижних каменистых синусов в России (клиническое наблюдение) 11
- Фадеев В. В., Топалян С. П., Лесникова С. В., Мельниченко Г. А.** Послеродовой тиреоидит: факторы риска, дифференциальная диагностика, особенности течения 16
- Селятицкая В. Г., Лелькин М. К., Герасимова И. Ш., Лутов Ю. В., Пальчикова Н. А., Кузьмина О. И.** Йодная обеспеченность, структура и функция щитовидной железы у жителей г. Мирного Республики Саха (Якутия) 23
- Мельниченко Г. А., Дзеранова Л. К., Бармина И. И., Гиниятуллина Е. Н., Роживанов Р. В., Добрacheва А. Д., Гончаров Н. П.** Гендерные особенности гиперпролактинемического синдрома 26
- Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г.** Гематологические и урологические аспекты безопасности заместительной андрогенной терапии препаратом тестостерона ундеканата пролонгированного действия у пациентов с гипогонадизмом 31

Обзоры

- Дедов И. И., Белая Ж. Е., Ситкин И. И., Марова Е. И., Пржиляковская Е. Г., Ремизов О. В., Рожинская Л. Я.** Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма 35
- Шварц В.** Воспаление жировой ткани. Часть 3. Патогенетическая роль в развитии атеросклероза 40
- Ахкубекова Н. К.** Взаимодействие эстрогенов, прогестерона и дофамина в регуляции секреции пролактина. 46

Лекция

- Румянцев П. О., Саенко В. А., Румянцева У. В., Чекин С. Ю.** Статистические методы анализа в клинической практике. Часть. 2. Анализ выживаемости и многомерная статистика 48

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Biryukova E. V.** New understanding of the problem of management of type 2 diabetes mellitus — novel prospects (ADA/EASD consensus, 2008) 3
- Tatarchenko I. P., Pozdnyakova N. V., Mordovina A. G., Morozova O. I., Kolomiets E. V.** Significance of dysfunction of vascular endothelium for the evaluation of episodes of myocardial ischemia in type 2 diabetes mellitus 7
- Dedov I. I., Sitkin I. I., Belaya Zh. E., Marova E. I., Remizov O. V., Rozhinskaya L. Ya.** The first experience with selective blood collection from the inferior petrosal sinuses in Russia (case reports) 11
- Fadeev V. V., Topalyan S. P., Lesnikova S. V., Mel'nichenko G. A.** Postpartum thyroiditis: risk factors, differential diagnosis, clinical features 16
- Selyatitskaya V. G., Lel'kin M. K., Gerasimova I. Sh., Lutov Yu. V., Pal'chikova N. A., Kuz'minova O. I.** Iodine availability, thyroid structure and function in residents of the city of Mirny, Republic of Sakha (Yakutia) 23
- Mel'nichenko G. A., Dzeranova L. K., Barmina I. I., Giniyatullina E. N., Rozhivanov R. V., Dobracheva A. D., Goncharov N. P.** Gender-specific features of hyperprolactinemia syndrome 26
- Rozhivanov R. V., Kurbatov D. G.** Hematological and urological aspects of the safety of androgen substitution therapy using long-acting testosterone undecanoate in patients with hypogonadism 31

Reviews

- Dedov I. I., Belaya Zh. E., Sitkin I. I., Marova E. I., Przhlyakovskaya E. G., Remizov O. V., Rozhinskaya L. Ya.** Significance of the method of selective blood collection from the inferior petrosal sinuses for differential diagnosis of ACTH-dependent hypercorticism 35
- Schwarz W.** Inflammation of adipose tissue. Part 3. Pathogenetic role in the development of atherosclerosis 40
- Akhkubekova N. K.** Interactions of estrogens, progesterone, and dopamine in regulation of prolactin secretion 46

Lecture

- Rumyantsev P. O., Saenko V. A., Rumyantseva U. V., Chekin S. Yu.** Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics 48

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© Е. В. БИРЮКОВА, 2009

УДК 616.379-008.64-08

Е. В. Бирюкова

НОВОЕ ПОНИМАНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА — НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ (КОНСЕНСУС ADA/EASD, 2008)

Кафедра эндокринологии и диабетологии ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

Терапия сахарного диабета 2-го типа (СД2) — актуальная медицинская задача. Его распространенность в мире постоянно растет, а по характеру течения он является тяжелым прогрессирующим заболеванием с высокой частотой осложнений. Большинство пациентов в разных странах мира не достигают рекомендованных терапевтических целей. В клинической практике выбор назначаемой фармакотерапии, основанный на научных данных о патофизиологии СД2, приобретает большое значение. Обсуждается современный обновленный консенсус ADA/EASD (2008) — обоснованный практический алгоритм для инициации и подбора фармакотерапии СД2. На любом этапе лечения СД2 показатель $HbA_{1c} > 7\%$ следует рассматривать как сигнал к активному действию — изменению фармакотерапии. Подчеркивается необходимость раннего назначения базального инсулина, что помогает добиться эффективного контроля гликемии, снижает риск развития поздних осложнений. Инсулин в сочетании с метформином представляет особенно эффективную комбинацию для снижения гликемии, в то же время ограничивая увеличение массы тела. Современные алгоритмы помогают врачу лучше ориентироваться в выборе фармакотерапии и способствуют адекватному применению препаратов для лечения конкретного больного.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, лечение, базальный инсулин.

E.V. Biryukova

NEW UNDERSTANDING OF THE PROBLEM OF MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS - NOVEL PROSPECTS (ADA/EASD CONSENSUS, 2008)

Department of Endocrinology and Diabetology, Moscow State Medico-Stomatological University

Type 2 diabetes mellitus is a severe progressive disease associated with the high incidence of complications. The worldwide incidence of type 2 diabetes mellitus is known to be steadily growing which makes the management of this disease a topical medical problem. The majority of the patients all over the world fail to achieve recommended treatment end-points. The scientifically-sound choice of an adequate pharmacotherapeutic modality based on the available data on type 2 diabetes pathophysiology is of utmost importance under conditions of real clinical practice. The new updated ADA/EASD consensus of 2008 provides a well-grounded practical algorithm for the initiation and further adjustment of drug therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. The HbA_{1c} level of 7.0% or higher at any stage of the treatment should be regarded as a signal for active correction of the previous therapeutic regime. The early prescription of basal insulin contributes to the efficacious glycemic control and decreases the risk of long-term diabetic complications. Treatment with a combination of insulin and metformin is a highly effective approach to the management of patients with hyperglycemia and simultaneously slows down weight gain. The present algorithm enables clinicians to choose the most adequate hypoglycemic agents and combine different therapeutic modalities to the benefit of each individual patient.

Key words: type 2 diabetes mellitus, management of type 2 diabetes mellitus, basal insulin

Научный и практический интерес к глобальной проблеме медицины XXI века — сахарному диабету (СД) продолжает активно возрастать. Около 90% больных СД составляют больные СД 2-го типа (СД2) [1, 14]. Эпидемиологические прогнозы темпов распространенности заболевания оказываются неутешительными: сегодня в мире 240 млн больных СД, уже к 2030 г. эта цифра обещает достичь 366 млн человек. Только в России СД болеют более 8 млн человек. Клинические последствия заболевания, ведущие к ранней инвалидизации и высокой смертности пациентов, хорошо известны — это поздние сосудистые осложнения диабета. Так, СД2 является ведущей причиной развития терминальной почечной недостаточности, потери зрения у

людей работоспособного возраста и нетравматической ампутации нижних конечностей; смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных СД2 составляет 70—80%.

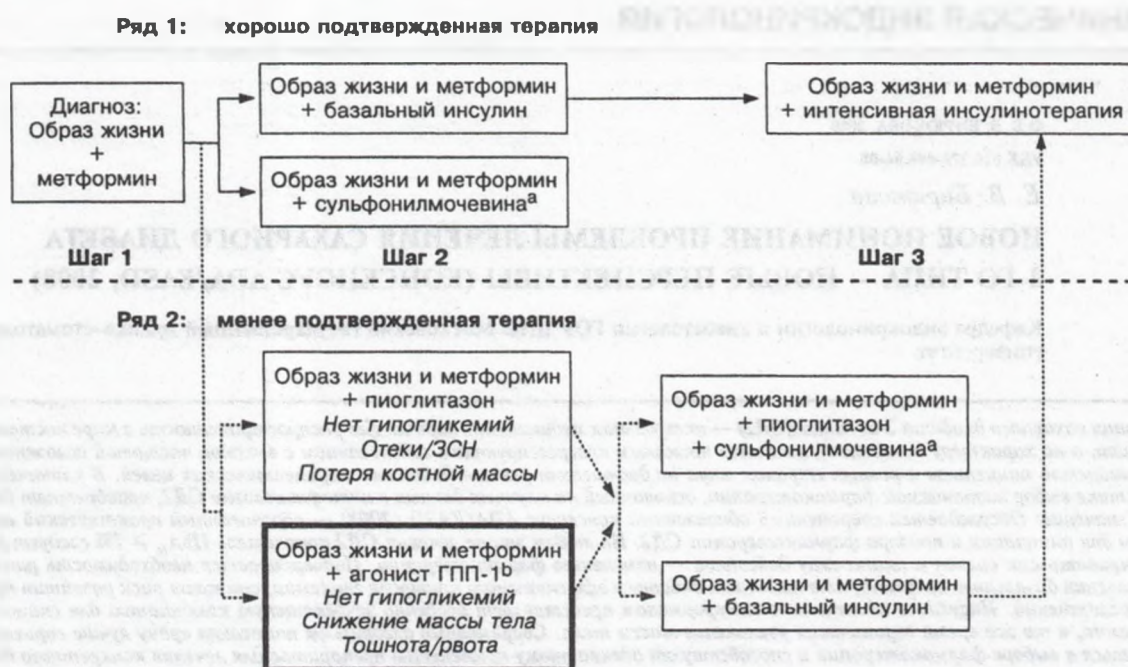
Важно отметить, что при впервые диагностированном СД2 сосудистые осложнения уже наблюдаются практически у половины больных. Хроническая гипергликемия как ведущий фактор развития поздних осложнений заболевания требует оптимального лечения с достижением целевых метаболических показателей с момента дебюта СД2. Однако на практике достижение и длительное поддержание нормального уровня глюкозы в крови больных — достаточно сложная задача. Поэтому серьезность этой острой медико-социальной проблемы усугубляется не только стремительным ростом числа больных СД, но и ухудшением гликемического контроля: большинство пациентов в разных странах мира, в том числе и в России, не достигают рекомендованных терапевтических целей. Так, в РФ целевых значений $HbA_{1c} < 7\%$ не достигают более 74,8% пациентов с СД2, а у 54,7% боль-

Сведения об авторе

Бирюкова Елена Валерьевна, канд. мед. наук, доцент.

Для контактов:

Адрес: 129090, Москва, ул. Дурова, 26, корпус 3
телефон: 8 (495) 684-70-77



Алгоритм по управлению СД2 ADA/EASD (2008).

^aПроизводные сульфонилмочевины, иные, чем глибенкламид (глибурид) или хлорпропамид; ^bнедостаточный период клинического применения для уверенности в безопасности.

ных его величина более 8%. Следовательно, повсеместно существуют серьезные проблемы в отношении управления СД2: выжидательная врачебная тактика и неиспользование активных методов лечения, способных эффективно повлиять на его конечный результат.

В клинической практике выбор назначаемой фармакотерапии, основанный на научных данных о патофизиологии СД2, приобретает большое значение. Область исследований СД2 постоянно расширяется; появление новых доказательств и более обширных клинических данных для оценки обоснованности выбора того или иного варианта фармакотерапии, а также новых сахароснижающих препаратов побудило в октябре 2008 г. Американскую диабетическую ассоциацию (ADA) совместно с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) опубликовать обновленный консенсус — обоснованный практический алгоритм для инициации и подбора фармакотерапии СД2 [8]. Новое консенсусное заявление, опубликованное этими организациями в 2008 г., вносит важные дополнения и уточнения в современный алгоритм фармакотерапии СД2 [7].

Терапевтической целью, согласно руководству ADA/EASD, является достижение и поддержание уровня HbA_{1c} максимально приближенным к физиологическому ($< 7\%$): на любом этапе лечения СД2 показатель $HbA_{1c} \geq 7\%$ следует рассматривать как сигнал к активному действию — изменению фармакотерапии. Указанная цель терапии заболевания, как подчеркивают авторы руководства, может быть неприемлема для некоторых пациентов с СД2, у которых требуется оценка возможного отношения пользы/риска ее достижения (ожидаемая продолжительность жизни, риск гипогликемий,

наличие факторов риска ССЗ). Также подчеркивается, что хотя управление гликемией исторически занимает центральное место в лечении СД2, другие сопутствующие этому заболеванию патологические состояния — дислипидемия, гипертензия, гиперкоагуляция, ожирение и инсулинорезистентность (ИР) — тоже являются важными объектами терапевтического воздействия.

Впервые рекомендации ADA/EASD по лечению СД2 разделены на 2 уровня:

Уровень 1 (основной): "хорошо подтвержденная базовая терапия"

Эти вмешательства представляют собой наиболее хорошо изученные, самые эффективные и наиболее экономически целесообразные терапевтические подходы, направленные на достижение целевых показателей гликемического контроля.

Уровень 2: "менее хорошо подтвержденная базовая терапия"

Эти вмешательства представляют собой подходящие варианты лечения для некоторых пациентов с СД2, однако они помещены на 2-й уровень из-за ограниченного опыта клинического применения или соображений безопасности. В эту группу включены пиоглитазон и агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), как новый класс сахароснижающих препаратов.

В материалах обновленного консенсуса содержатся четкие принципы выбора антигипергликемического вмешательства, согласно которым необходимо оценивать не только сахароснижающее действие, но и другие фармакологические характеристики препарата (профиль безопасности, пере-

носимость); важны и дополнительные метаболические эффекты, которые могут замедлить прогрессирование хронических осложнений, и эффекты, влияющие на сердечно-сосудистые факторы риска, индекс массы тела (ИМТ), ИР/инсулиносекреторную активность.

Данный практический алгоритм предусматривает последовательную пошаговую стратегию фармакотерапии, начиная с момента диагностики СД2, — лечение метформином вместе с модификацией образа жизни (шаг 1) (см. рисунок). Изменение образа жизни проводится с целью улучшения гликемии, артериального давления, липидного профиля, а также с целью снижения массы тела или по меньшей мере отсутствия ее увеличения. Метформин (при условии, что противопоказания к его применению отсутствуют) является препаратом первого выбора ввиду его эффективности, отсутствия увеличения массы тела и гипогликемий, низкой стоимости. При хорошей переносимости метформин титруют до максимально эффективной дозы в течение 1—2 мес. По мере утраты эффективности терапии на этом этапе следует рассмотреть вопрос о необходимости ее незамедлительного изменения (шаг 2). Для большинства пациентов с СД2 предлагается основной вариант алгоритма ("хорошо подтвержденная базовая терапия").

Инсулиноterapia относится к одному из наиболее востребованных в диабетологии подходов. Однако еще до недавнего времени отсутствовала четкая единая концепция о ее назначении больным СД2. Теперь она появилась — согласно обновленному консенсусу ADA/EASD по лечению СД2 (2008), необходимо раннее назначение базального инсулина. Этому способствовали следующие обстоятельства: доказанная в ряде контролируемых исследований высокая клиническая эффективность инсулина в снижении HbA_{1c} , а также внедрение в практику новых препаратов инсулина с улучшенными фармакологическими характеристиками.

Современные инсулины — это наиболее эффективные сахароснижающие препараты, показанные в самых разных клинических ситуациях — от неотложных вмешательств до длительной терапии, при которой достигается снижение HbA_{1c} на 2,5—3,5%, и по сравнению с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) этот важный эффект достигается быстрее [9, 14]. Эффект инсулинотерапии проявляется не только в достижении и длительном поддержании гликемического контроля, но и в улучшении липидного профиля антиатерогенной направленности. Важно отметить, что для начала инсулинотерапии не требуется госпитализация больных.

При основном варианте алгоритма ("хорошо подтвержденная базовая терапия") шаг 2 — это добавление к метформину другого препарата, которым могут быть инсулин или препараты сульфонилмочевины (ПСМ). При добавлении второго препарата должны учитываться синергизм конкретной комбинации и другие лекарственные взаимодействия: инсулин в сочетании с метформином — особенно эффективная комбинация для сниже-

ния гликемии, в то же время ограничивающая увеличение массы тела больных. Решение о добавлении второго препарата необходимо принять в течение 2—3 мес от начала терапии или в любое время при недостижении целевого уровня HbA_{1c} , а также в случае плохой переносимости метформина или противопоказаний к его назначению. Для больных СД2 с HbA_{1c} выше 8,5%, а также для пациентов с клиническими симптомами гипергликемии предпочтительно назначение базального инсулина. В отличие от первоначального алгоритма (2006 г.) в обновленном варианте тиазолидиндионы из этой категории лекарственных препаратов ("хорошо подтвержденная базовая терапия") удаляются.

Практически все имеющиеся на сегодня базальные инсулины (инсулины среднего и длительного действия) обладают таким серьезным недостатком, как выраженные пики активности. Это повышает риск развития гипогликемии, затрудняет подбор эффективной дозы при титрации и соответственно достижение терапевтических целей. В настоящее время инсулин гларгин (Лантус) является единственным беспииковым аналогом человеческого инсулина для 24-часового контроля уровня гликемии [12, 15]. Начать терапию пациента с СД2 с применения базального инсулина можно всего с одной инъекции в день инсулина гларгина (лантуса), что вместе с простым и надежным алгоритмом титрации максимально упрощает старт инсулинотерапии. Введение гларгина, оправданное с патофизиологической точки зрения, эффективно подавляет избыточную продукцию глюкозы печенью, позволяет снизить глюкозотоксичность и уменьшить ИР. Однократная инъекция лантуса обеспечивает максимально эффективный контроль гликемии независимо от времени введения в течение суток, значительно снижает риск гипогликемии и вариабельность концентрации глюкозы [3, 9, 11].

Простота применения Лантуса, его высокая эффективность дают возможность сделать более гибким режим жизни больных СД2, способствуют лучшей мотивации и повышению приверженности пациентов инсулинотерапии.

Определенные опасения у пациентов с СД2, которым показана инсулинотерапия, вызывает возможное увеличение массы тела. Важно, что длительная эффективная терапия Лантусом (2,5 года) больных СД2, из которых 85—90% имеют ожирение, не оказывает отрицательного влияния на массу тела [11, 15, 16].

Раннее и обоснованное назначение инсулинотерапии является основным фактором в достижении и длительном поддержании целевых уровней гликемии. Международная группа по консенсусу рекомендует назначать базальный инсулин на ночь или утром, начиная с дозы 10 МЕ в день или 0,2 МЕ/кг. Далее дозу базального инсулина необходимо титровать, повышая на 2 МЕ каждые 3 дня на основе мониторинга ежедневных показателей глюкозы капиллярной крови натощак (ГКН) до тех пор, пока ГКН не достигнет указанного интервала (3,9—7,2 ммоль/л). При уровне ГКН выше 10 ммоль/л нужно увеличивать дозу на 4 МЕ каждые 3 дня. В случае гипогликемии или неадекват-

ного уровня гликемии дозу следует снизить на 4 МЕ и больше или на 10%, если доза составляет более 60 МЕ. Указанный режим лечения надо соблюдать, определяя в дальнейшем значения HbA_{1c} каждые 2—3 мес. В целом потребность в инсулине индивидуальна, она зависит как от инсулинсекреторной способности β -клеток, сниженной на фоне глюкозотоксичности, так и от степени ИР. Для достижения метаболического контроля тучным пациентам с СД2, имеющим ИР различной степени выраженности, может потребоваться 1 МЕ инсулина и более на 1 кг массы тела в сутки. Следует подчеркнуть, что главным критерием адекватности дозы инсулина является уровень гликемии.

Таким образом, обновленные рекомендации указывают на инсулин как на самый эффективный метод снижения гликемии и подчеркивают необходимость "раннего назначения инсулинотерапии пациентам с СД2, не достигавшим целевых значений".

В настоящее время показано, что из пероральных сахароснижающих препаратов ПСМ оказывают самое выраженное влияние на уровень HbA_{1c} (снижение в среднем на 1,5—2%). Интересна ремарка авторов анализируемого алгоритма относительно применения ПСМ на данном этапе лечения СД2: "ПСМ иные, чем глибенкламид (глибурид) или хлорпропамид". В практическом плане данная позиция прежде всего обусловлена существенными различиями между представителями этой группы сахароснижающих препаратов: при общем механизме действия каждый из ПСМ имеет особенности фармакокинетики и фармакодинамики, а чрезмерная стимуляция секреции инсулина β -клетками является нефизиологичной и даже опасной, что может реализоваться в ряде нежелательных эффектов, в том числе в увеличении массы тела и гипогликемических состояниях, тяжелые эпизоды которых наиболее часто наблюдаются у пожилых пациентов.

Одним из важных критериев при выборе ПССП является их безопасность и в первую очередь — риск развития гипогликемии, выступающей как существенный лимитирующий фактор при назначении пациентам с СД2 любой сахароснижающей фармакотерапии. Согласно данным клинических исследований, наибольшее число случаев гипогликемии отмечается у пациентов, принимавших глибенкламид и хлорпропамид, поэтому предпочтительнее другие ПСМ [2, 4]. Несмотря на известные факторы риска гипогликемий, ПСМ длительного действия достаточно широко используются в основном из-за их высокой сахароснижающей активности и невысокой стоимости. Необходимо заметить, что сопоставимое снижение гликемии на фоне приема различных ПСМ достигается с наименьшей стимуляцией секреции эндогенного инсулина при применении глимепирида: соотношение прироста инсулина/снижения гликемии в плазме крови у ПСМ различно и составляет в убывающем порядке: глибенкламид — 0,16, глипизид — 0,11, гликлазид — 0,07, глимепирид (амарил) — 0,03 [6]. Следовательно, при минимально-оптимальной инсулиновой секреции, стимулированной глимепи-

ридом (Амарил), достигается эффективное снижение уровня гликемии. Глимепирид характеризуется не только 100% биодоступностью, но и быстрыми ассоциацией и диссоциацией с сульфонилмочевинным рецептором SURX [2, 13]. Пролонгированное действие (24 ч) препарата позволяет назначать его в режиме приема 1 раз в день, что не только удобно, но и безопасно для больных СД2. Указанные свойства глимепирида обеспечивают более низкую вероятность гипогликемических состояний.

Как уже отмечалось, при выборе препарата нужно учитывать не только сахароснижающую эффективность, но и экстрагликемические эффекты: в инсулинрезистентных жировых и мышечных клетках стимуляция транслокации ГЛЮТ 4, вызываемая амарилом, возрастает втрое и практически не отличается от таковой в нормальных клетках [2, 13]. Еще одним практическим преимуществом Амарила перед традиционными ПСМ является высокая безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы и кардиопротекция [2, 6]. Уменьшая активацию свертывающей системы крови у пациентов с СД2 в постпрандиальном периоде и обладая более выраженными свойствами ингибитора АТФ-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов, чем гликлазид, глибенкламид и хлорпропамид, Амарил снижает риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД.

Шаг 3 включает дальнейшую коррекцию лечения — интенсификацию инсулинотерапии, которая может включать инсулин короткого или ультракороткого действия для контроля постпрандиальной гликемии. ПСМ на этом этапе лечения либо отменяют сразу, либо их дозу постепенно уменьшают вплоть до полной отмены.

Второй вариант управления гликемией ("менее хорошо подтвержденная базовая терапия") содержит рекомендации по применению менее изученных препаратов, которые могут иметь преимущество в некоторых ситуациях, например у пациентов, чей труд связан с риском для здоровья, что делает у них крайне нежелательным возникновение гипогликемий. У таких пациентов в качестве 2-го шага может рассматриваться назначение либо пиоглитазона, либо агонистов ГПП-1; применять росиглитазон не рекомендуется. Пациентам, которым необходимо снизить массу тела и имеющим уровень HbA_{1c} близкий к целевому (< 8%), может быть назначен экзенатид.

В дальнейшем, если эти вмешательства не позволяют достичь целевого уровня HbA_{1c} либо плохо переносятся пациентом, эффективным может оказаться добавление ПСМ; либо 2-й терапевтический вариант алгоритма должен быть прекращен, а к лечению (модификация образа жизни и метформин) добавлен базальный инсулин.

Несмотря на то что агонисты амилина, ингибиторы альфа-глюкозидазы, глиниды и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 не включены в список предпочтительных агентов, эти классы препаратов могут иметь преимущество у отдельных пациентов. Их сахароснижающая эффективность по сравнению с рекомендованными в обоих вариантах алго-

ритма препаратами эквивалентна или ниже, но при этом они относительно дороги, а клинический опыт их применения еще ограничен. Вместе с тем приемлемость и корректность схемы фармакотерапии должны регулярно оцениваться для каждого пациента и при необходимости быстро пересматриваться.

Таким образом, основополагающими принципами, предложенными ADA и EASD в обновленном консенсусном заявлении для управления гликемией (2008), являются следующие:

терапевтическая цель для больных СД2 — достижение и поддержание значений гликемии, близких к нормальным ($HbA_{1c} < 7\%$);

подход к лечению больного с впервые выявленным СД2 включает модификацию образа жизни и назначение метформина;

если с помощью терапии первой линии не удастся достичь или поддерживать целевые уровни гликемии, другие классы препаратов или режимы терапии должны быть добавлены без промедления;

целесообразно раннее назначение инсулинотерапии пациентам, у которых вышеперечисленное не привело к достижению терапевтических целей. Это особенно важно для пациентов с уровнем $HbA_{1c} > 8,5\%$.

В заключение следует подчеркнуть, что для российских врачей обновленный алгоритм с четкими практическими рекомендациями по лечению больных СД2 является крайне своевременным, активное его претворение на практике (как основы лечения) позволит повысить эффективность меди-

цинской помощи больным СД2, значительно улучшить качество жизни и прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adelghate E., Schatiner P., Dunn E. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2006. — Vol. 1084, N 1. — P. 1–9.
2. Draeger E. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 1995. — Vol. 28. — P. S139–S146.
3. Fritsche A., Schweitzer M. A., Häring H. U. // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 138, N 12. — P. 952–955.
4. Holstein A., Plachke A., Egberts E. H. // Diabet. Metab. Res. Rev. — 2001. — Vol. 17. — P. 467–473.
5. McKeage K., Goa K. L. // Drugs. — 2001. — Vol. 61, N 11. — P. 1599–1624.
6. Muller G., Satoh Y., Geisen K. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 1995. — Vol. 28, Suppl. — P. S115–S137.
7. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B. et al. // Diabet. Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 1963–1972.
8. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B. et al. // Diabet. Care. — 2008. — Vol. 31. — P. 1–11.
9. Riddle M., Rosenstock J., Gerich J. // Diabet. Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 3080–3086.
10. Ruigomez A., Rodrigues L. A. // Eur. J. Epidemiol. — 1998. — Vol. 14, N 15. — P. 439–445.
11. Schreiber S. A., Haak T. // Diabet. Obes. Metab. — 2007. — Vol. 9, N 1. — P. 31–38.
12. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G. et al. // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol. 141. — P. 421–431.
13. Weitgasser R., Lechleitner M., Luger A., Klingler A. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2003. — Vol. 61. — P. 13–19.
14. Wild S., Roglic A., Green R. et al. // Diabet. Care. — 2004. — Vol. 27, N 5. — P. 1047–1053.
15. Yki-Jarvinen H. // Eur. J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 34. — P. 410–416.
16. Yki-Jarvinen H., Kauppinen-Makelin R., Tiikkainen M., Vahatalo M. // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49, N 3. — P. 442–451.

Поступила 14.05.09

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.379-008.64-06:616.127-005.4]-07

И. П. Татарченко¹, Н. В. Позднякова², А. Г. Мордовина², О. И. Морозова¹, Е. В. Коломиец¹ ДИСФУНКЦИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ В ОЦЕНКЕ ЭПИЗОДОВ ИШЕМИИ МИОКАРДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

¹ГОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей Росздрава; ²ФГУЗ Медико-санитарная часть № 59 ФМБА России, Пенза

Цель исследования — изучить состояние сосудодвигательной функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), оценить значимость функционального состояния эндотелия в формировании эпизодов ишемии. Под наблюдением находились 93 больных (52 мужчины и 41 женщина), средний возраст $58,3 \pm 4,8$ года. В 1-ю группу вошли 47 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД2. 2-ю группу составили 46 пациентов с ИБС без нарушения углеводного обмена. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, основным факторам риска. В комплекс обследования включены холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрия, эхокардиография, проба с реактивной гиперемией (ультразвуковая оценка эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии). Количество эпизодов безболевого ишемии миокарда (БИМ), общая продолжительность эпизодов ишемии миокарда, максимальная глубина снижения сегмента ST преобладали у пациентов 1-й группы по сравнению с группой больных ИБС без нарушения углеводного обмена. Корреляционный анализ показал достоверную отрицательную взаимосвязь в 1-й группе между дисфункцией эндотелия и количеством эпизодов БИМ, продолжительностью эпизодов БИМ, временем запаздывания болевого синдрома по отношению к ишемической депрессии ST.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дисфункция эндотелия, сахарный диабет, безболевого ишемия миокарда.

I.P. Tatarchenko¹, N.V. Pozdnyakova², A.G. Mordovina², O.I. Morozova¹, E.V. Kolomiets¹

SIGNIFICANCE OF DYSFUNCTION OF VASCULAR ENDOTHELIUM FOR THE EVALUATION OF EPISODES OF MYOCARDIAL ISCHEMIA IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

¹Institute of Advanced Medical Training, Roszdrav, Penza; ²Medical Sanitary Unit No 59, Federal Medico-Biological Agency, Penza

The objective of this study was to evaluate the vasculomotor function of endothelium in patients with type 2 diabetes mellitus and assess the role of its functional state in the development of ischemic episodes. A total of 93 patients (52 men and 41 women) of the mean age of 58.3 ± 4.8 years were involved in the study. Group 1 comprised 47 patients with coronary heart disease (CHD) and type 2 diabetes, group 2 included 46 patients with CHD in the absence of disturbances of carbohydrate metabolism. Patients of the

two groups were matched for age, gender, and major risk factors. Their comprehensive examination included 24 hour ECG monitoring, veloergometry, echocardiography, and reactive hyperemia test (ultrasound evaluation of endothelium-dependent dilation of the brachial artery). The patients of group 2 showed longer total duration of episodes of myocardial ischemia, the elevated number of painless (PMI) episodes, and greater maximum depression of ST-segment compared with CHD patients having no disturbances of carbohydrate metabolism. Correlation analysis demonstrated significant negative relationship between endothelial dysfunction, the number and duration of PMI episodes, and delay of pain syndrome with respect to ischemic depression of ST-segment in patients of group 1.

Key words: coronary heart disease, endothelial dysfunction, diabetes mellitus, painless myocardial ischemia

Сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС), при этом Американская кардиологическая ассоциация с учетом высокого риска сосудистых осложнений при СД 2-го типа (СД2) причисляет его к сердечно-сосудистым заболеваниям. Известно, что более чем у 60% больных СД2 продолжительность жизни будет сокращена в связи с ранним развитием у них ИБС [6].

Необходимыми составляющими сердечно-сосудистого континуума являются дисбаланс эндотелиальной системы и процессы сердечно-сосудистого ремоделирования [1]. Сосудистый эндотелий — метаболически активная ткань, образованная кооперацией специализированных клеток, выстилающая внутреннюю поверхность органов сердечно-сосудистой и лимфатической систем, обеспечивающая их атромогенные свойства и регулирующая обмен между кровью и тканью [2]. Дисфункция эндотелия — ключевой момент в развитии некоторых проявлений СД и главная причина сопутствующих сосудистых осложнений данного заболевания.

Больные СД, имея достоверно повышенный риск развития коронарного атеросклероза, могут переносить бессимптомный инфаркт миокарда (ИМ), не сопровождающийся болями в грудной клетке. Исходя из этих предпосылок, можно было бы ожидать высокую частоту выявления безболевой ишемии миокарда (БИМ) у пациентов с ИБС на фоне СД по сравнению с больными ИБС, но без диабета. Отсутствие адекватной клинической картины приводит к более позднему обнаружению заболевания, часто уже на стадии тяжелых осложнений в виде внезапной смерти или недостаточности кровообращения [4, 10]. Однако не все авторы отмечают достоверные различия в распространенности БИМ в зависимости от наличия СД [8].

Цель исследования — изучить состояние сосудодвигательной функции эндотелия у больных СД и оценить значимость функционального состояния эндотелия в формировании эпизодов ишемии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 93 больных (52 мужчины и 41 женщина), средний возраст $58,3 \pm 4,8$ года. В 1-ю группу вошли 47 пациентов с ИБС и СД2. Длительность СД $6,4 \pm 1,5$ года. Уровень гликемии натощак составлял $7,2 \pm 1,5$ ммоль/л. По анамнестическим данным 16 пациентов перенесли ИМ давностью более 3 лет, из них 7 — с зубцом Q.

Во 2-ю группу включены 46 больных ИБС без нарушения углеводного обмена. 8 больных указывали на крупноочаговый ИМ давностью от 4 до 6 лет, 10 — на перенесенный ИМ давностью более 2 лет. В 16 случаях диагностирована стабильная стенокардия напряжения (СН) II функционального класса (ФК) по классификации NYHA, у 12 пациентов — СН III ФК.

Подробно исходные характеристики больных представлены в табл. 1. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, основным факторам риска (избыточная масса тела, артериальная гипертония).

Критериями исключения служили: ИМ давностью менее 1 года, прогрессирующая стенокардия, возраст больного более 70 лет, клапанные пороки сердца, диффузные заболевания соединительной ткани, нарушения функции печени и почек, кардиомиопатии, хронический алкоголизм.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	1-я группа (n = 47)	2-я группа (n = 46)
Мужчины/женщины, n	25/22	27/19
Возраст, годы	$58,9 \pm 4,9$	$58,2 \pm 4,7$
Количество курящих, %	32	32,6
Индекс массы тела, кг/м ²	$27,8 \pm 3,7$	$28,1 \pm 3,6$
Масса тела, кг	$83,8 \pm 13,4$	$84,2 \pm 13,7$
Артериальная гипертония, %	40	41,3
Общий холестерин, ммоль/л	$6,1 \pm 0,9$	$6,0 \pm 0,7$
Отягощенный наследственный анамнез, %	29,7	32
ИМ в анамнезе, %	34	39
Заболевания периферических сосудов, n	9	7
Признаки ХСН, %	13	11
Нарушения ритма (по данным ЭКГ), %	38	37

Примечание. % — количество лиц, имеющих данный показатель, от общего числа лиц, включенных в исследование; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Сведения об авторах

Татарченко Иван Порфирьевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии № 1 Пензенского института усовершенствования врачей.

Для контактов:

Позднякова Надежда Викторовна, доктор мед. наук, глав. терапевт МСЧ-59, профессор кафедры терапии № 1 Пензенского института усовершенствования врачей.

Адрес: 442960 Пензенская область, г. Заречный, Пр. Молодежный 8-39.

Телефон: (841-2)-60-34-96

Телефакс: (841-2)-60-55-38

e-mail: pozdnyakova-n-v@rambler.ru
count-pavel@rambler.ru

Мордовина Алла Геннадьевна, ассистент кафедры терапии № 1 Пензенского института усовершенствования врачей.

Морозова Ольга Ивановна, доктор мед. наук, профессор кафедры терапии № 1 Пензенского института усовершенствования врачей.

Коломиец Екатерина Викторовна, ординатор кафедры терапии № 1 Пензенского института усовершенствования врачей.

Комплекс обследования, кроме сбора анамнестических данных, проведения клинико-лабораторных исследований, включал электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), велоэргометрию (ВЭМ), эхокардиографию (ЭхоКГ), ультразвуковую оценку эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД ПА).

Для проведения ХМ ЭКГ использована система GeTeMed (Германия). Применяли стандартное расположение электродов на грудной клетке с целью получения модифицированных грудных отведений V_1 и V_5 . При последующем анализе результатов рассчитывали общую продолжительность суточной ишемии миокарда, максимальную глубину снижения сегмента ST , суточное количество эпизодов болевой и безболевой ишемии, частоту сердечных сокращений (ЧСС) в начале ишемических эпизодов; оценивали желудочковые нарушения ритма, в том числе на фоне эпизодов ишемии. Ишемическими изменениями ЭКГ считали горизонтальную или косовосходящую депрессию сегмента ST более 1,5 мм на расстоянии 0,08 с от точки J продолжительностью не менее 60 с, подъем сегмента ST на 2 мм. Обязательным условием было ведение больным дневника во время записи ЭКГ, в котором он подробно фиксировал характер своей деятельности и субъективные ощущения. Этот дневник использовался врачом при окончательном анализе результатов исследования.

Нагрузочный тест выполняли при отсутствии противопоказаний, оценивали индивидуальную толерантность к нагрузке: пороговую мощность работы, общий объем выполненной работы, длительность нагрузки, время возникновения боли в области сердца и депрессии сегмента ST .

Функциональное состояние эндотелия изучали с помощью ультразвуковой методики определения ЭЗВД ПА — пробы с реактивной гиперемией. Исследование проводили на аппарате LOGIO 3 (General Electric) с использованием линейного датчика 10 МГц в положении больного лежа на спине после 10-минутного отдыха. Датчик располагали в продольном сечении на 3–9 см выше локтевого сгиба. Исходно измеряли диаметр ПА артерии и скорость кровотока. В течение 4–5 мин поддерживалось давление в манжете, превышающее систолическое на 40 мм рт. ст. Последующие измерения проводили через 10, 30 и 60 с после декомпрессии.

Всем больным проводили ЭхоКГ с обязательной оценкой основных показателей систолической и диастолической функций сердца: конечные систолический и диастолический размеры, конечные систолический и диастолический объемы, фракция выброса, фракционное укорочение диаметра левого желудочка, время изоволюметрического расслабления, скорость кровотока в фазу раннего наполнения и предсердного наполнения, их соотношение.

Значения исследуемых показателей статистически обработаны. Числовые значения приведены в виде средних со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Для оценки достоверности различий ис-

пользовали критерии Стьюдента, Фишера, χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Достоверным и надежным показателем течения ИБС считается ишемия миокарда. В течение последних двух десятилетий по данным эпидемиологических исследований и проспективных наблюдений было установлено, что БИМ, обнаруживаемая при ХМ ЭКГ, является важнейшим прогностическим фактором у пациентов с доказанной ИБС [5]. Несмотря на теоретические предпосылки, данные о том, что диабетическая автономная нейропатия является основной причиной бессимптомного течения ИБС у многих пациентов с СД, пока не нашли строгих доказательств в клинических или эпидемиологических исследованиях.

Анализ ХМ ЭКГ (табл. 2) показал, что в 1-й группе (ИБС + СД) эпизоды ишемии миокарда регистрировались у 44 (93,6%) больных, в 8 случаях суточная продолжительность эпизодов ишемии миокарда (СИМ) превышала 60 мин ($72,6 \pm 3,1$ мин). У 31 (66%) пациента отмечены периоды БИМ, причем у 24 больных выделены как болевые (БЭИМ), так и безболевые эпизоды ишемии миокарда. 14 из 24 пациентов при ведении дневника описывали "одышку" при физической активности как вариант субъективного проявления БЭИМ; 10 из 24 пациентов указывали на характерный болевой синдром (в виде загрудинной сжимающей бо-

Таблица 2

Данные суточного мониторирования ЭКГ и нагрузочного теста в группах больных ИБС

Показатель	1-я группа (n = 47)	2-я группа (n = 46)
1. СИМ < 30 мин	18/38,3	18/39
30 мин < СИМ < 60 мин	18/38,3	15/32,6
СИМ > 60 мин	8/17*	4/8,7
2. Наличие БИМ	31/66*	6/22,2
3. Количество БЭИМ	$2,3 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,43$
4. Количество БИМ	$2,6 \pm 0,9^*$	$1,2 \pm 0,6$
5. Продолжительность, мин:		
всех эпизодов	$45,3 \pm 3,2^*$	$33,6 \pm 2,4$
БЭИМ	$14,7 \pm 2,5$	$15,2 \pm 1,7$
БИМ	$31,1 \pm 2,1^*$	$18,6 \pm 2,2$
6. Глубина депрессии ST , мм:		
средняя	$1,53 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,2$
максимальная	$2,4 \pm 0,2^*$	$1,8 \pm 0,3$
7. Средняя ЧСС, ударов в 1 мин:		
в начале БЭИМ	$116 \pm 2,3$	$122 \pm 1,8$
в начале БИМ	$97 \pm 1,9^*$	$108 \pm 3,1$
8. Объем выполненной работы, Вт	$400 \pm 20^*$	580 ± 20
9. ДП, усл. ед.	$184,5 \pm 4,5^*$	$238 \pm 3,3$
10. Пороговая мощность, Вт	$66,5 \pm 2,3^*$	$83,3 \pm 2,8$
11. Время нагрузки, мин	$6,5 \pm 0,7^*$	$8,6 \pm 0,5$
12. Число отведений депрессии сегмента ST	$6,3 \pm 0,4^*$	$4,4 \pm 0,2$

Примечание. СИМ — суточная ишемия миокарда; БЭИМ — болевой эпизод ишемии миокарда, ДП — двойное произведение; в числителе — абсолютное количество лиц, в знаменателе — доля (в %) лиц, имеющих данный показатель, от общего числа включенных в исследование; различия достоверны: * — $p_{1-2} < 0,05$.

ли). У 7 из 31 больного с БИМ зарегистрированы ишемические эпизоды депрессии сегмента *ST* только без каких-либо субъективных проявлений, в том числе у 4 из них — указание на наличие в анамнезе более 3 лет назад ИМ с зубцом *Q*, безболевого течения.

У пациентов 1-й группы объем выполненной работы, двойное произведение и пороговая мощность оказались достоверно ниже, чем у больных 2-й группы. У пациентов группы ИБС + СД в 83% случаев зарегистрировано более 6 отведений с ишемической депрессией сегмента *ST* (снижение *ST*).

Средняя глубина депрессии сегмента *ST* существенно не отличалась у пациентов обеих групп, однако максимальная глубина снижения *ST* в 1-й группе превышала аналогичный показатель во 2-й группе (ИБС), $p < 0,05$. ЧСС в начале болевых и безболевых эпизодов по группам статистически не различалась.

Оценка способности больных ИБС воспринимать болевые ощущения, связанные с преходящей ишемией миокарда, имеет существенное практическое значение. Приступ стенокардии для больного — это сигнал, позволяющий регулировать повседневную физическую активность. При выполнении ВЭМ-теста у 17 больных 1-й группы отмечено одновременное появление боли и депрессии $ST \geq 1$ мм, у 4 пациентов боль возникала на $20,6 \pm 4$ с раньше снижения $ST \geq 1$ мм. У 20 (42,5%) больных субъективное восприятие болевых ощущений, связанных с преходящей ишемией миокарда, появлялось через $16,7 \pm 3,6$ мин после снижения *ST*. В 6 (12,8%) наблюдениях при ВЭМ-пробе нагрузка была продолжена в течение 40 с на фоне ишемической депрессии *ST* и остановлена при отсутствии боли.

При позднем появлении приступа стенокардии во время ВЭМ вероятность возникновения бессимптомных эпизодов депрессии *ST* велика, и это согласуется с данными ХМ ЭКГ. В 1-й группе больных (ИБС + СД) соотношение БИМ/БЭИМ составило 1,1 и превысило аналогичный показатель во 2-й группе (ИБС) — 0,57 ($\chi^2 = 3,84$, $p = 0,025$).

Суточная продолжительность всех эпизодов ишемии и продолжительность БИМ в 1-й группе превышали значения аналогичных показателей 2-й группы, $p < 0,05$ (см. табл. 2).

Таким образом, у пациентов 1-й группы количество безболевых эпизодов, общая продолжитель-

ность ишемии, продолжительность БИМ, максимальная глубина снижения сегмента *ST* были больше, чем в группе больных ИБС без нарушения углеводного обмена. При выполнении нагрузочной пробы у 55,3% больных ишемическая депрессия *ST* возникала до появления приступа стенокардии (или его субъективного эквивалента). Соотношение времени появления болевого синдрома и времени общей нагрузки в группе больных ИБС и СД составило более 1 (1,08), в группе пациентов ИБС — менее 1 (0,94).

Учитывая результаты ХМ ЭКГ и ВЭМ-пробы в анализируемых группах, заслуживает внимания изучение функциональных особенностей сосудистого эндотелия при использовании пробы с реактивной гиперемией. В настоящее время не вызывает сомнений, что эндотелий сосудов — это активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз путем осуществления важнейших функций, одна из которых — синтез молекулы оксида азота (NO). NO является одним из наиболее мощных вазодилататоров, в том числе он опосредует сосудорасширяющие эффекты эндотелийзависимых вазодилататоров (ацетилхолин, брадикинин, гистамин), тормозит образование эндотелиального сосудосуживающего фактора эндотелина-1. Данные по определению ЭЗВД ПА представлены в табл. 3.

Исходно диаметр ПА в группах достоверно не различался. У пациентов 1-й группы (ИБС + СД) оценка эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса показала снижение вазомоторной функции эндотелия, индуцированной напряжением сдвига. Диаметр ПА после снятия манжеты увеличился лишь на 7,2% от исходного значения. У 64% больных данной группы значение ЭЗВД ПА — не более 5,4%. У больных ИБС без нарушения углеводного обмена отмечено расширение ПА до $4,7 \pm 0,1$ мм, по группе показатель ЭЗВД ПА составил 18%, только у 8 (17,4%) из 46 пациентов 2-й группы он не превышал 7%.

Корреляционный анализ показал в 1-й группе достоверную отрицательную взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и количеством эпизодов БИМ ($r = -0,48$, $p = 0,099$), продолжительностью эпизодов БИМ ($r = -0,59$, $p = 0,018$), временем запызывания болевого синдрома по отношению к ишемической депрессии *ST* ($r = -0,59$, $p = 0,019$).

Таблица 3

Показатели пробы с реактивной гиперемией в группах больных ИБС

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	исходно	после пробы	исходно	после пробы
Диаметр, мм	$4,0 \pm 0,19$	$4,28 \pm 0,11^{**}$	$3,97 \pm 0,18$	$4,7 \pm 0,1^{*}$
V_{ps} , м/с	$0,67 \pm 0,04$	$0,84 \pm 0,06$	$0,63 \pm 0,05$	$0,94 \pm 0,04^{*}$
V_{cd} , м/с	$0,12 \pm 0,05$	$0,15 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,06$	$0,18 \pm 0,03^{*}$
ТАМХ, м/с	$0,13 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,06^{**}$	$0,14 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,04^{*}$
ЭЗВД ПА, %	7		18	

Примечание. V_{ps} — пиковая систолическая скорость кровотока, V_{cd} — максимальная конечная диастолическая скорость кровотока, ТАМХ — усредненная во времени максимальная скорость кровотока; * — различия достоверны между числовыми значениями исходно и после пробы, $p < 0,05$; ** — различия достоверны между числовыми значениями после пробы, $p_{1-2} < 0,05$.

Приведенные данные свидетельствуют о снижении эндотелийзависимой вазодилататорной реакции у больных СД2, что связывают с воздействием гипергликемии на атерогенез в сосудистой стенке через развитие генерализованной дисфункции эндотелия сосудов, с усилением окислительного стресса, повышением образования супероксидных радикалов [3, 9]. Гипергликемия провоцирует возникновение первичных очагов атероматозного поражения сосудистой стенки и создает условия для формирования специфического клеточного компонента этих атером [7]. Нарушение функции эндотелия коронарных артерий проявляется снижением коронарного резерва, неспособностью сосудов к адекватному расширению при повышении потребности миокарда в кислороде, играет значимую роль в возникновении и прогрессировании ишемии. Как следствие — развитие ранних и тяжелых осложнений ИБС при отсутствии выраженных облитерирующих поражений коронарных сосудов уже на ранних этапах роста атеросклеротической бляшки.

Выводы

1. У больных ИБС при наличии сопутствующего СД2 чаще, чем в группе пациентов с ИБС без нарушения углеводного обмена, регистрировалась БИМ, преобладали суточная продолжительность эпизодов ишемии миокарда и максимальная глубина снижения сегмента ST, значительно ниже при ВЭМ-

пробе объем выполненной работы и пороговая мощность.

2. У больных ИБС и СД снижена эндотелийзависимая вазодилататорная реакция, нарушение функционального состояния эндотелия сосудов коррелирует с частотой регистрации и продолжительностью эпизодов БИМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. // Сердеч. недостат. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 7.
2. Затейщикова А. А., Затейщиков Д. А. // Кардиология. — 1998. — № 9. — С. 68–76.
3. Коломайская М. Б., Деганский А. И., Гришина А. В. // Пробл. эндокринолог. — 1989. — Т. 35, № 4. — С. 40–42.
4. Соколов И., Заев А. П., Ольга Р. П. // Пробл. эндокринолог. — 1996. — Т. 42, № 2. — С. 15–17.
5. Татарченко И. П., Позднякова Н. В., Морозова О. И., Шевырев В. А. Методы исследования в кардиологии (диагностические возможности, клиническая интерпретация, тестовый контроль). — Пенза, 2005.
6. American Diabetes Association, National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 1132–1133.
7. Ceriello A., Motz E., Carvarape A. et al. // J. Diabet. Compl. — 1997. — Vol. 11. — P. 250–255.
8. Despres J. P., Lamarche B., Mauriege P. et al. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 952–957.
9. Raev D. S. // Diabet. Care. — 1994. — Vol. 17, N 3. — P. 633–639.
10. Zarich S., Nesto R. // Am. Heart J. — 1989. — Vol. 17, N 7. — P. 1050–1064.

Поступила 27.01.09

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.453-008.61-079.4

И. И. Дедов, И. И. Ситкин, Ж. Е. Беляя, Е. И. Марова, Е. Г. Пржиялковская, О. В. Ремизов, Л. Я. Рожинская

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЕЛЕКТИВНОГО ЗАБОРА КРОВИ ИЗ НИЖНИХ КАМЕНИСТЫХ СИНУСОВ В РОССИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Отделение нейроэндокринологии и остеопатий (зав. — доктор мед. наук Л. Я. Рожинская) ФГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов), Москва

В статье представлено описание двух клинических случаев АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

Трудности дифференциальной диагностики в данных случаях были обусловлены неинформативностью рутинных методов диагностики. Примененный впервые в России селективный забор крови из нижних каменистых синусов позволил наиболее точно сориентировать клиницистов в отношении выбора адекватной тактики лечения.

Подробно описываются клинические особенности течения болезни у двух молодых женщин, представлены результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, описываются технические особенности селективного забора крови из нижних каменистых синусов с протоколом стимуляции десмопрессином, показания для этого метода диагностики в реальных клинических условиях, обсуждаются результаты проведенного исследования, выбранная на основании этих данных тактика лечения и результаты проведенного хирургического вмешательства.

Ключевые слова: гиперкортицизм, АКТГ, диагностика, селективный забор крови.

THE FIRST EXPERIENCE WITH SELECTIVE BLOOD COLLECTION FROM THE INFERIOR PETROSAL SINUSES IN RUSSIA (CASE REPORTS)

I.I. Dedov, I.I. Sitkin, Zh.E. Belaya, E.I. Marova, O.V. Remizov, L.Ya. Rozhinskaya

Endocrinological Research Centre, Moscow

This paper reports two clinical cases of ACTH-dependent hypercorticism. Difficulties encountered in differential diagnosis of this condition were due to poor informative value of routine diagnostic methods. The use of selective blood collection from the inferior petrosal sinuses (for the first time in Russia) greatly facilitated the choice of the adequate treatment strategy. A detailed description of clinical features of ACTH-dependent hypercorticism in two young women is presented along with the results of laboratory and instrumental studies. Technical aspects of selective blood collection from the inferior petrosal sinuses in conjunction with the desmo-

pressin stimulation protocol are considered. Indications for the use of this diagnostic method under real clinical conditions are proposed. Results of the study are discussed with reference to the treatment strategy chosen for the management of ACTH-dependent hypercorticism and the outcome of surgical intervention.

Key words: *ACTH, hypercorticism, diagnostics, selective blood collection*

Традиционно для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма в России использовались проба с подавлением кортизола дексаметазоном (8 мг), магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная визуализация, а с недавнего времени — периферические заборы крови на фоне стимуляции десмопрессином. В Эндокринологическом научном центре (ЭНЦ) увеличение уровня АКТГ в ответ на стимуляцию десмопрессином было получено у 16 из 21 пациента с болезнью Иценко—Кушинга (БИК), т. е. чувствительность метода составила 76% [7].

Наиболее чувствительным методом для дифференциальной диагностики БИК и АКТГ-эктопии считается селективный забор крови из нижних каменных синусов (НКС) [2, 3]. Согласно разработанной методике, доступ осуществляется через бедренные вены, катетер проходит в НКС через внутренние яремные вены (рис. 1, см. на вклейке). Учитывая импульсный характер секреции АКТГ, несколько образцов крови берутся одновременно из обоих синусов и периферической вены, затем вводится кортиколиберин (1 мкг на 1 кг массы тела) и несколько образцов крови забираются на фоне стимуляции. Многочисленные исследования показали, что градиент, равный 2 и более между центром и периферией до стимуляции, надежно свидетельствует о БИК [1, 4, 6, 8—10, 12, 15]. После стимуляции кортиколиберином градиент АКТГ центр/периферия, составляющий 3 и более, еще точнее подтверждает центральный гиперкортицизм [10]. У большинства пациентов с синдромом АКТГ-эктопии градиент между центром и периферией выявить не удается или этот градиент меньше 2 как исходно, так и после стимуляции [1, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 14].

Представляем два клинических наблюдения, при которых впервые в России был проведен селективный забор крови из НКС на фоне стимуляции десмопрессином.

Сведения об авторах

Дедов Иван Иванович, доктор мед. наук, профессор, акад. РАН и РАМН, дир. ФГУ Эндокринологический научный центр.

Для контактов:

Белая Жанна Евгеньевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ.
Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11
телефон 8 (499) 124-41-01; факс: 8 (495) 500-00-92
e-mail: janne-be@mtu-net.ru jannabelaya@gmail.com

Ситкин Иван Иванович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения рентгенодиагностики и ангиографии ФГУ ЭНЦ.

Марова Евгения Ивановна, доктор мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ.
Присяжловская Елена Георгиевна, аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ.

Ремизов Олег Валерьевич, доктор мед. наук, зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ.

Рожинская Людмила Яковлевна, доктор мед. наук, зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ.

Большая А., 25 лет.

Жалобы при поступлении: изменение внешности (резкое увеличение массы тела, появление стрий, отеки нижних конечностей, рост волос на лице и теле), повышение артериального давления (АД), слабость в ногах, боли в поясничной области, частые носовые кровотечения, жажда, сниженный фон настроения, плаксивость, нарушение сна (бессонница), отсутствие менструаций.

Анамнез: считает себя больной с сентября 2007 г., когда прекратились менструации. Одновременно появились и постепенно нарастали все вышеуказанные жалобы. 22.11.07 была госпитализирована в психиатрическую клинику в связи с нарушением сна, тревожностью, дезориентацией в пространстве. Выписана с улучшением, однако бессонница и тревожность сохранялись. 29.01.08 госпитализирована в эндокринологическое отделение городской больницы по поводу впервые выявленного сахарного диабета, назначена интенсифицированная инсулинотерапия. Во время госпитализации перенесла полисегментарную пневмонию. В связи с ухудшением общего состояния (нарастающие слабость) несмотря на проводимое лечение, у пациентки взяли кровь на содержание кортизола, которое составило 1350 (260—723) нмоль/л, проведена большая проба с дексаметазоном — отрицательная. При МРТ головного мозга (01.11.07), компьютерной томографии (КТ) надпочечников (10.01.08) объемных образований не выявлено. При рентгенографии органов грудной клетки (19.02) после перенесенной пневмонии дополнительных теней не выявлено, участки фиброза. Больная была направлена в ЭНЦ для дообследования и определения тактики лечения.

Объективно при поступлении в ЭНЦ симптомы гиперкортицизма: матронизм, перераспределение подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу, на коже живота и бедер багровые стрии. ИМТ 30,5 кг/м². Кожные покровы пигментированы, преимущественно в естественных складках. АД 140/85 мм рт. ст., пульс 68 в минуту. Биохимический анализ крови: натрий 141,6 (120—150) ммоль/л, калий 5,2 (3,6—5,3) ммоль/л, хлориды 107,4 (97—108) ммоль/л, железо 12,9 (6,6—26) мкмоль/л, фосфор 1,18 (0,87—1,45) ммоль/л, кальций общий 2,34 (2,15—2,55) ммоль/л, кальций ионизированный 1,17 (1,03—1,29) ммоль/л, глюкоза 5,9 (3,05—6,38) ммоль/л, общий белок 64 (60—87) г/л, креатинин 71 (62—108) мкмоль/л, общий билирубин 6,1 (0—18,8) мкмоль/л, АСТ 24,6 (4—32) ЕД/л, АЛТ 89,8 (4—31) ЕД/л.

Коагулограмма: нормокоагуляция.

Результаты гормонального анализа крови представлены в табл. 1. Уровень свободного кортизола в суточной моче 3688 (59,2—413) нмоль/сут. Малая проба с дексаметазоном отрицательная. Большая проба с дексаметазоном положительная (исходно

Таблица 1

Гормональный анализ крови больной А. на момент поступления

Гормон	Содержание	Норма
АКТГ, пг/мл		
8 ч	138,6	7,0—66,0
23 ч	219,0	
Кортизол, нмоль/л		
8 ч	1250	123—626
23 ч	1350	46—270
ТТГ, мЕд/л	0,1	0,25—3,5
Св. Т ₄ , пмоль/л	9,3	9,0—20,0
Св. Т ₃ , пмоль/л	2,1	2,5—5,5
ЛГ, Ед/л	< 2,0	2,5—12,0
ФСГ, Ед/л	1,5	1,9—11,6
ДГЭАС, нмоль/л	2290	2680—9230

кортизол 1250 нмоль/л, после приема 8 мг дексаметазона — 305 нмоль/л).

МРТ головного мозга с контрастным усилением: вертикальный размер гипофиза 5,5 мм, поперечный — 13 мм, переднезадний — 11 мм. Структура его неоднородна, воронка расположена по средней линии. При контрастном усилении накопление препарата аденогипофизом несколько снижено, неоднородно (несколько больше слева). По заключению специалистов: МР-признаки диффузных изменений структуры аденогипофиза.

При КТ органов грудной клетки в Х сегменте правого легкого определяется образование овальной формы размером 13 × 10 мм, мягкотканной плотности (41 ЕД). Кальцинатов и зон распада нет. Задний контур неровный. От образования к плевре тянутся три тяжа. Висцеральная плевра втянута. На уровне II сегмента плевральная спайка. Жидкость в плевральной полости отсутствует. Очаговый патологии в левом легком нет. По заключению специалистов, объемное образование в нижней доле правого легкого может быть как опухолевой природы, так и очаговым фиброзом после перенесенной пневмонии.

Таким образом, показаниями для селективного забора крови из НКС служили: 1. Отсутствие визуализации аденомы в сочетании с неоднородностью структуры аденогипофиза и наличием очагового процесса в правом легком.

2. Сомнительные результаты большой пробы с дексаметазоном (отрицательная по месту жительства, положительная в ЭНЦ).

Технические детали диагностического вмешательства описаны ниже (рис. 2 и 3, см. на вклейке), результаты селективного забора крови из НКС представлены в табл. 2. Таким образом, результаты селективного забора крови из НКС свидетельствуют о наличии у больной АКТГ-эктопированного синдрома (отсутствие градиента центр/периферия ≥ 2 исходно и ≥ 3 в ответ на стимуляцию).

Проведен дополнительный онкологический поиск (колоноскопия, гастроскопия, МРТ забрюшинного пространства, УЗИ брюшной полости, щитовидной железы, органов малого таза). Дополнительных новообразований не выявлено.

Диагноз: АКТГ-эктопированный синдром. Новообразование Х сегмента правого легкого. Сим-

Таблица 2

Результат селективного забора крови из НКС на фоне стимуляции десмопрессинном у больной А.

Время, мин	АКТГ, пг/мл			Наибольший градиент центр/периферия
	левый каменистый синус	правый каменистый синус	периферическая вена	
До введения десмопрессина:				
-5	72,4	79,3	76,2	1,5
0	69,9	78,7	52,4	
После введения 9 мл десмопрессина в периферическую вену:				
3	167,3	197,7	145,2	1,36
5	260,1	280,1	243,8	
10	264,5	266,5	230,6	

птоматическая артериальная гипертензия. Сахарный диабет на фоне гиперкортицизма. Стероидная миопатия. Диспластическое ожирение.

Больной было проведено хирургическое лечение: атипичная резекция нижней доли правого легкого.

Гистологическое исследование: картина атипичного карциноида легкого с инфильтративным ростом, эритростазом, свежими кровоизлияниями, склерозом и крупными очагами отложения амилоида в строме.

Иммуногистохимическое исследование: экспрессия АКТГ более чем в 60% опухолевых клеток, кортиколиберина — до 50% опухолевых клеток, кальцитонина — до 30%. Имеется экспрессия 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов и дофаминовых рецепторов.

Через 3 мес после хирургического вмешательства

Жалобы на слабость (больше по утрам), боли в ногах.

Объективно снижение массы тела на 10 кг (ИМТ 28 кг/м²) с нормальным распределением подкожно-жировой клетчатки, исчезновение матронизма, побледнение стрий. Отменена инсулинотерапия, гликемия в пределах нормальных значений, АД 120/80 мм рт. ст. без гипотензивной те-

Таблица 3

Динамика гормонального анализа крови у больной А. через 3 мес после хирургического лечения

Гормон	Содержание	Норма
АКТГ, пг/мл		
8 ч	22,4	7,0—66,0
23 ч	26,3	
Кортизол, нмоль/л		
8 ч	107	123—626
23 ч	18,4	46—270
ТТГ, мЕд/л	0,118	0,25—3,5
Св. Т ₄ , пмоль/л	10,6	9,0—20,0
Св. Т ₃ , пмоль/л	5,3	2,5—5,5

Таблица 4
Гормональный анализ крови больной Б. при поступлении

Гормон	Содержание	Норма
АКТГ, пг/мл		
8 ч	101,0	7,0—66,0
23 ч	75,3	
Кортизол, нмоль/л		
8 ч	616	123—626
23 ч	322	46—270
ТТГ, мЕд/л	1,1	0,25—3,5
Св. Т ₄ , пмоль/л	10,4	9,0—20,0
ЛГ, Ед/л	2,6	2,5—12,0
ФСГ, Ед/л	7,0	1,9—11,6
ДГЭАС, нмоль/л	10 100	2680—9230
Пролактин, мЕд/л	291	90—540

рапии. Динамика гормонального анализа крови представлена в табл. 3.

Уровень свободного кортизола в суточной моче 136 (60—413) нмоль/л.

В связи с клиническими признаками надпочечниковой недостаточности больной рекомендованы заместительная терапия глюкокортикоидными гормонами (кортеф 25 мг в сутки с постепенным уменьшением дозы), динамическое наблюдение у эндокринолога по месту жительства и повторная консультация в ЭНЦ через 6 мес.

Больная Б., 32 года.

Жалобы на резкое увеличение массы тела на 5 кг.

Анамнез: считает себя больной с ноября 2007 г., когда обратила внимание на нарушение менструального цикла и затем аменорею, что сопровождалось слабовыраженной лактореей. В августе 2008 г. резко увеличилась масса тела на 5 кг, в подмышечных областях появились бледно-розовые стрии. Больную беспокоили сильные головные боли и повышение АД до 160/100 мм рт. ст. При обследовании по месту жительства выявлено повышение уровня свободного кортизола в суточной моче до 1747 (78,6—589,6) нмоль, уровень кортизола крови в 21 ч — 767 (85,3—456,8) нмоль/л. Малая проба с дексаметазоном отрицательная; большая проба проведена с 16 мг препарата вместо 8 мг: кортизол исходно 913,7 нмоль/л, после приема 16 мг дексаметазона 479 нмоль/л. Такой результат может быть расценен как отрицательный. АКТГ по месту жительства 95,1 (10—50) пг/мл. МРТ головного мозга впервые проведена по месту жительства 28.03.08: гипофиз расположен интраселлярно, обычной формы, высота его 6 мм, переднезадний размер 9 мм, латеральный 16 мм. Признаков новообразования нет. По заключению специалистов: физиологическая гиперплазия гипофиза. При повторной МРТ головного мозга с контрастным усилением 09.04.08: гипофиз не увеличен в размерах (7 × 14 × 11 мм), в обеих его половинах отмечается асимметрия накопления контрастного вещества. По заключению специалистов, необходимо динамическое наблюдение. Больной назначен низорал (2 таблетки в сутки), на фоне чего пациентка отмечает снижение массы тела, улучшение общего самочувствия, менструальные выделения. За 2 нед до поступления в ЭНЦ низорал был отменен.

Объективно при поступлении в ЭНЦ: подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно, ИМТ 21 кг/м². Кожные покровы смуглые, преимущественно на лице, открытой части рук, локтях и естественных складках. В подмышечной области единичные розовые стрии. При надавливании из правой молочной железы выделяется капля молозива. АД 115/80 мм рт. ст., пульс 68 в минуту.

Биохимический анализ крови: натрий 140,4 (120—150) ммоль/л, калий 4,4 (3,6—5,3) ммоль/л, хлориды 103,5 (97—108) ммоль/л, фосфор 0,95 (0,87—1,45) ммоль/л, кальций общий 2,14 (2,15—2,55) ммоль/л, кальций ионизированный 1,06 (1,03—1,29) ммоль/л, глюкоза 4,6 (3,05—6,38) ммоль/л, общий белок 66,2 (60—87) г/л, креатинин 52 (62—108) мкмоль/л, общий билирубин 6 (0—18,8) мкмоль/л, АСТ 10,7 (4—32) ЕД/л, АЛТ 10,4 (4—31) ЕД/л, холестерин 5,6 (3,3—5,2) ммоль/л.

Коагулограмма: нормокоагуляция.

Результаты гормонального анализа крови на момент поступления представлены в табл. 4.

Уровень свободного кортизола суточной моче 2580 (59,2—413,0) нмоль/л.

Гормональный анализ слюны: кортизол в 8 ч 90,2 (6,8—25,9) нмоль/л; в 23 ч 12,8 (0,6—3,3) нмоль/л.

Большая проба с дексаметазоном положительная; исходно кортизол 616 нмоль/л, после приема 8 мг дексаметазона 76 нмоль/л.

Консультированы МР-томограммы головного мозга с контрастным усилением, выполненные по месту жительства. По заключению специалистов, данных, свидетельствующих о наличии аденомы гипофиза, нет.

При УЗИ и МРТ брюшинного пространства выявлены киста правой почки диаметром 6 мм, умеренная гиперплазия обоих надпочечников.

При УЗИ органов малого таза обнаружена киста левого яичника диаметром 2,6 см.

При рентгенографии органов грудной клетки очаговых изменений не выявлено.

Результаты остальных исследований без особенностей.

Таким образом, показаниями для селективного забора крови из НКС служили:

1. Отсутствие визуализации аденомы в сочетании с неоднородностью структуры аденогипофиза и наличием образований (кист) в почке и яичнике.

Таблица 5
Результат селективного забора крови из НКС на фоне стимуляции десмопрессинном у больной Б.

Время, мин	АКТГ, пг/мл			Наибольший градиент центр/периферия
	левый каменистый синус	правый каменистый синус	периферическая вена	
-5	72,3	126,8	106,1	1,2
0	116,1	101,4	99,4	
3	> 2000	228,2	271,0	
5	> 2000	534,3	583,2	> 7,4
10	> 2000	952,6	946,4	
15	> 2000	1361,0	1081	

Таблица 6

Динамика результатов гормонального анализа крови у больной Б. через 7 дней после хирургического лечения

Гормон	Содержание	Норма
АКТГ, пг/мл		
8 ч	11,5	7,0—66,0
23 ч	3,0	
Кортизол, нмоль/л		
8 ч	150	123—626
23 ч	136	46—270
Пролактин, мЕд/л	176,7	90—540

2. Сомнительные результаты большой пробы с дексаметазоном (отрицательная по месту жительства, положительная в ЭНЦ).

Технические детали диагностического вмешательства описаны ниже (см. рис. 2 и 3), результаты селективного забора крови из НКС представлены в табл. 5.

Таким образом, данные селективного забора крови из НКС свидетельствуют о наличии у пациентки болезни Иценко—Кушинга (градиент центр/периферия на фоне стимуляции ≥ 3).

Больной проведена третья МРТ головного мозга с контрастным усилением: гипофиз имеет выпуклый верхний контур, вертикальный размер гипофиза 7 мм, поперечный — 19 мм, переднезадний — 10 мм. Структура его неоднородна, при контрастном усилении в правом отделе аденогипофиза выявляется овальный очаг ($4 \times 7 \times 4$ мм), характеризующийся снижением накопления контрастного препарата. Воронка расположена по средней линии. По заключению специалистов: МР-картина микроаденомы гипофиза.

Диагноз: болезнь Иценко—Кушинга средней степени тяжести. Микроаденома гипофиза. Симптоматическая артериальная гипертензия.

Пациентке было проведено хирургическое лечение: эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление эндоселлярной аденомы гипофиза.

Гистологическое исследование: в представленном препарате фрагменты смешанно-клеточной аденомы гипофиза с преобладанием оксифильных клеток, наличием базофильных и хромофобных клеток.

Иммуногистохимическое исследование: в клетках аденомы положительная реакция на АКТГ.

Через 7 дней после хирургического вмешательства

Жалобы на постоянную жажду, частое обильное мочеиспускание, головную боль.

Динамика результатов гормонального исследования крови у больной Б. через 7 дней после трансфеноидальной аденомэктомии представлена в табл. 6.

Уровень свободного кортизола в суточной моче 187 (60—413) нмоль/л. Осмоляльность мочи 0,441 (0,600—1,200), суточный диурез 2610, относительная плотность в анализе мочи по Зимницкому 1000—1005.

В связи с клиническими признаками несахарного диабета больной рекомендованы минирин 0,1 мг

(по 1/2 таблетки 2 раза), динамическое наблюдение у эндокринолога по месту жительства и в ЭНЦ через 6 мес.

Технические особенности выполнения селективного забора венозной крови из НКС

Перед проведением селективного забора крови необходимо выполнение следующих условий:

1. Установление диагноза эндогенного гиперкортицизма (высокие уровни экскреции свободного кортизола с мочой, кортизола в слюне в вечернее время, отрицательная малая проба с дексаметазоном).

2. Установление диагноза АКТГ-зависимого гиперкортицизма (высокий уровень АКТГ, несмотря на высокий уровень кортизола).

3. Исключение возможных противопоказаний для проведения катетеризации (определение уровня креатинина, исследование свертывающей системы крови).

Подготовка больного перед вмешательством включает: бритье операционного поля (паховая область), голод накануне операции, премедикацию за 20 мин до вмешательства.

Для выполнения забора крови из НКС мы использовали стандартную методику, включающую двусторонний трансфеморальный доступ, селективную катетеризацию внутренних яремных вен с обеих сторон из соответствующего венозного доступа с последующей установкой катетеров в проекциях НКС. Катетеры позиционировали под контролем рентгеновского излучения, во время которого выполнялось контрастирование. Использовали изосмолярные неионные контрастные вещества, по 5—10 мл с каждой стороны. Среднее количество контраста 60 мл. Время рентгеноскопии 7 мин, лучевая нагрузка 0,9 МзВ.

После установки катетеров в НКС выполняли забор крови на 0-й и 5-й минутах, далее внутривенно вводили десмопрессин с последующим забором крови на 3, 5 и 10-й минутах после стимуляции.

Поскольку операция была непродолжительной, мы не использовали интраоперационное введение гепарина. Однако при длительном вмешательстве считаем целесообразным введение 2500 ЕД гепарина. Инструментальное оснащение: 5F и 6F интродьюсеры; для катетеризации НКС были использованы многоцелевые и вертебральные катетеры 4—5F, а также 0,035 проводники: J-tip диагностические проводники с мягким управляемым кончиком, длиной 300 см. Среднее время вмешательства 45 мин.

Во время операции осуществляли мониторинг АД, пульсоксиметрии, контроль электрокардиограммы.

Таким образом, селективный забор крови из НКС на фоне стимуляции десмопрессином в данных клинических случаях оказался наиболее точным методом исследования. Повышение уровня АКТГ более чем на 30% в ответ на стимуляцию десмопрессином наблюдалось уже в течение первых 10 мин у обеих пациенток. Однако именно оценка градиента центр/периферия исходно и в ответ на стимуляцию позволила установить диагноз и вы-

брать адекватную тактику лечения. Осложнений диагностического вмешательства у описанных больных не было.

В настоящее время проводится дальнейшее изучение диагностических возможностей метода на базе Эндокринологического научного центра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonelli F. C., Huston J., Carpenter P. C. et al. // Am. J. Neuroradiol. — 2000. — Vol. 21. — P. 690–696.
2. Ilias I., Torpy D. J., Pacak K. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2005. — Vol. 90. — P. 4955–4962.
3. Isidori A. M., Kaltsas G. A., Pozza C. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2006. — Vol. 91. — P. 371–377.
4. Kai Y., Hamada J., Nishi T. et al. // Surg. Neurol. — 2003. — Vol. 59. — P. 292–299.
5. Kaltsas G. A., Giannulis M. G., Newell-Price J. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 84. — P. 487–492.
6. Kaskarelis I. S., Tsatalou E. G., Benakis S. V. et al. // Am. J. Roentgenol. — 2006. — Vol. 187. — P. 562–570.
7. Marova E. I., Goncharov N. P., Kolesnikova G. S. et al. // J. Hormon. — 2008. — Vol. 7. — P. 243–250.
8. Newell-Price J., Perry L., Medbak S. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82. — P. 176–181.
9. Oldfield E. H., Gilton M. E., Doppman J. L. // J. Clin. Endocrinol. — 1985. — Vol. 61. — P. 644–647.
10. Oldfield E., Doppman J., Nieman L. et al. // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 325. — P. 897–905.
11. Oldfield E. H., Doppman J. L. // J. Neurosurg. — 1998. — Vol. 89. — P. 890–893.
12. Sturrock N., Jeffcoate W. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1997. — Vol. 62. — P. 527–528.
13. Teramoto A., Yoshida Y., Sanno N. // J. Neurosurg. — 1998. — Vol. 89. — P. 890–893.
14. Tsagarakis S., Vassiliadi D., Kaskarelis I. S. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2007. — Vol. 92. — P. 2080–2086.
15. Utz A., Biller B. M. K. // Arq. Bras. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 51. — P. 1329–1338.

Поступила 09.02.09

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.441-002.02:618.4]-079.4

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

ПОСЛЕРОДОВОЙ ТИРЕОИДИТ: ФАКТОРЫ РИСКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ

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

Послеродовой тиреоидит (ПТ) является одной из самых частых причин нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ), развиваясь у 5% женщин. С целью изучения факторов риска, особенностей диагностики и течения ПТ в исследование были включены 57 пациенток с ПТ. Контрольные группы составили женщины — носительницы антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), у которых ПТ не развился, а также женщины, у которых в послеродовом периоде манифестировала болезнь Грейвса (БГ).

Уровень АТ-ТПО во время беременности оказался значимо выше у женщин, у которых после родов развился ПТ. В отличие от ПТ для послеродовой манифестации БГ характерно более позднее начало, значительно больший уровень св. Т₄ и объем ЩЖ. Среди 57 пациенток с ПТ последний у 20 женщин манифестировал тиреотоксической фазой, а у 37 — гипотиреоидной. Уровень ТТГ в первой половине беременности оказался значимо выше у женщин, у которых в дальнейшем развился монофазный гипотиреоидный вариант ПТ. В этой же группе уровень АТ-ТПО на момент диагностики ПТ был значимо выше по сравнению с двухфазным вариантом ПТ. У 40 (70%) из 57 женщин ПТ закончился восстановлением эутиреоидного состояния, а у 17 (30%) сохранялся гипотиреоз. Двухфазный вариант ПТ, который манифестировал с тиреотоксической фазы, статистически значимо чаще заканчивался восстановлением эутиреоза (90%), тогда как монофазный гипотиреоидный вариант — стойким гипотиреозом (40%).

Ключевые слова: послеродовой тиреоидит, гипотиреоз, гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, тиреотропный гормон, беременность.

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

POSTPARTUM THYROIDITIS: RISK FACTORS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, CLINICAL FEATURES

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

Postpartum thyroiditis (PT), one of the commonest causes of disturbed thyroid function (TF), is believed to occur in 5% of the women. The present study involving 57 patients with PT was designed to study risk factors and clinical features of this pathology as well as approaches to its diagnosis. Two control groups comprised female carriers of anti-thyroid peroxidase antibodies (TPO-AB) without PT and women having symptoms of Graves disease (GD) in the postpartum period, respectively. Patients with PT were shown to have significantly elevated TPO-AB levels during pregnancy compared with controls. Postpartum GD manifested itself later than PT, it was associated with a significantly higher free T₄ level and a greater thyroid volume. In twenty of the 57 women with PT, it was manifest in the thyrotoxic phase and in the remaining 37 in the hyperthyroid state. The TSH level in the first half of pregnancy was significantly higher in the women that eventually developed a monophasic hypothyroid variant of PT. In the same group, the TPO-AB level at the time of PT diagnosis was significantly higher than in the biphasic variant of PT. Forty (70%) of the 57 women with PT recovered to an euthyroid state by the end of the study whereas in 17 (30%) hypothyroidism persisted. The biphasic variant of PT was manifest starting from the thyrotoxic phase and more frequently ended in the recovery to the euthyroid state (90%) than the monophasic one, the difference being statistically significant. In contrast, the monophasic hypothyroid variant more frequently resulted in persistent hypothyroidism (40%).

Key words: postpartum thyroiditis, hypothyroidism, hyperthyroidism, autoimmune thyroiditis, Graves disease, thyrotropic hormone, pregnancy

Послеродовой тиреоидит (ПТ) — это синдром транзиторной или хронической тиреоидной дисфункции, возникающей на протяжении 1-го года после родов, в основе которого лежит аутоиммунное поражение щитовидной железы (ЩЖ) [5]. В общей популяции ПТ встречается у 5—9% всех женщин и примерно у 50% носительниц антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) [5—8]. Впервые ПТ был описан в конце 70-х годов XX века [4, 7], после чего ему было посвящено очень много исследований и он достаточно подробно описан в литературе [1, 2, 6—1]. В классическом варианте ПТ проявляется транзиторным деструктивным тиреотоксикозом в среднем через 3 мес после родов и транзиторным гипотиреозом, который развивается примерно через 6 мес после родов и обычно продолжается около 1 года [1]. Таким образом, в данном случае речь идет о деструктивном тиреоидите с двумя типичными фазами. Тем не менее нередко течение ПТ отличается от классического двухфазного варианта. В отдельных случаях гипотиреоз предшествует тиреотоксикозу, но значительно чаще заболевание носит монофазное течение: только тиреотоксическая фаза (19—20% женщин) или только гипотиреоидная (45—50% случаев). Приблизительно у 30% женщин — носительниц АТ-ТПО, у которых развился ПТ, гипотиреоидная фаза переходит в стойкий гипотиреоз и требует постоянной терапии левотироксином [10]. Как указывалось, важнейшим фактором риска ПТ является носительство АТ-ТПО. В общей популяции около 10% беременных являются носительницами АТ-ТПО, при этом у 30—50% из них в дальнейшем развивается ПТ [9]. Наряду с ПТ послеродовой период часто является временем манифестации другого аутоиммунного заболевания — болезни Грейвса (БГ), которое необходимо дифференцировать от тиреотоксической фазы ПТ. Так, по данным ряда исследований, на послеродовую манифестацию БГ приходится до 45% случаев этого заболевания [6]. Таким образом, послеродовые нарушения функции ЩЖ, в частности ПТ, представляют серьезную клиническую и научную проблему.

Целью исследования явилось изучение особенностей манифестации, закономерностей течения, факторов риска развития и дифференциальной диагностики ПТ.

Материалы и методы

В исследование включены 57 пациенток с ПТ. Диагноз устанавливали на основании обнаружения тиреотоксикоза или гипотиреоза у женщины на протяжении 1 года после родов, при этом критериями диагностики тиреотоксической фазы ПТ явились (набор исследований определялся индивидуальными показаниями): снижение накопления Tc^{99m} по данным сцинтиграфии ЩЖ (не проводили кормящим женщинам), отсутствие повышенного уровня антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), а также самопроизвольное купирование тиреотоксикоза без назначения тиреостатической терапии с переходом в гипотиреоидную фазу и без него. Гипотиреоидная фаза ПТ расценивалась как стойкий гипотиреоз, если спустя как минимум 1 год после ее манифестации по данным динамического обследования гипотиреоз у пациентки сохранялся.

Женщин с ПТ для участия в данном исследовании набирали из нескольких источников. Большая часть случаев ПТ была выявлена при динамическом обследовании когорты пациенток, состоящей из 521 женщины на различных сроках беременности, которые наблюдались в женской консультации № 26 Москвы. Среди них при скрининговом обследовании были отобраны 73 (14%) пациентки, у которых определялся повышенный уровень АТ-ТПО. Из них, в свою очередь, вплоть до послеродового периода удалось наблюдать 39 женщин, из которых у 31 развился ПТ. Еще у 26 пациенток ПТ был выявлен при целенаправленном обследовании в клинике эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова, куда они обращались в связи с нарушением функции ЩЖ и/или во время беременности по поводу носительства АТ-ТПО.

Контрольные группы в разных частях этого исследования составили женщины — носительницы АТ-ТПО, у которых в послеродовом периоде не развился ПТ ($n = 19$), а также 26 женщин, у которых в послеродовом периоде манифестировала БГ.

Уровень ТТГ (норма 0,4—4 мЕд/л), св. T_4 (норма 11,5—23,2 пмоль/л) и АТ-ТПО (норма < 30 мЕд/л) оценивали иммунохемилюминесцентным методом с использованием наборов Immulite на автоматическом анализаторе Diagnostic Products Corporation (Лос-Анджелес, США). Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ проводили при помощи аппарата Hitachi EUB-405 plus с линейным датчиком 7,5 МГц. Объем ЩЖ рассчитывали по формуле J. Brunn (1981).

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

Сведения об авторах

Для контактов:

Фадеев Валентин Викторович, доктор мед. наук, профессор, заместитель директора ФГУ ЭНЦ по науке.
Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11
Телефон: 8(499) 248-38-88
e-mail: walfad@mail.ru

Топалая Софья Петровна, аспирант кафедры.

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

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

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей женщин — носительниц АТ-ТПО, у которых развился и не развился ПТ

Показатель	ПТ			
	развился		не развился	
Срок беременности, нед	12 [9,25; 16]	26 [24; 27]	15 [9,5; 16]	29 [25,75; 30]
Возраст, годы	29 [25; 34]		27 [25; 31]	
ТТГ, мЕд/л	2,0 [1,1; 3,2]	1,9 [1,2; 2,4]	1,92 [0,87; 2,3]	1,3 [0,91; 1,91]
Св. Т ₄ , пмоль/л	14,3 [11,9; 17,0]	14,6 [12,5; 15,9]	12,0 [11,4; 12,3]	12,5 [11,1; 13,5]
АТ-ТПО, мЕд/л	151 [79; 383]*	155 [79; 417]	82,4 [59,0; 16,5]*	179,0 [62; 760]
Объем ЩЖ, мл	12,5 [10,0; 17,0]	11,8 [9,3; 13,6]	12,0 [9,15; 12,7]	10 [9,5; 15,5]

Примечание. *Z = 2,0; p = 0,044.

Результаты

1. Эпидемиология ПТ

На основании полученных нами данных сделать вывод о распространенности ПТ среди женщин в послеродовом периоде, включая носительниц АТ-ТПО, не представляется возможным, поскольку нами обследованы не все женщины, включенные в исходный скрининг (n = 521). Среди вошедших в скрининг носительниц АТ-ТПО, которых удалось вызвать и обследовать после родов (n = 39), доля женщин с ПТ (n = 31) оказалась очень высока (80%) по сравнению с наиболее часто приводимыми данными (около 50%) [1, 2]. Единственное предположение, которое в этой связи можно высказать, состоит в том, что, возможно, женщины с нарушениями функции ЩЖ и соответствующими симптомами с большей вероятностью положительно откликнулись на предложение пройти обследование в послеродовом периоде.

2. Факторы риска развития ПТ у женщин — носительниц АТ-ТПО

Для ответа на этот вопрос мы сравнили 2 группы женщин, у которых определялся повышенный уровень АТ-ТПО и которые были обследованы в динамике во время беременности и после родов. При этом у части из них был выявлен ПТ (n = 50), а у части ПТ не развился (n = 19), в чем мы убедились, пронаблюдая пациенток на протяжении всего послеродового периода. Женщины обеих групп прошли 2 обследования — в 12–15 и 26–29 нед беременности. При сравнении этих двух групп женщин выяснилось следующее. Женщины — носительницы АТ-ТПО, у которых в дальнейшем развился и не развился ПТ, не отличались по возрасту, исходному уровню ТТГ, св. Т₄ и объему ЩЖ. Этих отличий не удалось выявить ни в I–II, ни в III триместре беременности (табл. 1). Таким образом, показатели, характеризующие функцию ЩЖ, не позволяют прогнозировать развитие ПТ у женщин — носительниц АТ-ТПО.

Единственным отличием, которое удалось обнаружить, оказался уровень АТ-ТПО при обследовании в I и II триместрах. Он оказался статистически значимо выше у женщин, у которых в дальнейшем развился ПТ (см. табл. 1 и рис. 1). Таким образом, можно сделать заключение, что риск развития ПТ

увеличивается по мере повышения уровня АТ-ТПО. Других факторов, которые бы позволили прогнозировать развитие АТ у женщин — носительниц АТ-ТПО, нам выявить не удалось.

Большинством исследователей принято, что АТ-ТПО являются основным фактором риска развития ПТ [4–11]. Полученные нами данные поддерживают эту точку зрения. Тем не менее следует отметить, что у существенной части обследованных нами 57 пациенток с ПТ уровень АТ-ТПО был не сильно повышен. У 28 женщин он не превышал 200 мЕд/л, у 1 женщины он был меньше 30 мЕд/л, а у 19 женщин — меньше 100 мЕд/л. Таким образом, ПТ потенциально может развиться и при отсутствии циркулирующих АТ-ТПО, тем не менее повышение уровня АТ-ТПО сопровождается значительным увеличением риска развития ПТ.

3. Дифференциальная диагностика тиреотоксикоза в послеродовом периоде

Одной из наиболее важных задач диагностики ПТ является дифференциальная диагностика его тиреотоксической фазы с БГ, которая с повышенной частотой манифестирует в послеродовом периоде. Для того чтобы охарактеризовать клинические особенности развития тиреотоксической фазы ПТ в сравнении с послеродовой манифестацией БГ, мы сравнили 2 подгруппы женщин. В 1-ю вошли 20 женщин, у которых на основании описанных методов обследования была диагностирована тиреотоксическая фаза ПТ (n = 20). В контрольную группу вошли 26 женщин, которым на протяжении 1-го года после родов был установлен диаг-

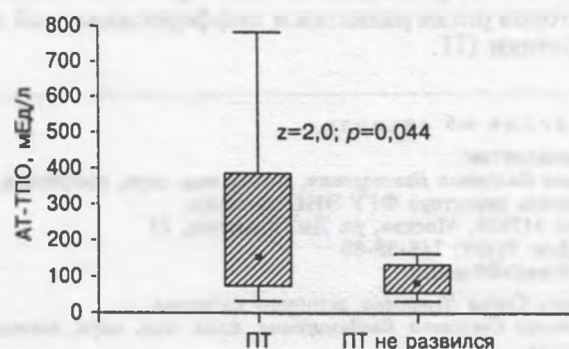


Рис. 1. Уровень АТ-ТПО в I–II триместрах беременности у женщин с ПТ и без него (Me [25; 75], min, max).

Таблица 2

Отличия тиреотоксической фазы ПТ и послеродовой манифестации БГ (Ме [25; 75])

Показатель	Тиреотоксическая фаза ПТ (n = 20)	Послеродовая манифестация БГ (n = 26)	Отличия
Возраст, годы	32,0 [25,0; 35,5]	30,0 [27,0; 32,0]	Z = 0,6; p = 0,6
Время до установки диагноза после родов, мес	4 [4; 5]	11 [9; 13]	Z = 5,5; p < 0,001
ТТГ, мЕд/л	0,01 [0,01; 0,3]	0,05 [0,01; 0,10]	Z = 2,6; p = 0,01
Св. Т ₄ , пмоль/л	24,3 [19,5; 42,8]	55,9 [40,6; 69,7]	Z = 4,0; p < 0,001
АТ-ТПО, мЕд/л	142,5 [25,8; 868,0]	491,6 [72,5; 1006,5]	Z = 1,3; p = 0,3
Объем ЩЖ, мл	17,4 [12,0; 21,0]	28,8 [19,7; 38,2]	Z = 3,3; p = 0,001
Доля женщин с зубом (> 18 мл), %	42	77	$\chi^2 = 4,3$; p = 0,039

ноз БГ. Дифференциальная диагностика между двумя заболеваниями базировалась на описанных выше критериях.

Как следует из табл. 2, наиболее существенными отличиями послеродовой манифестации БГ явились: относительно более позднее начало (медиана манифестации БГ — 11 мес после родов), значительно больший уровень св. Т₄ и объем ЩЖ, а также большая распространенность ее увеличения. Эти показатели в числе прочих могут учитываться при проведении дифференциальной диагностики двух заболеваний. Следует заметить, что уровень АТ-ТПО между группами не различался, а отличия уровня ТТГ можно объяснить только случайностью.

4. Клиническая структура и клиническое течение ПТ

В основную обсуждаемую выборку, как указывалось, были суммарно включены 57 женщин с ПТ, который мог манифестировать как тиреотоксической, так и гипотиреодной фазой. По данным литературы, распространенность различных фаз ПТ существенно варьирует, что определяется в первую очередь разными сроками скрининговой оценки функции ЩЖ после родов. У 20 женщин ПТ манифестировал тиреотоксической фазой, а у 37 — гипотиреодной. Большинство пациенток наблюдались после родов динамически с оценкой функции ЩЖ через 3, 6 и 9 мес после родов. Таким образом, отношение двухфазного и однофазного варианта ПТ, по нашим данным, составляет примерно 1:2. Здесь следует отметить, что если оценить клиническую структуру ПТ по данным обращаемо-

сти к эндокринологам, то создается впечатление, что будет доминировать двухфазный вариант и большинство пациенток обратится именно в тиреотоксическую фазу. Тем не менее по данным скринингового обследования носительниц АТ-ТПО в послеродовом периоде оказывается, что почти в 2 раза чаще встречается монофазный гипотиреодный вариант. Вероятно, последний в отличие от тиреотоксической фазы ПТ имеет значительно менее выраженную и неспецифическую клиническую картину. У 2 из 20 пациенток, у которых ПТ манифестировал тиреотоксической фазой, при дальнейшем динамическом наблюдении мы не выявили вторую гипотиреодную фазу, т. е. речь по сути шла о монофазном тиреотоксическом варианте ПТ. Тем не менее малочисленность данной группы позволила включить этих пациенток в группу с двухфазным течением ПТ. Характеристика пациенток с различными вариантами течения ПТ представлена в табл. 3.

Интересная закономерность была выявлена при сравнении уровня ТТГ в первой половине беременности у женщин, у которых в дальнейшем развился двухфазный и монофазный гипотиреодный вариант ПТ (см. табл. 3 и рис. 2). Он оказался статистически значимо выше у женщин с изолированным гипотиреодным течением ПТ. При этом в последней группе медиана ТТГ превысила рекомендованный критерий для постановки диагноза гипотиреоза во время беременности (2,5 мЕд/л). Таким образом, можно предположить, что к монофазному гипотиреодному варианту течения ПТ более склонны женщины, у которых функциональная активность ЩЖ относительно снижена уже во время беременности. С другой стороны, ни у кого из пациенток, у которых ПТ манифестировал тиреоток-

Таблица 3

Общая характеристика пациенток с изолированной гипотиреодной фазой и двухфазным течением ПТ (Ме [25; 75])

Показатель	Двухфазное течение ПТ (n = 20)	Изолированная гипотиреодная фаза ПТ (n = 37)	Отличия
Возраст, годы	32,0 [25,0; 35,5]	29 [26; 34]	Z = 1,0; p = 0,3
Время до установки диагноза после родов, мес	4 [4; 5]	6 [5; 6]	
ТТГ в первой половине беременности, мЕд/л	0,97 [0,6; 1,2]	2,6 [2,0; 4,0]	Z = 4,6; p < 0,0001
АТ-ТПО, мЕд/л:			
в первой половине беременности	137,9 [76,0; 307,2]	136,0 [72,0; 461,0]	Z = 0,5; p = 0,6
на момент диагностики ПТ	142,5 [25,8; 868,0]	724,5 [238,3; 1000,0]	Z = 2,35; p = 0,023
Объем ЩЖ, мл:			
в первой половине беременности	12,0 [10,45; 15,45]	12,0 [9,45; 14,25]	Z = 1,0; p = 0,3
на момент диагностики ПТ	17,4 [12,0; 21,0]	17,8 [14,0; 20,5]	Z = 0; p = 1,0

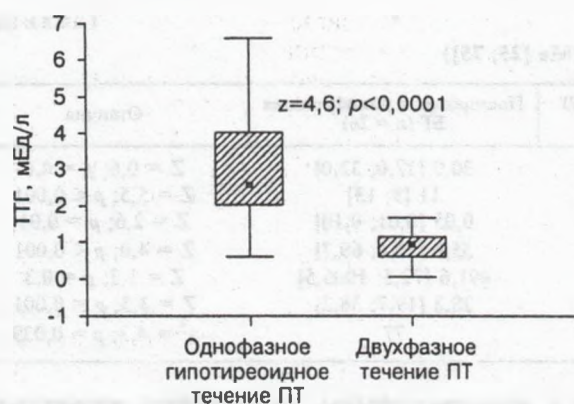


Рис. 2. Уровень ТТГ во время беременности у женщин с различными вариантами течения ПТ (Ме [25; 75]).

сической фазой, уровень ТТГ не превышал норму, а у многих был снижен ($< 0,4$ мЕд/л).

Уровень АТ-ТПО во время беременности у женщин с различными вариантами течения ПТ не различался. Тем не менее на момент диагностики ПТ он был существенно, статистически значимо, выше у пациенток с монофазным гипотиреоидным течением ПТ (см. табл. 3 и рис. 3). Возможно, это свидетельствует, что АТ-ТПО прямо или косвенно, в большей степени участвуют в патогенезе гипотиреоидной фазы ПТ. Объем ЩЖ не отличался у женщин с различными вариантами течения ПТ ни во время беременности, ни на момент манифестации ПТ соответствующей фазой.

Важно отметить, что у 9 женщин с монофазным гипотиреоидным течением ПТ в первой половине беременности выявлялось повышение уровня ТТГ более 4 мЕд/л (максимум 6,6 мЕд/л), т. е. у них фактически по современным критериям уже в это время устанавливался гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и назначалась заместительная терапия. Тем не менее факт наличия классического варианта АИТ с исходом в субклинический гипотиреоз, который может проявляться только во время беременности, не исключает возможности развития на этом фоне ПТ, характеризующегося транзиторным утяжелением гипотиреоза со значительным повышением уровня ТТГ в ти-

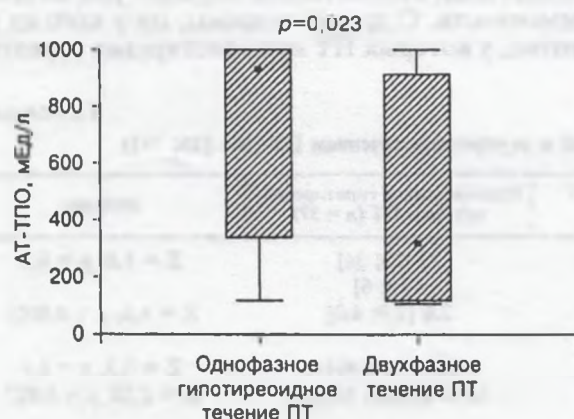


Рис. 3. Уровень АТ-ТПО на момент диагностики ПТ у женщин с различными вариантами течения АИТ (Ме [25; 75]).

Таблица 4

Динамика функции ЩЖ у женщин с ПТ, развившимся на фоне хронического АИТ в фазе гипотиреоза

Пациентка, №	ТТГ, мЕд/л		Исход по данным динамического наблюдения после родов
	в первой половине беременности	на момент диагностики ПТ	
1	6,27	135,0	Эутиреоз
2	4,29	63,70	Субклинический гипотиреоз
3	4,30	4,30	Эутиреоз
4	4,40	13,0	Эутиреоз
5	4,20	7,50	Субклинический гипотиреоз
6	5,00	4,96	Эутиреоз
7	6,50	8,20	Эутиреоз
8	5,90	6,20	Субклинический гипотиреоз
9	6,56	30,9	Субклинический гипотиреоз

пичные сроки (примерно через 6 мес после родов). Другими словами, ПТ может развиваться на фоне классического хронического варианта АИТ, даже на стадии гипотиреоза. Динамика функции ЩЖ у 9 пациенток с развившимся ПТ (монофазное гипотиреоидное течение) на фоне предсуществующего АИТ в фазе гипотиреоза представлена в табл. 4.

Из представленных данных можно заключить, что различия типичного хронического АИТ и монофазного гипотиреоидного варианта ПТ порой достаточно условны. Так, случаи № 1, 2, 4, 7 и 9 (см. табл. 4) представляют собой ситуации, когда исходное легкое снижение функции ЩЖ утяжеляется после родов, после чего функция ЩЖ либо полностью нормализуется, либо по меньшей мере значительно улучшается. Судя по всему, здесь идет речь о развитии ПТ на фоне классического АИТ. Если рассмотреть случаи № 3, 5, 6, 8 и 9 (см. табл. 4) — повышенный в первой половине беременности уровень ТТГ остается примерно таким же после родов, хотя в части случаев функция ЩЖ спустя какое-то время полностью нормализуется, как это происходит при ПТ. В целом же в обсуждаемых случаях провести грань между ПТ и типичным хроническим АИТ достаточно сложно. Следует заметить, что во всех обсуждаемых случаях до наступления беременности функция ЩЖ потенциально могла быть в норме и ТТГ повысился уже после наступления беременности, с увеличением потребности в продукции тироксина.

В общей группе пациенток с монофазным гипотиреоидным течением ПТ ($n = 37$) последний был

Таблица 5

Исходы различных вариантов ПТ

Исход	Вариант		Отличия
	монофазный гипотиреоидный ($n = 37$)	двухфазный ($n = 20$)	
Восстановление эутиреоза	22 (59,5%)	18 (90%)	$\chi^2 = 4,42$; $p = 0,036$
Гипотиреоз	15 (40,5%)	2 (10%)	
В том числе:			
субклинический	12 (32,4%)	1 (5%)	
манифестный	3 (8,1%)	1 (5%)	

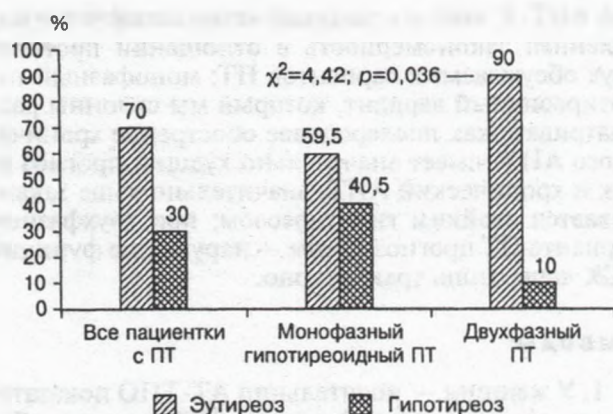


Рис. 4. Исходы различных вариантов ПТ (n = 57).

диагностирован спустя 6 [6; 5] мес после родов. Исходы этого варианта ПТ по данным проспективно-го наблюдения на протяжении 8–16 мес (Ме 11 мес) представлены в табл. 5 и на рис. 4.

Таким образом, практически в 60% случаев исходом монофазного гипотиреодного варианта ПТ явилось полное восстановление эутиреоидного состояния, несколько более чем у 30% женщин сохранялся субклинический гипотиреоз, который потенциально может разрешиться как минимум у части пациенток при увеличении срока их наблюдения. У 8% пациенток развился стойкий гипотиреоз, т. е. гипотиреоз сохранялся более 1 года от его начала.

Как указывалось, у 20 пациенток ПТ манифестировал тиреотоксической фазой. Несмотря на то что в 2 случаях при динамическом наблюдении нам не удалось выявить гипотиреодную фазу, мы объединили всех пациенток в вариант ПТ с двухфазным течением. Как это следует из табл. 6, существенной динамики уровня АТ-ТПО и объема ЩЖ во время беременности и на протяжении двух фаз ПТ не происходит.

Следует отметить, что среди 57 пациенток с ПТ только у 1 отсутствовали АТ-ТПО (менее 30 мЕд/л), при этом у нее не было характерных ультразвуковых признаков АИТ; в дальнейшем у пациентки развился двухфазный вариант ПТ. Относительно невысокий уровень АТ-ТПО (менее 100 мЕд/л) определялся у 18 (32%) пациенток, при этом у 13 из них ПТ манифестировал тиреотоксической фазой. Поскольку вероятность наличия ПТ прямо пропорциональна уровню АТ-ТПО, можно сделать вывод, что манифестация ПТ с тиреотоксической фазы более характерна для женщин без предшествующих признаков АИТ, тогда как предшествую-

щий АИТ предрасполагает к развитию монофазного гипотиреодного варианта ПТ.

К аналогичным выводам приводят и исходы различных вариантов ПТ, представленные в табл. 5 и на рис. 4. В общем и целом у 40 (70%) из 57 пациенток с ПТ закончился восстановлением эутиреоидного состояния, а у 17 (30%) сохранялся гипотиреоз той или иной выраженности. При сравнении исходов ПТ при различных вариантах заболевания выяснилось, что двухфазный вариант ПТ, который манифестировал с тиреотоксической фазы, статистически значимо чаще (90% случаев) заканчивался эутиреозом, тогда как монофазный гипотиреодный вариант — стойким гипотиреозом (40%). Это в какой-то мере соответствует высказанной гипотезе о том, что монофазный гипотиреодный вариант ПТ, как правило, развивается на фоне предшествующего хронического АИТ и имеет худший отдаленный прогноз.

Обсуждение

Послеродовые нарушения функции ЩЖ — гетерогенная группа нарушений, которые объединяет 2 признака: связь с недавними родами и аутоиммунная этиология [5]. Все эти нарушения могут быть разделены на 2 большие группы: послеродовая манифестация БГ и ПТ. Последний, как показывают практика и результаты исследований, также является весьма гетерогенным заболеванием как с клинической, так и с иммунологической позиции. С клинической позиции его логично разделить на классический вариант с двухфазным течением и другие, нетипичные, в частности монофазные варианты, которые, как об этом свидетельствуют результаты представленной работы, встречаются значительно чаще.

Первый вопрос, на который хотелось бы ответить, это — возможность прогнозирования развития ПТ в группе риска. Следует заметить, что риск развития ПТ среди носительниц АТ-ТПО и так достаточно высок — достигает 50% и более, что в соответствии с принятыми на сегодняшний день рекомендациями [3] требует оценки функции ЩЖ у этих женщин через 3 и 6 мес после родов. В представленном исследовании нам не удалось выявить каких-либо дополнительных факторов риска развития ПТ. Выяснилось, что этот риск возрастает пропорционально увеличению уровня АТ-ТПО, но такая закономерность вряд ли имеет практическое значение и никак не дополняет рекомендацию в отношении необходимости скрининга носительниц АТ-ТПО в послеродовом периоде [3]. Анало-

Таблица 6

Характеристика тиреотоксической и гипотиреодной фаз ПТ у пациенток (n = 20) с двухфазным вариантом заболевания (Ме [25; 75])

Показатель	Во время беременности	Фаза		Отличия
		тиреотоксическая	гипотиреодная	
АТ-ТПО, мЕд/л	137,9 [76,0; 307,2]	142,5 [25,8; 868,0]	117,0 [35,0; 1000,0]	p > 0,05*
Объем ЩЖ, мл	12,0 [10,45; 15,45]	17,4 [12,0; 21,0]	20,6 [20,2; 20,9]	p > 0,05*

Примечание. * — сравнение проведено по критерию Фридмана.

гичные данные были получены и в других исследованиях [11].

Важной проблемой является дифференциальная диагностика тиреотоксической фазы ПТ и послеродовой манифестации БГ. В настоящее время, особенно после внедрения в клиническую практику определения АТ-рТТГ, этот вопрос достаточно хорошо разработан. Тем не менее в качестве дополнения к известным диагностическим критериям этих заболеваний можно добавить, что БГ в типичной ситуации манифестирует в послеродовом периоде существенно позже, по нашим данным, ближе к концу 1-го года после родов. Кроме того, при БГ значительно чаще встречается увеличение объема ЩЖ и значительно выше уровень тиреоидных гормонов. Переходя к обсуждению собственно ПТ, в первую очередь следует заметить, что если рассматривать определение этого заболевания достаточно широко, как любые варианты нарушения функции ЩЖ аутоиммунного генеза в послеродовом периоде, исключая БГ, то самым частым вариантом ПТ, по нашим данным, оказался монофазный гипотиреоидный вариант заболевания, когда в послеродовом периоде происходит транзиторное снижение функции ЩЖ, без предшествовавшего тиреотоксикоза. Такой вариант ПТ мы выявили практически в 2 раза чаще типичного двухфазного варианта. При изучении особенностей течения и прогноза этих двух вариантов ПТ нам удалось выявить ряд закономерностей. Во-первых, оказалось, что монофазному гипотиреоидному варианту ПТ предшествует значительно большее повышение уровня АТ-ТПО. Во-вторых, во время беременности у женщин с этим вариантом ПТ определяется значительно больший уровень ТТГ, а у некоторых он превышает норму и требует назначения заместительной терапии. С другой стороны, при типичном двухфазном варианте ПТ функция ЩЖ у женщин во время беременности практически всегда в норме. Другими словами, выяснилось, что монофазный гипотиреоидный вариант зачастую развивается на фоне выраженных признаков хронического АИТ, тогда как двухфазному варианту чаще предшествует простое носительство АТ-ТПО. Отсюда могут следовать несколько предположений. Во-первых, можно предположить, что изменения, развивающиеся при АИТ и определяющие склонность к гипофункции ЩЖ, препятствуют выраженной деструкции тироцитов и тиреоидных фолликулов, в результате чего в послеродовом периоде с меньшей вероятностью развивается деструктивный тиреотоксикоз. Тем не менее спустя какой-то срок развивается гипотиреоидная фаза, а во многих случаях по сути временное усугубление гипофункции ЩЖ. В принципе такую ситуацию, если проанализировать данные табл. 4, можно трактовать не как вариант ПТ, а как послеродовое обострение предсуществующего хронического АИТ. В истинном же смысле ПТ скорее следует считать типичный двухфазный вариант заболевания, поскольку ему, как правило, предшествует одно только носительство АТ-ТПО при отсутствии других призна-

ков АИТ. С этой концепцией четко согласуется выявленная закономерность в отношении прогноза двух обсуждаемых вариантов ПТ: монофазный гипотиреоидный вариант, который мы склонны рассматривать как послеродовое обострение хронического АИТ, имеет значительно худший прогноз и, как и хронический АИТ, значительно чаще заканчивается стойким гипотиреозом; при двухфазном варианте ПТ прогноз лучше — нарушение функции ЩЖ чаще лишь транзиторно.

Выводы

1. У женщин — носительниц АТ-ТПО показатели, характеризующие функцию ЩЖ во время беременности, не позволяют прогнозировать развитие ПТ, при этом риск развития ПТ возрастает по мере увеличения уровня АТ-ТПО.
2. Дополнительными факторами, которые следует учитывать при дифференциальной диагностике тиреотоксической фазы ПТ и БГ, являются характерные для последней более позднее начало, а также значительно больший уровень тиреоидных гормонов и объем ЩЖ.
3. Наиболее часто ПТ протекает в виде монофазного гипотиреоидного варианта (примерно в 2 раза чаще двухфазного).
4. Манифестация ПТ с тиреотоксической фазы (двухфазный вариант) более характерна для женщин — носительниц АТ-ТПО при отсутствии других признаков АИТ, тогда как предсуществующий АИТ с тенденцией к гипофункции ЩЖ во время беременности предрасполагает к развитию монофазного гипотиреоидного варианта ПТ.
5. Монофазный гипотиреоидный вариант ПТ имеет значительно худший прогноз в плане развития стойкого гипотиреоза в отдаленном периоде по сравнению с ПТ, который манифестировал тиреотоксикозом (двухфазный вариант ПТ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Топалян С. П., Лесникова С. В., Фадеев В. В. // Клин. и экспер. тиреоидол. — 2006. — № 4. — С. 31–37.
2. Топалян С. П., Лесникова С. В., Фадеев В. В., Перминова С. Г., Назаренко Т. А. // Пробл. репрод. — 2008. — № 5. — С. 70–76.
3. Abalovich M., Amino N., Barbour L. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2007. — Vol. 92, N 8, Suppl. — P. 1–47.
4. Amino N., Miyai K., Ohnishi T. // J. Clin. Endocrinol. — 1976. — Vol. 42. — P. 296–301.
5. Amino N., Tada H., Hidaka Y. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9, N 7. — P. 705–713.
6. Benhaim Rochester D., Davies T. F. // Thyroid. — 2005. — Vol. 15, N 11. — P. 1287–1290.
7. Ginsburg J., Walfish P. G. // Lancet. — 1977. — Vol. 1. — P. 1125–1128.
8. Lazarus J. H., Hall R., Othman S. et al. // Quart. J. Med. — 1996. — Vol. 89. — P. 429–435.
9. Lazarus J. H., Parkes A. B., Premawardhana L. D. K. E., Harris B. // J. Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 84. — P. 4295–4296.
10. Premawardhana L. D. K. E., Parkes A. B., Ammari F. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2000. — Vol. 85. — P. 71–75.
11. Premawardhana L. D. K. E., Parkes A. B., John R. et al. // Thyroid. — 2004. — Vol. 14. — P. 610–615.

Поступила 25.03.09

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.441-008.921.5-008.64 (571.56)

В. Г. Селятицкая, М. К. Лелькин, И. Ш. Герасимова, Ю. В. Лутов, Н. А. Пальчикова, О. И. Кузьмина

ЙОДНАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ, СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖИТЕЛЕЙ Г. МИРНОГО РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

Лаборатория эндокринологии ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск

Йодную обеспеченность организма детей и взрослых, проживающих в г. Мирном Республики Саха (Якутия), определяли по содержанию йода и креатинина в моче с последующим расчетом их отношения. Медиана отношения йод/креатинин в группе детей составила 167,2 мкг/г, у взрослых — 110,5 мкг/г. Зоб (по ультразвуковым критериям) был выявлен у 0,4% мужчин и 4,9% женщин. Диффузно-очаговые изменения эхографической структуры щитовидной железы наблюдали у большинства обследованных лиц (у 91,7% взрослых и 66,1% детей). Частота случаев узлообразования у мужчин составила 5%, а у женщин — 20,3%. Содержание ТТГ в крови выше референсных значений отмечено у 10,9% мужчин и 18,2% женщин.

Ключевые слова: йод, щитовидная железа, северные территории.

V.G. Selyatitskaya, M.K. Lel'kin, I.Sh. Gerasimova, Yu.V. Lutov, N.A. Pal'chikova, O.I. Kuz'minova

IODINE AVAILABILITY, THYROID STRUCTURE AND FUNCTION IN RESIDENTS OF THE CITY OF MIRNY, REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

Research Centre of Clinical and Experimental Medicine, Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

Iodine availability for residents of the city of Mirny, Republic of Sakha (Yakutia), was estimated from urinary iodine and creatinine levels and their calculated ratio. Median of iodine/creatinine ratio in the groups of children and adults included in the study was 167.2 and 110.5 mcg/g respectively. Goiter was diagnosed by ultrasound in 0.4% of men and 4.9% of women. Diffuse and focal changes of the thyroid echographic pattern were revealed in the overwhelming majority of the examined subjects (91.7% of the adults and 66.1% of the children). The frequency of thyroid nodules was 5.0% and 20.3% in men and women respectively. Serum TSH level exceeded the respective reference values in 10.9% of the men and 18.2% of the women.

Key words: iodine, thyroid gland, northern territories

По данным многочисленных исследований, на большинстве территорий РФ наблюдается йодный дефицит различной степени выраженности. Несмотря на предпринимаемые в последние годы усилия по его профилактике, проблема йоддефицитных заболеваний среди населения РФ остается актуальной [2, 11]. Хронический дефицит йода в организме ассоциирован с рядом заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), нарушениями физического и умственного развития детей [3]. Выявлено неблагоприятное влияние йоддефицита на интеллектуальный потенциал детей и взрослых, качество жизни, физическую и умственную работоспособность, репродуктивное здоровье населения эндемичных по зобу территорий [2, 6, 14].

Северные регионы РФ характеризуются высокой распространенностью заболеваний ЩЖ, что обусловлено наличием природного йоддефицита и других струмогенных факторов [5, 13]. В 1991—1993 гг. в г. Мирном Республики Саха (Якутия) был

выявлен очаг умеренной зобной эндемии, где наблюдали снижение йодурии и повышение частоты йоддефицитных заболеваний ЩЖ среди детей разных возрастных групп и взрослых [4]. В конце 90-х годов на фоне поставок в г. Мирный йодированной соли и повышения информированности населения о последствиях йоддефицита было отмечено улучшение ситуации в плане йодной обеспеченности населения, однако среди школьников сохранялась повышенная частота случаев увеличения объема ЩЖ [9]. В связи с высокой распространенностью среди взрослого населения этого региона соматических заболеваний, ассоциированных с патологией ЩЖ [4], вызывает закономерный интерес динамика обеспеченности йодом детей и взрослых, постоянно проживающих в г. Мирном Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы

В ноябре 2007 г. в г. Мирном Республики Саха (Якутия) на базе медсанчасти АК "АЛРОСА" (ЗАО) было обследовано 399 взрослых. Средний возраст мужчин в группе ($n = 256$) составил $35,1 \pm 5,6$ года, женщин ($n = 143$) — $37,8 \pm 4,8$ года. Все взрослые дали информированное согласие на участие в исследовании. Также были обследованы 56 школьников обоего пола в возрасте 12—13 лет, для детей информированное согласие было получено от родителей.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ проводили с использованием сканера Aloka SSD-500 (Япония) с датчиком 7,5 мГц. Для оценки объема

Сведения об авторах**Для контактов:**

Селятицкая Вера Георгиевна, доктор биол. наук, профессор, руководитель лаборатории эндокринологии.

Адрес: 630117, Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2

Телефон: (383) 333-68-22

e-mail: ccem@SORAMN.ru

Лелькин Марк Константинович, аспирант.

Герасимова Ираида Шмуиловна, канд. мед. наук, ст. научн. сотр.

Лутов Юрий Владимирович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

Пальчикова Наталья Александровна, доктор биол. наук, вед. науч. сотр.

Кузьмина Ольга Ивановна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

Таблица 1

Распределение (в %) детей и взрослых лиц по подгруппам с разными уровнями йодурии

Йодурия, мкг/г креатинина	Дети (n = 56)	Взрослые (n = 399)
< 100	8,9	38,6
100—149	28,6	38,8
150—199	39,3	11,3
> 200	23,2	11,3
Медиана йодурии, мкг/г	167,2	110,5***

Примечание. Значимость различия в распределении детей и взрослых лиц по подгруппам с разными уровнями йодурии $\chi^2 = 42,19$; $p < 0,001$; *** — $p < 0,001$.

ЩЖ у детей применяли нормативы, учитывающие площадь поверхности тела [7]. У взрослых объем ЩЖ оценивали по ультразвуковым критериям ВОЗ: наличие зоба фиксировали при объеме более 18 мл у женщин и 25 мл у мужчин.

При исследовании эхографической структуры ЩЖ различали следующие варианты ее изменений: без особенностей — ЩЖ с однородной мелкоячеистой структурой или наличие гипозоногенных включений диаметром менее 4 мм; неоднородная эхоструктура — наличие гипозоногенных очагов диаметром 4—10 мм; выражено неоднородная эхоструктура — множественные гипо- и гиперэхогенные очаги разного диаметра. При выявлении солидных участков диаметром более 10 мм с признаками капсулы (четкие контуры, гипозоногенный или гиперэхогенный ободок) диагностировали узлы, при обнаружении жидкостных (анэхогенных) образований верифицировали кисты ЩЖ [12].

У всех обследованных собирали утреннюю разовую порцию мочи. У взрослых в утренние часы натощак забирали кровь из локтевой вены в пробирки "Вакуэт", центрифугировали при 3000 об/мин в течение 20 мин, сыворотку замораживали при -20°C и сохраняли не более 3 нед до выполнения анализов на содержание гормонов.

Исследование содержания в сыворотке крови тиреотропного гормона (ТТГ), общего тироксина (T_4) и его свободной фракции (св. T_4), трийодтиронина (T_3) и его свободной фракции (св. T_3) проводили радиоиммунным методом с использованием

тест-систем производства Institute of isotopes Ltd. (Будапешт, Венгрия); референсные значения для ТТГ 0,57—3,75 мкМЕ/мл, для T_4 55—170 нмоль/л, для св. T_4 10—22 пмоль/л, для T_3 1—3,3 нмоль/л, для св. T_3 1,9—5,7 пмоль/л.

Содержание йода в моче и воде из водопроводной сети определяли церий-арсенитным методом с предварительным влажным озолением проб [8]. Концентрацию в моче креатинина выявляли кинетическим методом (реакция Яффе). Рассчитывали отношение содержания йода в моче на 1 г креатинина. За норму принимали величину отношения йод/креатинин более 100 мкг/г [16].

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6 (Statsoft, США). Полученные данные представлены в таблицах как среднее арифметическое и стандартное отклонение среднего ($M \pm \sigma$) либо частота встречаемости признака в выборке в процентах (p). Межгрупповые различия оценивали с использованием t -критерия Стьюдента. Достоверность различия медиан — с помощью медианного теста, различие качественных признаков — с использованием критерия χ^2 . Выявленные различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Содержание йода в воде из водопроводной сети составило $1,02 \pm 0,26$ мкг/л, что подтверждает сделанное ранее заключение о наличии в данном регионе природного дефицита йода [9].

Метод определения содержания йода в разовой порции мочи широко применяется для популяционных исследований среди детского населения, но неприменим для оценки уровня йодной обеспеченности организма в клинической практике [1]. Поскольку одной из задач проведенного исследования было определение йодной обеспеченности организма детей и взрослых, в работе определяли отношение йод/креатинин [15, 17, 18]. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Медиана отношения йод/креатинин в группе детей превышала аналогичный показатель для взрослых в 1,5 раза (167,2 и 110,5 мкг/г соответ-

Таблица 2

Объем ($M \pm \sigma$) и частота (в %) изменений эхоструктуры ЩЖ у детей и взрослых лиц

Показатель	Дети (n = 56)	Взрослые		
		общая группа (n = 399)	мужчины (n = 256)	женщины (n = 143)
Объем ЩЖ, мл	$7,59 \pm 1,80$	$12,12 \pm 3,60$	$12,87 \pm 3,04$	$10,78 \pm 3,95^*$
Эхоструктура ЩЖ:				
без особенностей	33,9	8,3	9,4	6,3
неоднородная	58,9	50,1	53,9	42,7
выраженно неоднородная	7,2	41,6	36,7	51,0
Узлы ЩЖ	1,8	10,5	5,0	20,3**
Кисты ЩЖ	3,6	11,5	8,2	17,5***

Примечание. * — $p < 0,001$ между объемом ЩЖ у мужчин и женщин; ** — $\chi^2 = 9,56$; $p < 0,05$ между группами мужчин и женщин по частоте узлов; *** — $\chi^2 = 9,75$; $p < 0,05$ между группами мужчин и женщин по частоте кист. Значимость различий по частоте изменений эхоструктуры ЩЖ между группами мужчин и женщин — $\chi^2 = 7,82$; $p < 0,05$; между группами детей и взрослых — $\chi^2 = 58,34$; $p < 0,001$.

Таблица 3

Содержание тиреотропного и тиреоидных гормонов в сыворотке крови взрослых лиц в зависимости от пола ($M \pm \sigma$)

Показатель	Мужчины (n = 256)	Женщины (n = 143)
ТТГ, мМЕ/мл	2,24 $\pm$ 1,84	2,59 $\pm$ 1,67*
T ₄ , нмоль/л	95,0 $\pm$ 27,5	103,0 $\pm$ 33,6
Св. T ₄ , пмоль/л	13,8 $\pm$ 4,4	13,9 $\pm$ 2,9
T ₃ , нмоль/л	1,91 $\pm$ 0,51	2,02 $\pm$ 0,56
Св. T ₃ , нмоль/л	3,76 $\pm$ 0,51	3,43 $\pm$ 1,44

Примечание. * — $p < 0,05$ между показателями мужчин и женщин.

венно). Результаты указывают на адекватное обеспечение населения йодом. Сравнительно более высокая йодурия у детей по сравнению с взрослыми обусловлена повышенным вниманием к профилактике йоддефицитных состояний среди школьников г. Мирного. Это заключение подтверждается результатами специального опроса, проведенного среди родителей и педагогов во время обследования, и согласуется с данными предыдущих исследований [9].

Средний объем ЩЖ по данным УЗИ у мужчин был значимо больше, чем у женщин (табл. 2), что связано с половыми различиями в величине этого показателя. Зоб (по ультразвуковым критериям) был выявлен лишь у 1 мужчины и у 7 женщин ($\chi^2 9,42$; $p < 0,01$). Только у 1 ребенка установлено увеличение объема ЩЖ.

Диффузно-очаговые изменения эхографической структуры ЩЖ, отражающие тканевую перестройку органа при воздействии йоддефицита или иных стромогенов [12], наблюдали у большинства обследованных лиц (см. табл. 2). У детей по сравнению с взрослыми с большей частотой определяли эхоструктуру ЩЖ без особенностей. Однако следует отметить, что встречаемость эхоструктуры без особенностей среди детей составила всего 34%.

У женщин чаще, чем у мужчин, выявляли выражено неоднородную эхоструктуру ЩЖ. У них также была определена более высокая частота случаев узлообразования и кистозных изменений структуры ЩЖ (см. табл. 2).

Сравнение полученных результатов с данными литературы свидетельствует о более высокой встречаемости изменений эхоструктуры ЩЖ у жителей г. Мирного по сравнению с населением средних широт, в частности Москвы [10].

Средние уровни ТТГ в сыворотке крови приближались к верхнему референсному уровню у лиц обоего пола (табл. 3), но у женщин этот показатель был значимо выше, чем у мужчин. При этом содержание ТТГ в крови выше референсных значений имело у 10,9% мужчин и 18,2% женщин ($\chi^2 = 3,99$; $p < 0,05$). По уровням T₄, св. T₄, T₃ и св. T₃ в сыворотке крови статистически значимых различий между мужчинами и женщинами не выявлено.

Таким образом, распространенность нарушений эхоструктуры и функции ЩЖ у женщин г. Мирного в 1,5–1,7 раза превышает аналогичные показатели для мужчин. По данным литературы, отношение мужчин к женщинам с тиреоидной патологией

составляет примерно 1:3 и выше, а в условиях йодной недостаточности наблюдается тенденция к выравниванию данного отношения. Так, у жителей Москвы в условиях легкого йодного дефицита отношение заболеваемости мужчин к заболеваемости женщин составило 1:2–1:3 [10].

Выводы

1. В настоящее время медиана экскреции йода с мочой среди населения г. Мирного Республики Саха (Якутия) соответствует адекватной йодной обеспеченности.

2. Повышение внимания к профилактике йоддефицита у детей школьного возраста привело к значительному улучшению йодной обеспеченности, результатом чего стало практически полное исчезновение среди них случаев увеличения объема ЩЖ.

3. Стратегия дальнейших мероприятий по преодолению йоддефицита в г. Мирном Республики Саха (Якутия) должна включать как продолжение организованных профилактических мероприятий среди детей и подростков, так и распространение противозобных мероприятий на трудоспособное население с привлечением к их проведению медицинских служб промышленных предприятий.

ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И. И., Свириденко Н. Ю., Герасимов Г. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 6. — С. 3–7.
- Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Петеркова В. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2005. — № 5. — С. 32–36.
- Касаткина Э. П. // Пробл. эндокринологии. — 2006. — № 6. — С. 30–33.
- Здоровье трудящихся промышленных предприятий Севера. Стратегия разработки оздоровительных программ / Кейль В. Р., Кузнецова И. Ю., Митрофанов И. М. и др. — Новосибирск, 2005.
- Одинцов С. В., Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А. и др. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 1999. — № 1. — С. 24–27.
- Йод и здоровье населения Сибири / Савченко М. Ф., Селятицкая В. Г., Колесников С. И. и др. — Новосибирск, 2002.
- Свириденко Н. Ю., Герасимов Г. А., Свяховская И. В. Контроль программы профилактики заболеваний, обусловленных дефицитом йода, путем всеобщего йодирования соли: Метод. указания. — М., 2001.
- Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А., Галкин П. С. // Клиническая диагностика. — 1996. — № 5. — С. 22–24.
- Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А., Одинцов С. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2003. — № 3. — С. 24–26.
- Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Галкина Н. В., Мартиросян И. Т. // Пробл. эндокринологии. — 2005. — № 5. — С. 36–39.
- Федак И. Р., Трошина Е. А. // Пробл. эндокринологии. — 2007. — № 5. — С. 40–48.
- Шилин Д. Е. // SonoAce Int. — 2001. — № 8. — С. 3–10.
- Шорин Ю. В., Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А. // Бюл. СО РАМН. — 1996. — № 1. — С. 90–93.
- Щеплягина Л. А. // Рус. мед. журн. — 1999. — № 11. — С. 523–527.
- Bourdoux P. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1998. — Vol. 106, Suppl. 3. — P. 17–20.
- Delange F., Bürgi H. // Бюл. ВОЗ. — 1989. — № 3. — С. 87–96.
- Knudsen N., Christiansen E., Brandt-Christensen M. et al. // Eur. J. Clin. Nutr. — 2000. — N 4. — P. 361–363.
- Rasmussen L. B., Ovesen L., Bulow I. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — N 5. — P. 1069–1076.

Поступила 11.07.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.154:577.175.328]-008.61-055-07

Г. А. Мельниченко, Л. К. Дзеранова, И. И. Бармина, Е. Н. Гиниятуллина, Р. В. Роживанов, А. Д. Добрачева, Н. П. Гончаров

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМического синдрома

ФГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

В представленной работе изучали особенности течения гиперпролактинемии у мужчин и женщин. Обобщены результаты обследования 148 мужчин и 138 женщин с гиперпролактинемией опухолевого и неопухолевого генеза. Данные анамнеза заболевания показывают, что у мужчин первые клинические симптомы появляются позже, чем у женщин. Выявлено отличие по частоте встречаемости, размерам и инвазивности макропролактином: у мужчин пролактинсекретирующие опухоли гипофиза имеют более агрессивный характер роста. Всем пациентам было проведено исследование уровня мономерного пролактина (Прл) путем разделения фракций реакцией преципитации с 25% полиэтиленгликолем. Феномен макропролактинемии чаще отмечался у женщин. Уровень как общего, так и мономерного Прл был выше среди мужчин с гиперпролактинемией опухолевого генеза по сравнению с женщинами.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, гендерные различия, аденома гипофиза.

G. A. Mel'nichenko, L. K. Dzeranova, I. I. Barmina, E. N. Giniyatullina, R. V. Rozhivanov, A. D. Dobracheva, N. P. Goncharov

GENDER-SPECIFIC FEATURES OF HYPERPROLACTINEMIA SYNDROME

Endocrinological Research Centre, Moscow

The objective of the present work was to study specific clinical features of hyperprolactinemia in men and women. A total of 148 men and 138 women with hyperprolactinemia of tumorous and non-tumorous etiology were examined. Analysis of medical histories demonstrated that the period between the appearance of the first clinical symptoms and the establishment of diagnosis of hyperprolactinemia in men was longer than in women. The frequency, size, and invasiveness of macroprolactinomas were also different in the two sexes. Prolactin-secreting pituitary tumours in men showed more aggressive growth than in women. All the patients included in the study were examined for the measurement of monomeric prolactin (PRL) by separation of individual fractions in the precipitation reaction with 25% polyethyleneglycol. Macroprolactinemia occurred more frequently in women than in men. Total and monomeric PRL levels were higher in men with hyperprolactinemia of tumorous origin compared with women.

Key words: prolactin, hyperprolactinemia, sex differences, pituitary adenoma

Гиперпролактинемия является одной из ведущих причин как женского, так и мужского бесплодия эндокринного генеза. В структуре женского бесплодия до 30% случаев ассоциировано с повышенным уровнем пролактина (Прл) [2]. У мужчин эта цифра соответствует 15–20% [13].

Распространенность гиперпролактинемии в популяции составляет 0,5% у женщин и 0,07% у мужчин [14]. Наибольшая частота данной патологии отмечается у женщин 25–40 лет. Таким образом, врач-эндокринолог в повседневной практике значительно чаще сталкивается с проблемой гиперпролактинемии у женщин репродуктивного воз-

раста. С другой стороны, учитывая клинические особенности заболевания, пациентки с гиперпролактинемией первично могут обращаться к гинекологу, а мужчины соответственно — к андрологу либо неврологу.

Пролактинсекретирующие аденомы преобладают среди всех опухолей гипоталамо-гипофизарной области. По данным аутопсий, в 40–50% случаев образования гипофиза представлены именно пролактиномами [2]. Известно, что если при учете всех форм гиперпролактинемии данная патология в 7–10 раз чаще отмечается у женщин, чем у мужчин, то при оценке именно опухолевого генеза структура заболеваемости имеет ряд отличий [15]. При описании эпидемиологических особенностей этой группы пациентов следует прежде всего учитывать размеры выявленного образования. В зависимости от диаметра выделяют микроаденомы (менее 1 см) и макроаденомы (более 1 см) [3]. При достижении опухолью размера 4 см и более ее расценивают как гигантскую. Следует отметить, что в зависимости от характера роста также выделяют инвазивные аденомы — при распространении их в кавернозные синусы и обрастании внутренней сонной артерии. В целом микроаденомы составляют до 90% общего количества пролактином. У женщин отношение микро- и макроаденом, по различным данным, достигает 10:1, в то время как у мужчин частота микро- и макроаденом примерно одинакова [8, 9].

Наиболее изученными и описанными гендерными особенностями при гиперпролактинемии являются данные о разнице в размерах и характере роста аденом [5]. В качестве одной из причин та-

Сведения об авторах

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

Дзеранова Лариса Константиновна, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатии ФГУ ЭНЦ.
Бармина Ирина Игоревна, аспирант каф. эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова

Для контактов:

Гиниятуллина Екатерина Наильевна, аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатии ФГУ ЭНЦ.

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

Телефон: 8-499-124-41-01; факс: 500-00-92

e-mail: toriel 7@yandex. ru

Роживанов Роман Викторович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения андрологии и урологии ФГУ ЭНЦ.

Добрачева Анна Дмитриевна, канд. биол. наук, лаборатория биохимического и гормонального анализа ФГУ ЭНЦ.

Гончаров Николай Петрович, доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией биохимического и гормонального анализа ФГУ ЭНЦ.

кого расхождения часто рассматривают различие в клинической картине заболевания. Как было указано выше, среди пациенток с гиперпролактинемией преобладают женщины репродуктивного возраста. При этом до 90% из них имеют нарушения менструального цикла и до 70—80% — галакторею. Возникновение данных проблем, как правило, заставляет женщину обращаться за медицинской помощью. У мужчин нарушения репродуктивной функции проявляются снижением либидо, эректильной дисфункцией, нарушением фертильности [4, 6]. С одной стороны, данные жалобы могут вызывать некоторый психологический дискомфорт при перспективе обращения к врачу, с другой — не являются специфичными именно для гиперпролактинемии, что в итоге может приводить к более позднему установлению диагноза. Таким образом, можно было бы предположить, что высокая частота встречаемости макропролактином у мужчин связана с более поздним началом терапии агонистами дофамина, которые, как известно, способны не только снижать уровень Прл, но и влиять на размер самой пролактинсекретирующей аденомы [12, 17]. Данная теория правомочна только в том случае, если рассматривать микро- и макроаденомы как обязательные стадии одного прогрессирующего процесса. Однако у 90—95% пациентов с микроаденомами даже при отсутствии регулярного лечения не происходит дальнейшего увеличения размеров опухоли. К сожалению, большинство работ, оценивающих естественное течение гиперпролактинемии, ассоциированной с наличием микроаденомы, проводилось только с включением женщин, поэтому особенности течения заболевания у мужчин менее изучены.

В качестве причины выявляемых гендерных различий в размерах и характере роста пролактином рассматривается не только более позднее выявление заболеваний у мужчин. В ряде исследований изучались маркеры клеточной пролиферации у пациентов с пролактиномами. Так, при исследовании Е. Delagrangue и соавт. [7] таких показателей клеточной пролиферации, как Ki-67 и PCNA (proliferating cell nuclear antigen), отмечалось их повышение у мужчин, при этом различие у мужчин и женщин с макроаденомами было статистически достоверно.

Целью данного исследования явилось изучение гендерных различий именно у пациентов с опухолевым генезом заболевания. Это связано не только с предполагаемыми различиями в характере самих пролактинсекретирующих аденом. Если для пациентов с идиопатической формой заболевания основной целью терапии служит нивелирование клинических проявлений, то у пациентов с аденомами гипофиза также актуален контроль за размерами объемного образования. Учитывая риск неврологических осложнений, данный аспект особенно важен при ведении пациентов с макроаденомами.

Материалы и методы

Набор пациентов проводили на базе ФГУ Эндокринологический научный центр (ЭНЦ). Оценивали данные пациентов с синдромом гиперпролактинемии, обратившихся в ЭНЦ за период с 2005

по 2008 г. Всего в исследование было включено 286 пациентов (148 женщин и 138 мужчин) в возрасте от 18 до 80 лет.

В качестве критериев включения были отобраны следующие параметры: пациенты обоего пола старше 18 лет, лабораторно подтвержденная гиперпролактинемия на момент обращения (уровень Прл более 600 мЕд/л).

Критерии исключения: беременность, вторичные формы гиперпролактинемии (гиперпролактинемия в сочетании с акромегалией, декомпенсированным гипотиреозом, наличие синдрома поликистозных яичников, ятрогенная гиперпролактинемия).

Уровни гормонов исследовали с использованием автоматического анализатора Vitros (Ortho-Clinical Diagnostics, J&J, Великобритания). Для проведения анализа производили забор крови из кубитальной вены в утренние часы (с 9 до 11 ч). У пациенток с сохраненным менструальным циклом забор крови для определения уровня Прл осуществляли на 5—7-й день менструального цикла. С целью оценки функции щитовидной железы и исключения симптоматической гиперпролактинемии на фоне гипотиреоза исследовали уровень ТТГ.

Уровень мономерного Прл (мПрл) с последующим расчетом доли высокомолекулярного Прл определяли тем же анализатором после разделения фракций в результате реакции преципитации с 25% полиэтиленгликолем (ПЭГ) [1]. Известно, что высокомолекулярный макропролактин представляет собой комплекс биологически активного мПрл и IgG с мол. массой около 100—150 кД. Данный комплекс обладает минимальной биологической активностью. Повышенное содержание макропролактина может быть причиной бессимптомного течения гиперпролактинемии [19]. При концентрации в сыворотке пациентов макропролактина более 60% от уровня общего Прл их состояние, согласно современным подходам, расценивалось как макропролактинемия.

Все пациенты прошли клиническое обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза заболевания, общеклинический осмотр, антропометрическое исследование. С целью уточнения генеза заболевания пациентам была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

Статистические данные обрабатывали с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft, version 6.0, США). Количественные данные приведены в виде медианы и интерквартильного размаха. Для оценки значимых различий применяли U-критерий Манна—Уитни для количественных данных и двусторонний тест Фишера для качественных. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов

На основании результатов проведенной МРТ головного мозга аденомы гипофиза были выявлены у 182 больных: у 71 женщины и 107 мужчин. Та-

Ведущие жалобы пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза

Жалобы	Женщины (n)	Мужчины (n)	p
<i>Пациенты с макропролактиномами</i>			
Количество	31	78	0,0001
Головная боль	7	48	0,0005
Галакторея	20	1	0,0001
Олиго/аменорея	29	—	—
Снижение потенции/либидо	—	58	—
<i>Пациенты с микропролактиномами</i>			
Количество	40	29	0,41
Головная боль	8	17	0,0059
Галакторея	21	1	0,0001
Олиго/аменорея	38	—	—
Снижение потенции/либидо	—	29	—

Примечание. Значение p для двустороннего теста Фишера и U-теста Манна-Уитни. Выделены статистически значимые различия.

ким образом, частота гиперпролактинемии опухолевого генеза среди всех пациентов составила 63,3%: среди женщин 48%, среди мужчин 76%.

При оценке выявленных образований микроаденомы определены у 40 женщин и 29 мужчин, а макроаденомы — у 31 женщины и 78 мужчин. Признаки инвазивного роста отмечены у 36 пациентов (9 женщин и 27 мужчин с макроаденомами).

По результатам анализа данных о включенных в исследование пациентах медиана возраста у женщин составила 30 [25,0; 39,0] лет, а у мужчин — 35 [29; 46] лет ($p = 0,0001$).

При сравнении возрастных характеристик в группе пациентов с микро- и макропролактиномами достоверных различий по гендерному фактору не выявлено: у женщин с микропролактиномами медиана возраста составила 30 лет, у мужчин — 22 года, у больных с макропролактиномами — 30 и 35 лет соответственно.

Учитывая антропометрические данные пациентов, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). При оценке ИМТ в зависимости от размера аденомы и пола пациентов получены следующие данные: среди больных с микроаденомами у женщин ИМТ составил 23,7 [20,9; 25,9] кг/м², у мужчин — 26 [23,7; 30] кг/м² ($p = 0,057$); среди больных с макроаденомами — 25,1 [20,6; 29,4] и 27,5 [24,8; 31,3] кг/м² соответственно ($p = 0,028$). Избыточная масса тела или ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м²) выявлены у 36 (51%) из 71 женщины и 39 (36%) из 107 мужчин.

В клинической картине заболевания ведущими жалобами у женщин были нарушение менструального цикла по типу олиго/аменореи, галакторея, головные боли, избыточная масса тела. У мужчин преобладали жалобы на снижение либидо, потенции, головные боли, нарушение зрения. Частота галактореи у женщин составила 58%, в то время как у мужчин всего 2%, что даже несколько ниже, чем по данным предшествующих исследований [2].

Ряд пациенток предъявляли в качестве ведущей жалобу на отсутствие беременности в течение 1 года и более. Однако в связи с тем, что супружеские

пары не проходили в рамках исследования полноценного обследования по поводу предполагаемого бесплодия, мы не анализировали данный показатель. Поскольку выявить снижение либидо без использования специальных опросников и шкал затруднительно, мы также не проводили оценку этой жалобы среди женщин. Более подробные данные об особенностях клинической картины у женщин и мужчин с макро- и микропролактиномами представлены в таблице.

По данным анамнеза заболевания оценивалось время от появления первых жалоб до постановки диагноза гиперпролактинемического гипогонадизма. Среди пациентов с гиперпролактинемией опухолевого и неопухолевого генеза у женщин медиана времени составила 2,0 [1,0; 3,0] года, а у мужчин — 3,0 [2,0; 5,0] года ($p = 0,0001$) (рис. 1).

В группе женщин с микроаденомами до установления диагноза проходило в среднем 12 мес, а мужчин — 2 года ($p = 0,02$); в группе с макроаденомами — 2 года как у женщин, так и у мужчин ($p = 0,55$). Таким образом, среди пациентов с макропролактиномами достоверного различия не выявлено. Среди больных с микропролактиномами хотя и отмечалось статистически значимое различие в продолжительности периода от первых проявлений заболевания до установления диагноза, но оно не было значимым с клинической точки зрения. Это ставит под сомнение ранее высказанное предположение о более позднем выявлении пролактином у мужчин как факторе риска увеличения размера аденомы.

Лабораторные данные. У всех пациентов исследовали уровень общего Прл. Было выявлено статистически значимое различие этого показателя у женщин и мужчин с микроаденомами (1362,5 [927; 1737] мЕд/л в сравнении с 2785 [1563; 6014,5] мЕд/л, $p = 0,0003$) и макроаденомами (2117,0 [1138; 5546] мЕд/л в сравнении с 7774,0 [2642; 20 000] мЕд/л, $p = 0,0001$). В группе гиперпролактинемии неопухолевого генеза статистически значимой разницы в уровне общего Прл не выявлено (у мужчин 902,0 [698,0; 1174,0] мЕд/л, у женщин 958,0 [820,0; 1324,0] мЕд/л, $p = 0,23$) (рис. 2).

Методом ПЭГ-преципитации определяли содержание мПрл и макропролактина.

Было выявлено статистически значимое различие в уровне мПрл у женщин и мужчин с макроаденомами: 1888,0 [1044; 3904] и 4901 [1708; 14025] мЕд/л соответственно ($p = 0,04$).

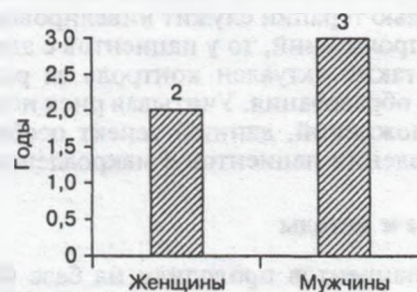


Рис. 1. Период от появления клинических симптомов до установления диагноза.



Рис. 2. Уровень общего Прл у мужчин и женщин с синдромом гиперпролактинемии различного генеза.

В группе пациентов с микроаденомами уровень мПрл составил 954,0 [615,5; 1352] мЕд/л у женщин и 2026,5 [405,5; 3460;5] мЕд/л у мужчин ($p = 0,146$); среди лиц с гиперпролактинемией неопухольевого генеза уровень Прл составил 434 [298; 766] мЕд/л у женщин, 378 [238; 819] мЕд/л у мужчин ($p = 0,468$) (рис. 3).

По данным литературы, у 18–25% пациентов с гиперпролактинемией отмечается макропролактинемия. Известно, что феномен макропролактинемии чаще встречается среди лиц с умеренно повышенным уровнем общего Прл: 1000–1500 мЕд/л при идиопатической форме заболевания [19]. Макропролактинемия была выявлена у 64 (22,3%) пациентов (51 женщина и 13 мужчин) (рис. 4).

В группе пациентов с феноменом макропролактинемии уровень общего Прл составил 1080 [922; 1324] мЕд/л у женщин и 1004 [698; 1600] мЕд/л у мужчин; уровень мПрл — соответственно 271 [222; 331] и 251 [182; 444] мЕд/л.

Феномен макропролактинемии был выявлен и у пациентов с наличием аденомы гипофиза, что в целом соответствует данным других исследований [19]. У 12 человек (7 женщин и 5 мужчин) имелась микроаденома, у 5 (1 женщина и 4 мужчин) — макроаденома. В этой группе уровень общего Прл составил 1055 [947; 1509] мЕд/л у женщин и 1253 [887; 1770] мЕд/л у мужчин, а мПрл — соответственно 248 [193; 302] и 265 [182; 444] мЕд/л.

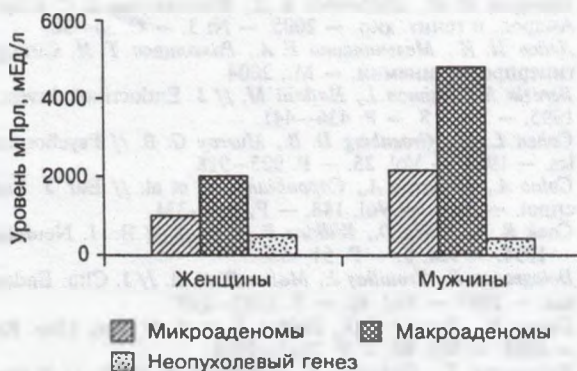


Рис. 3. Уровень мПрл у мужчин и женщин с синдромом гиперпролактинемии различного генеза.

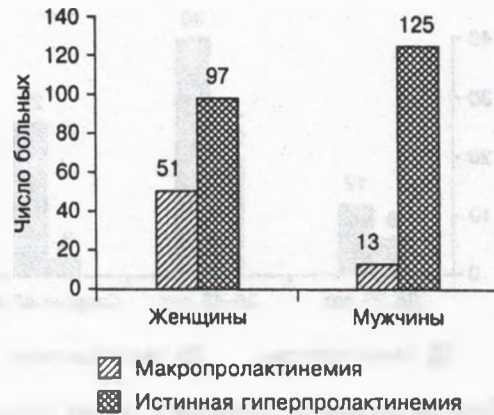


Рис. 4. Пациенты с феноменом макропролактинемии и без него.

Исследование содержания макропролактина в сыворотке крови у мужчин и женщин показало, что феномен макропролактинемии выявлен в 22,3% случаев при гиперпролактинемии как опухолевого, так и неопухольевого генеза. Уровень мПрл у 9 мужчин и 2 женщин с феноменом макропролактинемии и аденомами гипофиза превышал референсные значения. Этим пациентам проводилась медикаментозная терапия каберголином. Оценивать эффективность лечения целесообразно не по уровню общего Прл, а по уровню мПрл.

Особенности нейровизуализации

Как было указано выше, по результатам проведения МРТ среди обследованных нами женщин с опухолевым генезом гиперпролактинемии микроаденомы были выявлены у 40 (56%) из 71, а макроаденомы — у 31 (44%). Микропролактинемы отмечены у 29 (27%) из 107 мужчин, а макропролактинемы — у 78 (73%).

При сравнении размеров макроаденом у женщин и мужчин было показано, что максимальный диаметр у мужчин составил в среднем 20 [8; 52] мм, в то время как у женщин — 16 [12; 20] мм ($p = 0,0001$).

При оценке характера роста пролактином были выделены пациенты с инвазивными аденомами. В качестве критерия инвазивности учитывалось распространение аденомы в кавернозный синус с охватом внутренней сонной артерии и признаками сдавления хиазмы по данным МРТ. В результате анализа данных МРТ было выявлено 9 (30%) аденом с инвазивным ростом у женщин и 27 (34%) аденом у мужчин ($p = 0,39$). Гигантских аденом у женщин в группе исследования не было, в то время как в группе мужчин выявлено 4 опухоли более 40 мм в диаметре. Значительное различие в размерах аденом у мужчин и женщин соответствует отдельным данным литературы [10, 11, 16]. Большие размеры пролактином объясняют более частое появление неврологических жалоб у мужчин. Так, среди больных с макропролактинемами одной из ведущих жалоб у мужчин по сравнению с женщинами является жалоба на головные боли ($p = 0,0005$).

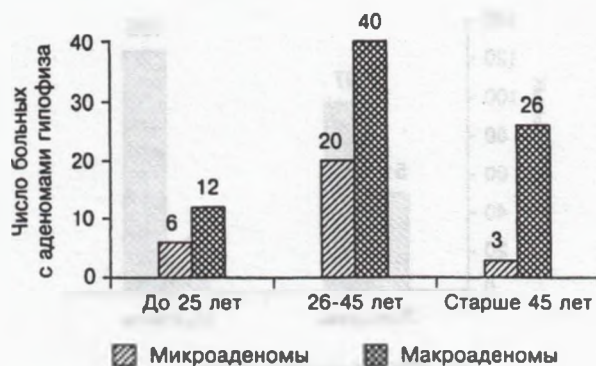


Рис. 5. Количество аденом гипофиза в разных возрастных группах.

Сравнение пациентов разных возрастных групп

Мы разделили пациентов на возрастные группы: до 25 лет, 26—45 лет и старше 45 лет. Обращает на себя внимание различие по частоте макро- и микроаденом у мужчин и женщин в зависимости от возрастной группы (рис. 5).

Выявлено статистически значимое различие в уровне общего Прл у женщин и мужчин во всех возрастных группах. В группе до 25 лет медиана Прл составила 2274,5 [738; 9760,5] мЕд/л у мужчин и 1286 [835; 2117] мЕд/л у женщин ($p = 0,028$); в группе от 26 до 45 лет — 2799,0 [1174; 9276] и 1138,0 [864; 1629] мЕд/л соответственно ($p = 0,001$); в группе старше 46 лет 7179 [2245; 20000] и 1070 [865; 1718] мЕд/л соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 6).

Однако при исследовании мПрл достоверное различие выявлено только в группе старше 45 лет (5932 [2080; 8272] мЕд/л у мужчин, 818 [445; 1448] мЕд/л у женщин, $p < 0,0001$). В двух других возрастных группах статистически значимой разницы не отмечено: медиана мПрл составила 645 [349; 6124] мЕд/л у мужчин и 731,5 [364; 1604] мЕд/л у женщин ($p = 0,084$) в группе до 25 лет и 899,9 [345; 2044] и 782 [331; 1288] мЕд/л соответственно в группе от 26 до 45 лет ($p = 0,775$) (рис. 7).

Таким образом, гендерные различия при гиперпролактинемии, особенно опухолевого генеза, представляются актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения. Несомненный интерес вызывают иммуногистохимические исследования опухолевых тканей, а также вопросы консерватив-

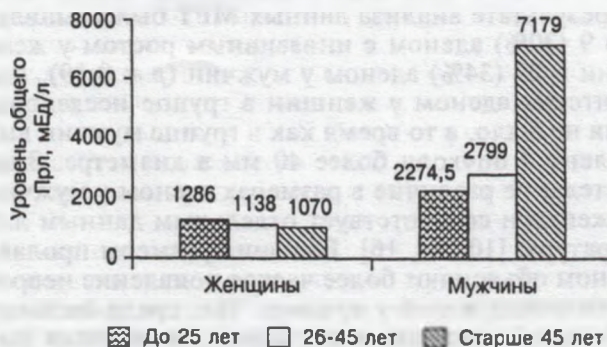


Рис. 6. Уровень общего Прл в разных возрастных группах.

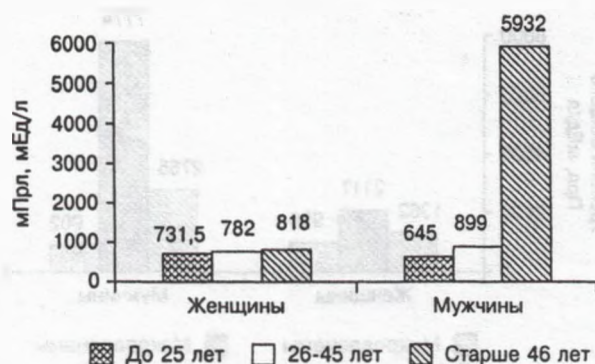


Рис. 7. Уровень мПрл в разных возрастных группах.

ной терапии у мужчин и женщин с гиперпролактинемией различного генеза.

Выводы

1. Мужчины с синдромом гиперпролактинемии и опухолевого, и неопухолевого генеза старше, чем женщины. Среди больных с гиперпролактинемией опухолевого генеза (как мужчин, так и женщин) преобладают лица репродуктивного возраста.

2. Макропролактинемы у мужчин встречаются чаще, чем у женщин ($p = 0,0001$).

3. Размеры макроаденом у мужчин значительно превышают размеры макроаденом у женщин ($p = 0,0001$). Гигантские опухоли выявлены только в группе мужчин.

4. Установление диагноза гиперпролактинемии относительно появления первых симптомов заболевания у мужчин происходит позднее, чем у женщин ($p = 0,0001$).

5. Уровень Прл у мужчин с гиперпролактинемией опухолевого генеза значительно выше, чем у женщин ($p = 0,04$).

6. Феномен макропролактинемии выявляется у пациентов как с опухолевым, так и с неопухолевым генезом гиперпролактинемии, но статистически значимо чаще при неопухолевом генезе. Наличие либо отсутствие клинических проявлений определяется процентным содержанием макропролактина в сыворотке крови, а не уровнем общего Прл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Добрачева А. Д., Колесникова Г. С. и др. // Андрол. и генит. хир. — 2005. — № 3. — С. 34—38.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Романцова Т. И. Синдром гиперпролактинемии. — М., 2004.
3. Berezin M., Shimon I., Hadani M. // J. Endocrinol. Invest. — 1995. — Vol. 18. — P. 436—441.
4. Cohen L. M., Greenberg D. B., Murray G. B. // Psychosomatics. — 1984. — Vol. 25. — P. 925—928.
5. Colao A., Di Sarno A., Cappabianca P. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 148. — P. 325—331.
6. Cook R. J., Uttley D., Wilkins P. R. et al. // Br. J. Neurosurg. — 1994. — Vol. 8. — P. 51—55.
7. Delagrangue E., Trouillas J., Maiter D. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82. — P. 2102—2107.
8. Dupuy M., Derome P. J., Peillon F. et al. // Sem. Hôp. Paris. — 1984. — Vol. 60. — P. 2943—2954.
9. Eversmann T., Eichinger R., Fahbusch R. et al. // Schweiz. Med. Wschr. — 1981. — Bd 111. — S. 1782—1789.
10. Fahie-Wilson M. N. // Clin. Chem. — 2003. — Vol. 49. — P. 1434—1436.

11. Hulting A. L., Muhr C., Lundberg P. O., Wemer S. // Acta Med. Scand. — 1985. — Vol. 217. — P. 101–109.
12. Jackson J. A., Kleerekoper M., Parfitt A. M. // Ann. Intern. Med. — 1986. — Vol. 105. — P. 543–545.
13. Mindermann T., Wilson C. B. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 1994. — Vol. 41. — P. 359–364.
14. Myai K., Ichinara K., Kondo K., Mori S. // Clin. Endocrinol. — 1986. — Vol. 25. — P. 549–554.
15. Ramot Y., Rapoport M. J., Hagag P., Wysenbeek A. J. // Gynecol. Endocrinol. — 1996. — Vol. 10, N 6. — P. 397–400.
16. Somma M., Beauregard H., Rasio E. // Neurochirurgie. — 1981. — Vol. 27. — P. 37–39.
17. St. Jean E., Blain F., Comtois R. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 1996. — Vol. 44. — P. 305–309.
18. Strachan M. W., Teoh W. L., Don-Wauchope A. C. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2003. — Vol. 59, N 3. — P. 339–346.
19. Suliman A. M., Smith T. P., Gibney J., McKenna T. J. // Clin. Chem. — 2003. — Vol. 49. — P. 1504–1509.

Поступила 18.03.09

© Р. В. РОЖИВАНОВ, Д. Г. КУРБАТОВ, 2009

УДК 616.681-008.64-085.357-036.8

Р. В. Роживанов, Д. Г. Курбатов

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И УРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ АНДРОГЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ТЕСТОСТЕРОНА УНДЕКАНОАТА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПОГОНАДИЗМОМ

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

С целью изучения гематологической и урологической безопасности заместительной андрогенной терапии был проведен ретроспективный анализ 40 историй болезней пациентов с гипогонадизмом. На фоне терапии уровни гемоглобина и гематокрита статистически значимо возрастали, что не препятствовало ее продолжению и не вызывало у пациентов серьезных нежелательных явлений. Не отмечено статистически значимого изменения объема предстательной железы и простат-специфического антигена (ПСА) на фоне андрогенной терапии. Клинически значимое повышение ПСА было выявлено у 12,5% пациентов и характерно для лиц с исходным уровнем ПСА более 2,5 нг/мл, а также для больных акромегалией. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о гематологической и урологической безопасности применения заместительной андрогенной терапии.

Ключевые слова: андрогенная терапия, безопасность.

R.V. Rozhivanov, D.G. Kurbatov

HEMATOLOGICAL AND UROLOGICAL ASPECTS OF THE SAFETY OF ANDROGEN SUBSTITUTION THERAPY USING LONG-ACTING TESTOSTERONE UNDECANOATE IN PATIENTS WITH HYPOGONADISM

Endocrinological Research Centre, Federal Agency for High Medical Technologies, Moscow

The objective of this work was to evaluate hematological and urological safety of androgen substitution therapy by retrospective analysis of 40 medical histories of patients with hypogonadism. It was shown that treatment with testosterone undecanoate resulted in a significant increase of hemoglobin concentration and packed cell volume that did not however cause serious adverse events and did not require withdrawal of therapy. No statistically significant changes in prostate size or prostate specific antigen (PSA) level were documented in patients receiving androgen therapy. Clinically significant elevation of PSA was apparent in 12.5% of the patients in whom its initial level exceeded 2.5 ng/ml and also in patients with acromegaly. To conclude, the data obtained in this study point out to hematological and urological safety of androgen substitution therapy.

Key words: androgen therapy, safety

Нередко при назначении андрогенной терапии с целью лечения гипогонадизма у большинства врачей возникает вопрос о ее безопасности и в первую очередь о влиянии на предстательную железу. Хотя в исследованиях не было отмечено корреляции между уровнем тестостерона в плазме и частотой развития рака предстательной железы, известно, что субклинический рак предста-

тельной железы может манифестировать на фоне андрогенной терапии, а доказанный рак предстательной железы является абсолютным противопоказанием ее назначению [1, 2, 4]. Соответственно возникает вопрос о возможности проведения андрогенной терапии в группах риска по раку предстательной железы. Кроме того, терапия тестостероном у пожилых мужчин часто приводит к значительному увеличению уровня эритроцитов и гемоглобина [5]. У молодых здоровых индивидуумов, получающих андрогены в связи с сексуальной дисфункцией, также отмечаются подобные эффекты [3].

В связи с вышесказанным было предпринято исследование с целью изучения гематологической и урологической безопасности заместительной андрогенной терапии препаратом тестостерона ундеканоата пролонгированного действия у пациентов с гипогонадизмом.

Сведения об авторах

Для контактов:

Роживанов Роман Викторович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения андрологии и урологии ФГУ ЭНЦ.
Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11
Телефон: +79032412802
e-mail: rrozhivanov@mail.ru

Курбатов Дмитрий Геннадьевич, доктор мед. наук, профессор, зав. отделением андрологии и урологии ФГУ ЭНЦ.

Данные обследования пациентов до начала андрогенной терапии (Ме [25%; 75%])

Показатель	Группа			p*
	1-я (n = 20)	2-я (n = 10)	3-я (n = 10)	
Возраст, годы	56 [50; 61]	56 [53; 65]	51 [47; 56]	0,19
Гемоглобин, г/л	146 [131; 152]	149 [143; 154]	141 [137; 148]	0,59
Гематокрит, %	42 [38; 44]	43 [40; 44]	41 [40; 44]	0,90
ПСА, нг/мл	0,9 [0,5; 1,5]	2,8 [2,6; 3,2]	1,7 [0,5; 2,0]	< 0,001
Объем простаты, мл ³	28 [23; 32]	30 [25; 39]	42 [37; 46]	< 0,001

Примечание. * — тест Краскела—Уоллиса.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели был проведен ретроспективный анализ 40 историй болезней пациентов, получавших заместительную андрогенную терапию препаратом тестостерона ундеканата пролонгированного действия (Небидо, "Bayer Schering Pharma", Германия) 4 мл внутримышечно (1000 мг тестостерона). Были сформированы 3 группы: 1-я — 20 пациентов, получающих заместительную андрогенную терапию по поводу возрастного гипогонадизма с исходным уровнем общего простатспецифического антигена (ПСА) менее 2,5 нг/мл; 2-я — 10 пациентов, получающих заместительную андрогенную терапию по поводу возрастного гипогонадизма с исходным уровнем общего ПСА более 2,5 нг/мл; 3-я (группа повышенного риска — 10 пациентов, получающих заместительную андрогенную терапию по поводу вторичного гипогонадизма, обусловленного соматотропиновой (пациенты с акромегалией). Повышенный риск в 3-й группе обусловлен наличием избыточ-

ной секреции гормона роста и тканевых факторов роста, потенциально оказывающих онкогенное воздействие.

В исследование включали пациентов, получавших терапию Небидо не менее 1 года. Пациентов с исходно повышенным уровнем гемоглобина, гематокрита, общего ПСА (более 4 нг/мл), гиперкальциемией и онкологическими заболеваниями в исследование не включали. Интервал между инъекциями препарата составлял от 10 до 14 нед. Определение гемоглобина, гематокрита, общего ПСА, пальцевое и ультразвуковое исследования предстательной железы осуществляли 4-кратно в динамике перед очередной инъекцией в течение 1 года терапии. Показатели клинического анализа крови (гемоглобин, гематокрит) исследовали на гематологическом анализаторе Beckman coulter HMX (Германия), а уровни общего ПСА — с помощью автоматической системы Architect ("Abbott", США) методом хемилюминесценции. Кровь для исследования забирали в пробирки типа "вакутейнер" натошак из локтевой вены. Ультразвуковую диагностику забо-

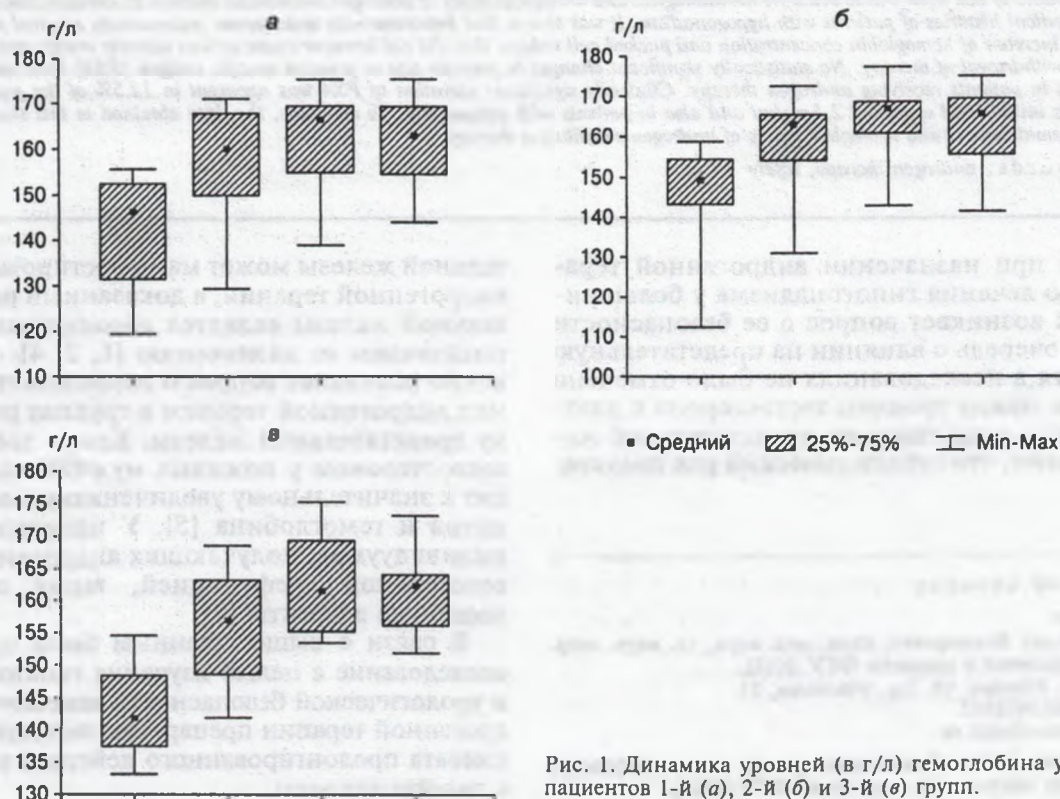


Рис. 1. Динамика уровней (в г/л) гемоглобина у пациентов 1-й (а), 2-й (б) и 3-й (в) групп.

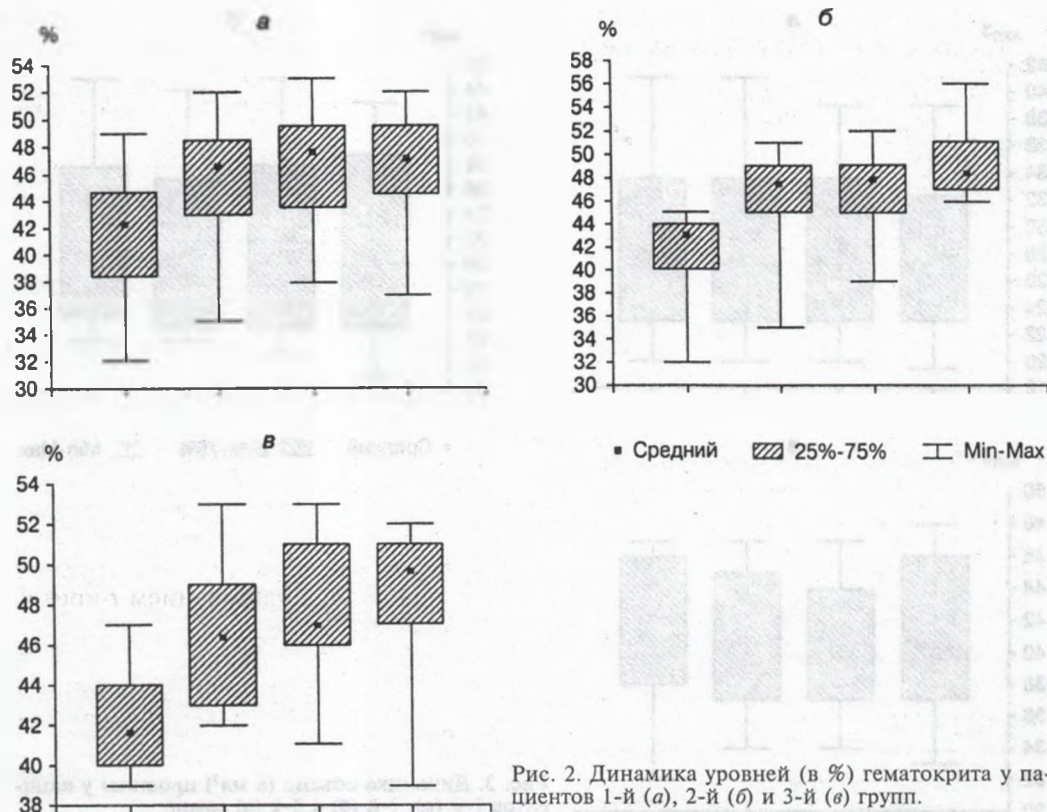


Рис. 2. Динамика уровней (в %) гематокрита у пациентов 1-й (а), 2-й (б) и 3-й (в) групп.

леванний предстательной железы проводили на аппарате HP Image Point с использованием ректального и конвексных датчиков с частотой 5–8 МГц.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Сравнение несвязанных групп по количественным признакам осуществляли с использованием теста Краскела—Уоллиса, а связанных — с применением тестов Вилкоксона и Фридмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты обследования пациентов представлены в табл. 1.

Пациенты трех групп статистически значимо не различались по возрасту и гематологическим показателям, но различались по уровню ПСА (в соответствии с дизайном исследования) и объему предстательной железы. Наибольший объем предстательной железы зафиксирован в группе пациентов с акромегалией, поскольку избыточная секреция гормона роста и тканевых ростовых факторов обуславливает спланхномегалию и в том числе гипертрофию предстательной железы.

На фоне андрогенной терапии была отмечена динамика исследуемых параметров во всех группах. Динамика уровней гемоглобина и гематокрита представлена на рис. 1 и 2.

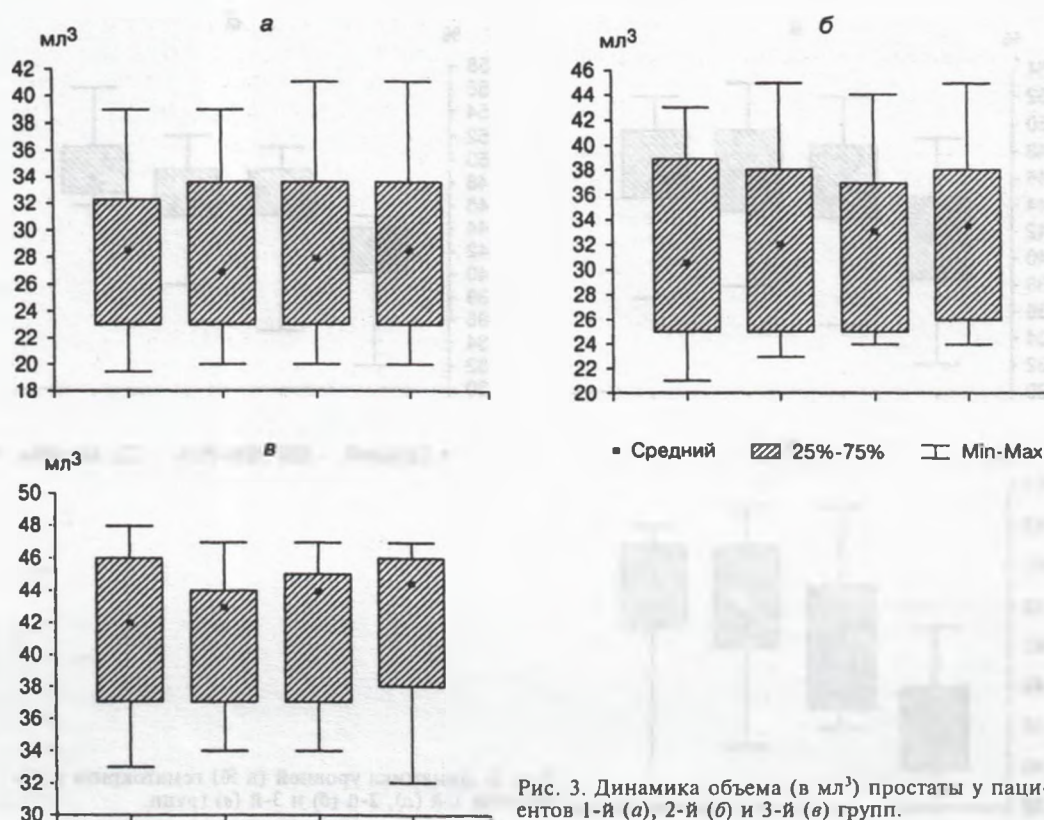
Таким образом, во всех группах были отмечены идентичные закономерности динамики гематологических параметров. Так, уровни как гемоглобина, так и гематокрита статистически значимо возрастали на фоне андрогенной терапии, однако ста-

тистически значимое повышение отмечалось только к концу 3–6-го месяца андрогенной терапии ($p < 0,001$ для всех групп, тест Вилкоксона), дальнейшего роста гематологических параметров на фоне андрогенной терапии не отмечено ($p > 0,05$ для всех групп, тест Фридмена). Увеличение уровня гемоглобина и гематокрита не препятствовало продолжению андрогенной терапии и не вызывало у пациентов серьезных нежелательных явлений. По данной причине никому из пациентов андрогенная терапия отменена не была, но у больных с уровнем гемоглобина более 170 г/л и гематокрита более 50% была проведена коррекция интервалов между введением Небидо в сторону увеличения. С другой стороны, у пациентов с низкими уровнями гемоглобина и гематокрита до начала андрогенной терапии была достигнута нормализация этих показателей, что является преимуществом андрогенной терапии.

Динамика объема предстательной железы представлена на рис. 3.

Во всех группах не отмечено статистически значимого изменения объема предстательной железы на фоне андрогенной терапии ($p > 0,05$ для всех групп, тест Фридмена). Более того, у некоторых пациентов даже наблюдалось его уменьшение. Динамика уровней ПСА отличалась от динамики объема простаты (рис. 4).

Таким образом, во всех группах были отмечены идентичные закономерности динамики ПСА. Так, уровни ПСА статистически значимо возрастали на фоне андрогенной терапии, однако статистически значимое повышение выявлено только в течение 3–6 мес андрогенной терапии ($p < 0,001$, 0,04 и 0,003 для 1, 2, 3-й групп соответственно, тест Вилкоксона), дальнейшего роста ПСА на фоне андро-

Рис. 3. Динамика объема (в мл³) простаты у пациентов 1-й (а), 2-й (б) и 3-й (в) групп.

генной терапии не отмечено ($p > 0,05$ для всех групп, тест Фридмана). Данное увеличение уровня ПСА не превышало 0,5 нг/мл за весь период наблюдения и не требовало отмены либо коррекции

андрогенной терапии. Более того, у некоторых пациентов отмечалось незначительное снижение уровня ПСА. Однако у 3 больных 2-й группы и у 2 — 3-й было выявлено патологическое увеличение

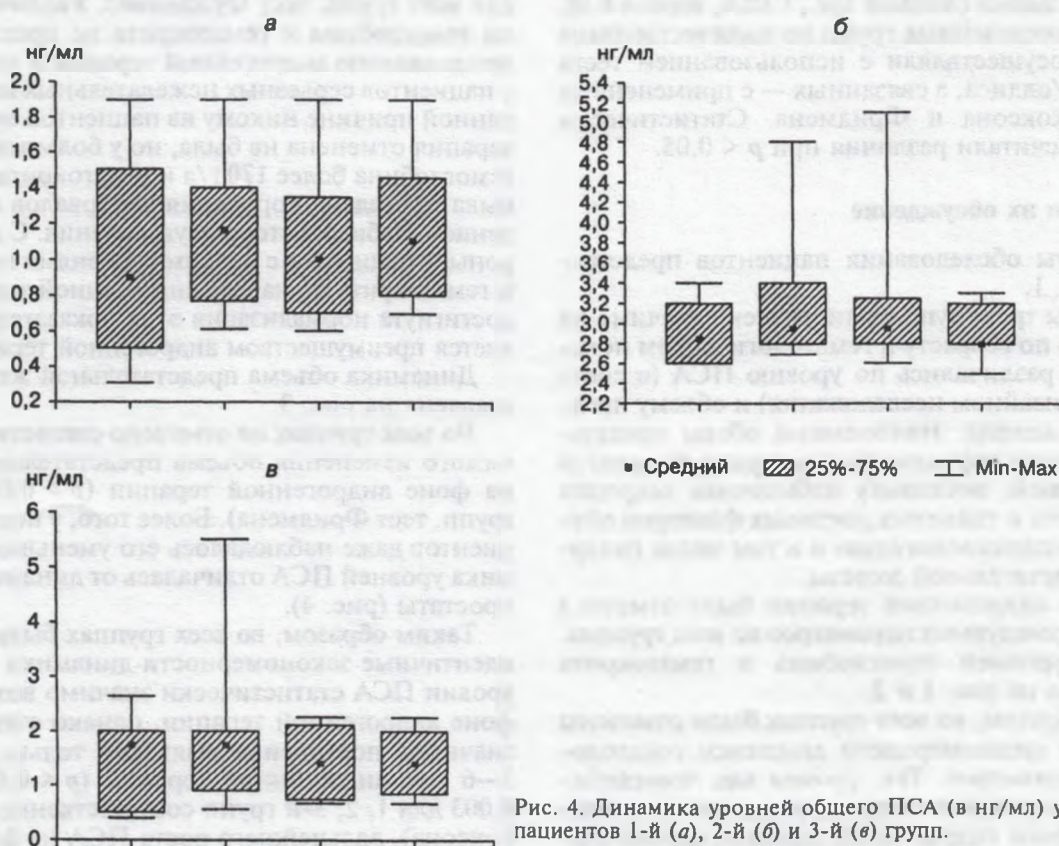


Рис. 4. Динамика уровней общего ПСА (в нг/мл) у пациентов 1-й (а), 2-й (б) и 3-й (в) групп.

Таблица 2

Данные обследования пациентов с патологическим повышением уровня ПСА

Пациент	ПСА, нг/мл		
	исходно	динамика	
		3 мес	6 мес
2-я группа:			
1-й	2,6	2,8	5,1
2-й	3,4	4,3	Отмена терапии
3-й	2,9	4,8	" "
3-я группа:			
1-й	2,6	4,8	" "
2-й	2,4	5,5	" "

уровня ПСА, что потребовало отмены андрогенной терапии и урологического дообследования больных. У этих пациентов при проведении биопсии предстательной железы была обнаружена интраэпителиальная неоплазия. Дальнейшее наблюдение за пациентами в течение 2 лет не выявило возникновения у них рака предстательной железы. Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Таким образом, клинически значимое повышение ПСА выявлено у 12,5% обследованных пациентов.

Выводы

1. На фоне заместительной андрогенной терапии увеличиваются уровни гемоглобина и гематокрита,

что не вызывает серьезных нежелательных явлений и не требует ее отмены.

2. Увеличение уровней гемоглобина и гематокрита у пациентов с анемией является дополнительным преимуществом андрогенной терапии.

3. У пациентов с выраженным увеличением уровней гемоглобина и гематокрита необходимо проводить коррекцию интервала между инъекциями препарата в сторону его увеличения.

4. Заместительная андрогенная терапия не оказывает негативного влияния на объем предстательной железы и уровень ПСА.

5. Клинически значимое повышение уровня ПСА отмечается у пациентов с исходным уровнем более 2,5 нг/мл, а также у больных с акромегалией, что диктует необходимость проведения более детального урологического обследования перед назначением андрогенной терапии и на ее фоне в подобных случаях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cooper C. S., Perry P. J., Sparks A. E. et al. // J. Urol. (Baltimore). — 1998. — Vol. 159. — P. 441–443.
2. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA Recommendations: Investigation, Treatment and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males. Sept. 2008. The Aging Male.
3. Krauss D. J., Taub H. A., Lantiga L. J. // J. Urol. (Baltimore). — 1991. — Vol. 146. — P. 1566–1570.
4. Morales A., Lunenfeld B. // Aging Male. — 2002. — Vol. 5. — P. 74–86.
5. Tennover L. Androgen deficiency in the aging male. Presented at Postgraduate Course, American Urological Association, May, 2000.

Поступила 17.07.09

♦ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.453-008.61-079.4

И. И. Дедов, Ж. Е. Белая, И. И. Ситкин, Е. И. Марова, Е. Г. Пржиялковская, О. В. Ремизов, Л. Я. Рожинская

ЗНАЧЕНИЕ МЕТОДА СЕЛЕКТИВНОГО ЗАБОРА КРОВИ ИЗ НИЖНИХ КАМЕНИСТЫХ СИНУСОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АКТГ-ЗАВИСИМОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

Отделение нейроэндокринологии и остеопатий (зав. — доктор мед. наук Л. Я. Рожинская) ФГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) Росмедтехнологий

В обзоре литературы обсуждается мировой опыт использования селективного забора крови из нижних каменистых синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Описаны история развития метода, основные показания и противопоказания, информативность диагностического вмешательства, возможные причины ложноотрицательных и ложноположительных результатов, а также осложнения методики, которые когда-либо были зарегистрированы.

В обзоре уделяется отдельное внимание преимуществам и недостаткам альтернативных методов забора крови, а также рассматриваются фармакологические препараты, используемые для увеличения возможностей метода.

Ключевые слова: гиперкортицизм, АКТГ, диагностика, селективный забор крови.

I.I. Dedov, Zh.E. Belaya, I.I. Sitkin, E.I. Marova, E.G. Przhiyalkovskaya, O.V. Remizov, L.Ya. Rozhinskaya

Significance of the method of selective blood collection from the inferior petrosal sinuses for differential diagnosis of ACTH-dependent hypercorticism

Department of Neuroendocrinology and Osteopathies, Endocrinological Research Centre, Federal Agency for High Medical Technologies, Moscow

This review paper was designed to discuss the accumulated worldwide experience with selective collection of blood from the inferior petrosal sinuses for the purpose of differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. The history of the development of the method is described, principal indications and contraindications to its clinical application are considered with reference to the informative value of this diagnostic tool. Possible causes of false positive and false negative results as well as complications ever reported as associated with the diagnostic procedure are discussed. Much attention is given to the comparative analysis of advantages and disadvantages of alternative techniques for blood collection and to the use of pharmaceutical agents that may increase efficiency of the method under consideration.

Key words: hypercorticism, ACTH, diagnosis, selective collection of blood

Эндогенный гиперкортицизм — сравнительно редкое заболевание. Его диагностика, дифференциальная диагностика и выбор метода лечения часто вызывают вопросы в клинической эндокринологии. После подтверждения эндогенной гиперпродукции кортизола необходимо установить причину гиперкортицизма. Приблизительно в 80% случаев — это АКТГ-зависимый процесс и у около 20% пациентов первопричина заболевания обусловлена патологией надпочечников, т. е. является АКТГ-независимой (табл. 1) [24].

Среди АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма патологический процесс чаще выявляется в гипофизе (болезнь Иценко—Кушинга — БИК), но около 10—20% пациентов имеют опухоли другой локализации (АКТГ-эктопированный синдром) [1, 43]. Когда G. Liddle и соавт. [27] впервые описали АКТГ-эктопированный синдром, считалось, что причиной является мелкоклеточный рак легких. За последние 40 лет спектр причин АКТГ-эктопий значительно расширился, включив и другие, более редкие опухоли [20, 24] (табл. 2).

Для диагностики эндогенного гиперкортицизма разработано несколько неинвазивных тестов, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, в частности исследование уровней свободного кортизола в суточной моче, ночного кортизола в слюне и оценка снижения уровня кортизола при проведении малой пробы с дексаметазоном. Эти исследования позволяют провести дифференциальную диагностику между органическим эндогенным гиперкортицизмом и функциональным ги-

перкортицизмом на фоне метаболического синдрома, психиатрической патологии (псевдо-Кушинг) и т. д. [11]. После подтверждения диагноза эндогенного гиперкортицизма оценка суточного ритма АКТГ, как правило, позволяет дифференцировать синдром Иценко—Кушинга (если уровень АКТГ стойко подавлен) и АКТГ-зависимые формы гиперкортицизма (если уровень АКТГ нормальный или повышенный при увеличенном уровне кортизола). Наиболее спорной на сегодняшний день остается дифференциальная диагностика между БИК и АКТГ-эктопированным синдромом.

Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма

Используемые в разных странах неинвазивные биохимические тесты для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма (большая проба с дексаметазоном, проба с метирапоном, периферическая стимуляция кортиколиберином, периферическая стимуляция десмопрессином) основаны на допущении, что аденома гипофиза продолжает хотя бы частично подчиняться регуляторным механизмам, свойственным здоровой ткани гипофиза (подавление в ответ на большие дозы глюкокортикоидов или стимуляция в ответ на введение кортиколиберина или аналогов), в то время как эктопическая опухоль не обладает такими свойствами [42]. Хотя в целом данное утверждение справедливо, сложно рассчитывать на 100% точность методов. Так, иногда секреция АКТГ аде-

Сведения об авторах

Дедов Иван Иванович, доктор мед. наук, профессор, акад. РАН и РАМН, дир. ФГУ Эндокринологический научный центр.

Для контактов:

Белая Жанна Евгеньевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ.

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

Телефон: 8(499) 124-41-01; факс: 8(495) 500-00-92

e-mail: janne-be@mtu-net.ru jannabelaya@gmail.com

Ситкин Иван Иванович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения рентгенодиагностики и ангиографии ФГУ ЭНЦ.

Марова Евгения Ивановна, доктор мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ.

Пржиляковская Елена Георгиевна, аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ.

Ремизов Олег Валерьевич, доктор мед. наук, зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ.

Рожинская Людмила Яковлевна, доктор мед. наук, зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ.

Таблица 1

Приблизительная частота различных форм эндогенного гиперкортицизма

Причина эндогенного гиперкортицизма	Приблизительная частота среди других форм, %
Болезнь Иценко—Кушинга (аденома гипофиза)	70
АКТГ-эктопированный синдром	10
Эктопическая продукция кортиколиберина	< 1
Синдром Иценко—Кушинга (аденома надпочечника)	10
Карцинома надпочечника	8
Гиперплазия надпочечников:	
макронодулярная	< 1
микронодулярная	< 1

Таблица 2

Наиболее частые источники АКТГ-эктопии и их биологические маркеры

Источник АКТГ-эктопии	Биологический маркер
Нейроэндокринная/карциноидная опухоль	5-гидроксииндолуксусная кислота, хромогранин А, серотонин
Медуллярный рак щитовидной железы	Кальцитонин
Феохромоцитома	Катехоламины/метанефрины
Бронхогенная карцинома	Гиперкальциемия
Карцинома поджелудочной железы	Соматостатин

номой гипофиза, особенно макроаденомой, не подавляется большими дозами дексаметазона, а некоторые аденомы приобретают полную автономию и не отвечают на стимуляцию кортиколиберином [23]. Кроме того, секреция АКТГ некоторыми внегипофизарными образованиями подавляется глюкокортикоидами и стимулируется кортиколиберином [33].

Все пациенты с подозрением на АКТГ-зависимый гиперкортицизм направляются на магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию гипофиза. Однако традиционные методы МРТ обладают низкой чувствительностью, только у 50% пациентов выявляется аденома. Чувствительность метода повышается до 80% при использовании контрастного усиления [10, 17]. Вместе с тем выявление микроаденомы, особенно менее 5–6 мм в диаметре, не обязательно означает, что установлена причина заболевания. Согласно популяционным исследованиям, инсиденталомы гипофиза выявляются у 10–20% здоровых людей [4, 17]. По данным систематического анализа, частота инсиденталом гипофиза составляет 16,7% (14,4% по данным аутопсии и 22,5% при скрининговых МРТ) [8].

Следовательно, при дифференциально-диагностическом поиске нейроэндокринолог и нейрохирург оценивают вероятность: 1) БИК с микроаденомой, которая не визуализируется на МРТ; 2) инсиденталомы гипофиза в сочетании с АКТГ-эктопией.

Выбор тактики дифференциальной диагностики варьирует в различных клинических центрах мира. Так, считается, что совпадение результатов положительной большой дексаметазоновой пробы и ответа на периферическую стимуляцию кортиколиберином со специфичностью 98% свидетельствует о БИК. Однако 18–65% пациентов не имеют сходного результата и соответственно, требуются дополнительные исследования [19].

Наиболее чувствительным методом для дифференциальной диагностики между БИК и АКТГ-эктопией считается селективный забор крови из нижних каменных синусов (НКС) [20, 21]. Впервые одностороннюю катетеризацию каменного синуса в целях дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма провел D. Sorigan с коллегами в 1977 г. [3]. Дальнейшие исследования показали, что уровень АКТГ в венозном оттоке от гипофиза может быть асимметричным

как из-за локализации аденомы, так и из-за анатомических особенностей, поэтому для предотвращения ложноотрицательного результата необходима катетеризация обоих каменных синусов [6].

Методику двустороннего селективного забора крови из НКС внедрили E. Oldfield и J. Doppman в 1980-х годах [35, 36]. В начале 1990-х E. Oldfield с коллегами [37] предложили использовать стимуляцию кортиколиберином для повышения чувствительности и специфичности метода.

Оценка чувствительности и специфичности селективного забора крови из НКС проводилась во многих странах на этапе внедрения метода. Систематический анализ данных 21 исследования, включавший в общей сложности 569 пациентов, показал, что метод позволяет добиться 96% чувствительности (4% ложноотрицательных результатов) и 100% специфичности (отсутствие ложноположительных результатов) в дифференциальной диагностике между БИК и АКТГ-эктопией [33]. С распространением методики в мире анализ данных 726 пациентов с БИК и 112 человек с АКТГ-эктопией показал несколько меньшую точность метода; у 41 человека результат был ложноотрицательный и у 7 пациентов ложноположительный, т. е. чувствительность и специфичность метода составили 94% [33]. Работы последних лет в подавляющем большинстве демонстрируют чувствительность метода 90–100% и специфичность 98–100% [18, 28, 29, 41]. Наихудшие результаты использования метода были получены в исследовании B. Swearingen и коллег [39], которые, проанализировав результаты забора крови из НКС у 139 пациентов с БИК и 10 больных с АКТГ-эктопией, получили чувствительность метода 90% и специфичность 67%. У 9 пациентов в работе B. Swearingen результаты забора крови свидетельствовали в пользу АКТГ-эктопии, однако при нейрохирургическом вмешательстве была выявлена аденома гипофиза, не определяемая при МРТ. Таким образом, вероятно, что даже при отрицательном результате забора крови из НКС, невозможности выявить АКТГ-эктопию при определении маркеров и использовании визуализирующих методов может быть рекомендована ревизия области турецкого седла квалифицированным нейрохирургом. В этой же работе описаны два случая ложноположительного результата селективного забора крови из НКС, когда эктопированная опухоль секретировала кортиколиберин, и ошибка метода развилась вследствие вторичной гиперплазии кортикотрофов гипофиза.

Существует целый ряд других ограничений метода. Точность методики зависит в том числе от подавления нормальных кортикотрофов гипофиза при гиперкортицизме, поэтому установление диагноза АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма и дополнительное подтверждение высокого уровня кортизола в слюне или моче до проведения селективного забора крови из НКС являются важным и обязательным условием. Исследования, проведенные с участием здоровых добровольцев без гиперкортицизма и пациенток с псевдо-Кушингом, показали, что благодаря нормальной пульсирующей секреции АКТГ, градиент центр/периферия исходно и в ответ на стимуляцию кор-

тиколиберином соответствует таковому у больных БИК [44]. Также неоправданно проведение селективного забора крови из НКС у больных с надпочечниковым генезом гиперкортицизма. Даже при неопределяемом уровне АКТГ на периферии градиент центр/периферия, как правило, сохраняется и в некоторых случаях может увеличиваться в ответ на стимуляцию кортиколиберином [42].

Ложноотрицательный результат может быть следствием невозможности адекватной катетеризации НКС. Для уточнения адекватности катетеризации возможен одновременный забор крови для определения уровней других гормонов гипофиза. В частности, градиент пролактина центр/периферия, равный или близкий к 1, с высокой вероятностью свидетельствует о неадекватной катетеризации и соответственно отсутствие градиента АКТГ с большой вероятностью свидетельствует о ложноотрицательном результате [9]. Существуют другие причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов, в частности:

Ложноположительный результат

Отсутствие супрессии нормальных кортикотрофов (здоровые люди).

Циклический гиперкортицизм.

Применение препаратов, блокирующих синтез кортизола (кетоконазол, метирапон, митотан, аминоглютетамид).

Двусторонняя адреналэктомия.

Пациенты, получающие глюкокортикоиды.

Синдром псевдо-Кушинга.

Гиперкортицизм мягкого течения (невысокий уровень кортизола).

Эктопическая опухоль, секретирующая кортиколиберин.

Ложноотрицательные результаты

Особенности анатомического венозного оттока от гипофиза.

Неадекватная техника катетеризации (невозможность катетеризировать каждый синус или смещение катетера в течение процедуры).

Вместе с тем среди всех возможных методов дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма селективный забор крови из НКС считается наиболее точным. При ретроспективном анализе данных 40 пациентов с АКТГ-эктопией (наблюдение в среднем 5 лет) лишь у 1 пациента с мезотелиомой был получен результат, свидетельствующий в пользу БИК (ложноположительный базальный градиент 2,8 и после стимуляции 13,1). При первичном использовании методов компьютерной визуализации у данных больных выявили опухоль в 65% случаев. Сцинтиграфия с октреотидом и заборы крови от "всего тела" были крайне малоэффективны [21]. В другой работе описано 90 пациентов с установленной АКТГ-эктопией. Селективный забор крови из НКС был наиболее информативным методом дифференциальной диагностики, лишь 1 ложноположительный результат (66 из 67 больных не имели градиента исходно и в ответ на стимуляцию), в то время как

только 86% не ответили на стимуляцию кортиколиберином и 94% не ответили на супрессию 8 мг дексаметазона; при сканировании с октреотидом лишь у 21 из 43 больных удалось верно обнаружить опухоль и у 10 человек не было указаний на опухоль [20]. Однако инвазивность метода определяет показания для его проведения. Большинство исследователей склонны в рутинной клинической практике рекомендовать селективный забор крови из НКС только пациентам с сомнительными результатами неинвазивных проб, отсутствием аденомы или наличием образования в гипофизе меньше 6 мм [16, 22]. Вместе с тем, помимо дифференциальной диагностики различных форм АКТГ-зависимого гиперкортицизма, в некоторых случаях результаты забора крови из НКС могут дать информацию нейрохирургу о расположении аденомы у пациентов с БИК без визуализации на МРТ.

Использование селективного забора крови для уточнения локализации аденомы

При отсутствии аденомы на МРТ и подтверждении БИК по результатам селективного забора крови из НКС дополнительный интерес для хирурга представляет определение стороны поражения. Максимальный градиент между правым и левым синусом, равный или превышающий 1,4 до или после стимуляции кортиколиберином, свидетельствует о стороне поражения, а градиент меньше 1,4 указывает на срединное расположение опухоли с точностью 70% [37]. Однако возможности метода для определения стороны поражения продолжают обсуждаться и информативность латерализации, по разным данным, варьирует от 50 до 100% [33]. Основная причина ошибки — асимметричный венозный отток от гипофиза, который встречается в 40% случаев [26, 30]. Вместе с тем, если при ангиографическом исследовании выявлен симметричный венозный отток, точность методики значительно повышается. Ретроспективный анализ данных 86 пациентов с БИК показал, что правильная латерализация аденомы была получена у 57%, а в подгруппе больных с симметричным оттоком от гипофиза по данным ангиографии точность метода составила 86% в случае забора крови из НКС и лишь 50% при заборе крови из кавернозных синусов [26]. С другой стороны, в исследовании М. Fujimura и соавт. [12] у 15 пациентов при заборе крови из кавернозных синусов удалось установить локализацию гормонально-активной аденомы с точностью 73,3% без стимуляции кортиколиберином и 93,3% со стимуляцией. В исследовании, проведенном в Турции, у 26 пациентов без аденомы или с аденомой меньше 6 мм селективный забор крови из НКС позволил правильно определить сторону хирургического вмешательства, благодаря чему в 85% случаев была достигнута стойкая ремиссия [14].

Возможные осложнения селективного забора крови из НКС

Наиболее частое (3—4%) осложнение метода — гематома в месте пункции бедренной вены [32]. Кроме того, ряд неспецифических осложнений мо-

гут быть обусловлены введением йодсодержащего контраста (аллергическая реакция, нарушение функции почек), гепарина (кровотечение, тромбоцитопения). Необходимо учитывать лучевую нагрузку при флюороскопических исследованиях (в среднем 0,9 МзВ). Возможны инфекционные осложнения при нестерильности катетера. При прохождении катетера некоторые больные могут испытывать дискомфорт, головную боль, боль или шумы в ухе. Желательно предупреждать больного о возможности таких ощущений.

Описаны единичные случаи тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии [5, 34], повреждение ствола мозга (до 0,2%) [13, 16, 32], транзиторный парез VI пары черепных нервов [25], один случай субарахноидального кровоизлияния и обструктивной гидроцефалии [2], один случай инсульта в зоне мостомозжечкового соединения [38].

Имеются данные, что прекращение процедуры при развитии новой неврологической симптоматики в течение забора крови позволяет минимизировать или предотвратить неврологические осложнения [32].

Альтернативные методы забора крови

Помимо забора крови из НКС, разрабатывались методики забора крови из внутренних яремных вен и кавернозных синусов головного мозга.

Забор крови из внутренних яремных вен технически значительно проще, однако обладает меньшей точностью. В исследовании с участием 74 больных с БИК и 11 с АКТГ-эктопией в разные дни проводился забор крови из НКС и внутренних яремных вен. Оба метода показали одинаково высокую чувствительность — 100%. Однако специфичность отличалась (для забора крови из НКС — 94%, из внутренних яремных вен — 83%) и лишь при условии изменения стандартных градиентов (положительный результат при базальном градиенте $> 1,7$, а после стимуляции > 2) [19]. В результате похожего исследования с использованием стандартных градиентов (≥ 2 исходно и ≥ 3 на стимуляцию) чувствительность метода для забора крови из НКС составила 94%, из внутренних яремных вен — 81% [7].

По данным некоторых исследователей, точность метода может быть повышена при заборе крови из кавернозных синусов [15, 40]. Технически процедура похожа на селективный забор крови из НКС. Однако кончик катетера должен быть введен выше и его положение уточняется ручным введением небольшого количества контраста (венография кавернозного синуса), что чревато развитием пареза черепных нервов. Кроме того, не все исследования показывают диагностическое преимущество метода перед забором крови из НКС [26]. Вместе с тем при заборе крови из кавернозных синусов выше частота неврологических осложнений [26].

Кроме анализа различных техник забора, проводятся исследования эффективности альтернативных методов стимуляции АКТГ. В частности, введение десмопрессина (10 мкг внутривенно) вместо кортиколиберина [29] или конкурентное введение десмопрессина с кортиколиберином способно стимулировать выброс АКТГ кортикотропиномой [42].

Чувствительность и специфичность метода селективного забора крови из НКС при стимуляции десмопрессином оценивалась у 56 пациентов с подтвержденным АКТГ-зависимым гиперкортицизмом. Градиент центр/периферия, равный 2 и более, был обнаружен у 40 пациентов исходно и составлял 3 и более у 47 больных в ответ на стимуляцию десмопрессином. АКТГ-эктопия была выявлена у 5 человек (3 опухоли легких и 2 локализации в тимусе) из 9 пациентов без градиента АКТГ. Не было ни одного ложноположительного случая. Чувствительность метода, таким образом, составила 92,1%, а специфичность — 100%. Латерализация аденомы (градиент $\geq 1,4$) была получена у 80,8% больных исходно и у 97,8% — после стимуляции десмопрессином. Хирургическое подтверждение правильности этой оценки было получено в 78,7% случаев [29].

Таким образом, селективный забор крови из НКС с оценкой градиента АКТГ центр/периферия является наиболее точным из существующих на сегодняшний день методов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aniszewski J. P., Young M. F., Thompson G. B. et al. // *Wld J. Surg.* — 2001. — Vol. 25. — P. 934–940.
2. Bonelli F. S., Huston J., Young W., Carpenter P. C. // *Am. J. Neuroradiol.* — 1999. — Vol. 20. — P. 206–207.
3. Corrigan D. F., Schaaf M., Whaley R. A. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1977. — Vol. 296. — P. 861–862.
4. Coulon G., Fellman D., Arbez-Gindre F., Pageaut G. // *Sem. Hép.* — 1983. — Vol. 59. — P. 2747–2750.
5. Diez J., Iglesias P. // *Radiology.* — 1992. — Vol. 185. — P. 143–147.
6. Doppman J., Oldfield E., Krudy A. et al. // *Radiology.* — 1984. — Vol. 150. — P. 99–103.
7. Erickson D., Huston J., Young W. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 60. — P. 413–419.
8. Ezzat S., Asa S. L., Couldwell W. T. et al. // *Cancer.* — 2004. — Vol. 101. — P. 613–619.
9. Findling J. W., Kehoe M. E., Raff H. // *J. Clin. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 89. — P. 6005–6009.
10. Findling J. W., Raff H. // *J. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 2005. — Vol. 38. — P. 385–402.
11. Findling J. W., Raff H. // *J. Clin. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 91. — P. 3746–3753.
12. Fujimura M., Ikeda H., Takahashi A. et al. // *Neurol. Res.* — 2005. — Vol. 27. — P. 11–15.
13. Gandhi C. D., Meyer S. A., Patel A. B. et al. // *Am. J. Neuroradiol.* — 2008. — Vol. 29. — P. 760–765.
14. Gazioglu N., Ulu M. O., Ozlen F. et al. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2008. — Vol. 110. — P. 333–338.
15. Graham K. E., Samuels M. H., Nesbit G. M. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 84. — P. 1602–1610.
16. Gross B. A., Mindea S. A., Pick A. J. et al. // *J. Neurosurg. Focus.* — 2007. — Vol. 23. — P. E1–E7.
17. Hall W. A., Luciano M. G., Doppman J. L. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 120. — P. 817–820.
18. Hernandez I., Espinosa-de-los-Monteros A. L., Mendoza V. et al. // *Arch. Med. Res.* — 2006. — Vol. 37. — P. 976–980.
19. Ilias I., Chang R., Pacak K. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 89. — P. 3795–3800.
20. Ilias I., Torpy D. J., Pacak K. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 90. — P. 4955–4962.
21. Isidori A. M., Kaltsas G. A., Pozza C. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 91. — P. 371–377.
22. Jehle S., Walsh J. E., Freda P. U., Post K. D. // *J. Clin. Endocrinol.* — 2008.
23. Katznelson L., Bogan J., Trob J. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 83. — P. 1619–1623.
24. Lad S. P., Path C. G., Laws E. R., Katznelson L. // *J. Neurosurg. Focus.* — 2007. — Vol. 23. — P. 1–6.

25. Lefournier V., Gatta B., Martinie M. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 84. — P. 3401–3402.
26. Lefournier V., Monique M., Vasdev A. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2003. — Vol. 88. — P. 196–203.
27. Liddle G. W., Island D. P., Ney R. L. et al. // Arch. Intern. Med. — 1963. — Vol. 111. — P. 471–475.
28. Lin L. Y., Teng M. M., Huang C. I. et al. // J. Chin. Med. Assoc. — 2007. — Vol. 70. — P. 4–10.
29. Machado M. C., deSa S. V., Domenice S. et al. // Clin. Endocrinol. — 2007. — Vol. 66. — P. 136–142.
30. Mamelak A., Dowd C., Tyrrell J. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 81. — P. 475–481.
31. Miller D., Doppman J. // Radiology. — 1991. — Vol. 178. — P. 37–47.
32. Miller D., Doppman J., Peterman S. et al. // Radiology. — 1992. — Vol. 185. — P. 143–147.
33. Newell-Price J., Trainer P., Besser M., Grossman A. // J. Endocrine Rev. — 1998. — Vol. 19. — P. 647–672.
34. Obuobie K., Davies J., Ogunko A., Scanlon M. // J. Endocrinol. Invest. — 2000. — Vol. 23. — P. 542–544.
35. Oldfield E. H., Girton M. E., Doppman J. L. // J. Clin. Endocrinol. — 1985. — Vol. 61. — P. 644–647.
36. Oldfield E. H., Chrousos G. P., Schulte H. M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 312. — P. 100–103.
37. Oldfield E., Doppman J., Nieman L. et al. // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 325. — P. 897–905.
38. Sturrock N., Jeffcoate W. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1997. — Vol. 62. — P. 527–528.
39. Swearingen B., Katznelson L., Miller K. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 89. — P. 3752–3763.
40. Teramoto A., Yoshida Y., Sanno N. // J. Neurosurg. — 1998. — Vol. 89. — P. 890–893.
41. Tsagarakis S., Vassiliadi D., Kaskarelis I. S. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2007. — Vol. 92. — P. 2080–2086.
42. Utz A., Biller B. M. K. // Arq. Bras. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 51. — P. 1329–1338.
43. Wajchenberg B. L., Mendonca B. B., Liberman B. et al. // Endocrine Rev. — 1994. — Vol. 15. — P. 752–787.
44. Yanovski J., Cutler G. J., Doppman J. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 77. — P. 503–509.

Поступила 09.02.09

© В ШВАРЦ, 2009

УДК 616.13-004.6-092

В. Шварц

ВОСПАЛЕНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Часть 3. Патогенетическая роль в развитии атеросклероза

Бад Колберг, Германия

Ожирение является фактором развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве ключевого патогенетического механизма рассматривается воспаление жировой ткани, протекающее с хроническим слабовыраженным системным воспалением, изменением секреции адипокинов и цитокинов, инсулинрезистентностью. В обзоре описаны роль гипoadипонектинемии, повышения секреции лептина, резистина, ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, интерферона-гамма, активации ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе атеросклероза. Характерная для воспаления жировой ткани инсулинрезистентность способствует атеросклерозу путем развития дислипидемии, гипергликемии и артериальной гипертензии. Подчеркнуто значение воспаления периваскулярной жировой ткани и паракринного действия секретирующихся ею цитокинов и хемокинов в развитии атеросклероза.

Ключевые слова: жировая ткань, воспаление, атеросклероз, ожирение, инсулинрезистентность, адипокины.

W. Shwarz

INFLAMMATION OF ADIPOSE TISSUE. PART 3. PATHOGENETIC ROLE IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS

Bad Colberg, Germany

Obesity is a factor contributing to the development of atherosclerosis and cardiovascular diseases. A key pathogenetic mechanism of obesity-associated atherosclerosis is inflammation of the adipose tissue concomitant with mild systemic inflammation, altered secretion of adipokines and cytokines, and insulin resistance. This review is focused on the role of hypoadiponectinemia, enhanced secretion of leptin, resistin, TNF- α , IL-1, IL-6, interferon- γ , and activation of renin-angiotensin system in pathogenesis of atherosclerosis. The stimulatory action of insulin resistance accompanying inflammation of the adipose tissue on evolution of atherosclerosis is mediated through the development of dyslipidemia, hyperglycemia, and arterial hypertension. Other important factors involved in pathogenetic mechanisms of atherosclerosis are inflammation of perivascular fatty tissue and paracrine activity of cytokines and chemokines it releases.

Key words: adipose tissue, inflammation, atherosclerosis, obesity, insulin resistance, adipokines

Число людей с ожирением в последние десятилетия стремительно возрастает. Сегодня во всем мире более 300 млн человек страдают ожирением

(индекс массы тела (ИМТ) больше 30 кг/м²), еще 800 млн имеют избыточную массу тела (ИМТ 25–30 кг/м²) [24]. Ожирение — известный и независимый фактор риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС). При этом решающим фактором является характер распределения жировой ткани. Висцеральное ожирение сопровождается особенно высоким риском ССЗ. В исследовании Honolulu Heart Study, в котором более 12 лет наблюдали 8000 мужчин, еще почти 20 лет назад было показано, что при избыточном отложении висцерального жира, даже при нормаль-

Сведения об авторах

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

Для контактов:

Адрес: Schwarz, Viktor Parkallee 1, Rehabilitationsklinik Bad Colberg D-98663 Bad Colberg
Телефон: ++49-036871 232023
e-mail: schwarzmedizin@web.de

ном ИМТ, риск ИБС существенно повышен [13]. Эти данные подтверждены при измерении окружности талии, отражающей выраженность висцерального ожирения. Аналогичные результаты демонстрирует исследование Interheart, проведенное в 52 странах, в ходе которого выявлено, что абдоминальное ожирение является независимым фактором риска инфаркта миокарда, сопоставимым по значимости с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [65].

В последние годы установлено, что ожирение, в первую очередь висцеральное, сопровождается воспалением жировой ткани (ВЖТ), характеризующимся повышением образования и секреции цитокинов и хемокинов, изменением экспрессии адипокинов. Эти сдвиги способствуют атерогенезу, а также развитию инсулинрезистентности (ИР), которая в свою очередь имеет патогенетическое значение при атеросклерозе и тесно ассоциирована с кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью. Локальные воспалительные процессы в жировой ткани сопровождаются хроническим слабовыраженным системным воспалением. Ведущим проявлением этого системного воспаления является повышение уровня маркеров воспаления, в первую очередь С-реактивного белка (СРБ). СРБ является независимым предиктором ССЗ [48]. Лечебные мероприятия, снижающие уровень СРБ, уменьшают риск ССЗ [46].

Морфологические и функциональные проявления ВЖТ описаны в первой части этого обзора [1]. В данном разделе мы представляем результаты научных исследований последнего 10-летия, раскрывающие роль и механизм влияния ВЖТ на развитие атеросклероза.

Жировая ткань метаболически весьма активна и относится к числу высокоvascularизированных тканей, способных регулировать сосудистый тонус [59]. Жировая ткань также является эндокринным органом, секретирующим более 30 гормоноподобных субстанций, регулирующих обменные и иммунные процессы. Причем метаболическая и секреторная активность висцерального жира выше, чем подкожного, что соответствует представлению о его большей значимости в развитии атеросклероза. Примечательно, что периваскулярный жир по своим характеристикам схож с висцеральным. Пространственная близость периваскулярного жира к эндотелию сосудов делает его в свете анализируемой проблемы чрезвычайно интересным.

Патогенетические механизмы развития атеросклероза при ВЖТ

Согласно современным представлениям, в патогенезе атеросклероза решающую роль играет воспаление сосудистой стенки. Начальным этапом атерогенеза является эндотелиальная дисфункция, ведущая к повышению проницаемости сосудистой стенки, адгезии лимфоцитов, накоплению липидов и образованию пенистых клеток, пролиферации гладкомышечных клеток, тромбообразованию [54]. В итоге развиваются функциональные и морфологические изменения, соответствующие различным стадиям атеросклероза. ВЖТ реализует свое атеро-

генное действие различными путями. Как хронический слабовыраженный процесс ВЖТ дает эффекты не только локально, но и на системном уровне, включая стенку артериальных сосудов. Повидимому, в этом процессе участвуют иммунные реакции, а также цитокины. Такие адипокины, как адипонектин, лептин, резистин, ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), компоненты ренин-ангиотензиновой системы, также участвуют в воспалительной реакции. Однако их патогенетическая роль заключается не столько в активации воспалительного процесса в стенке сосудов, сколько в развитии атерогенных сдвигов метаболизма. Связанное с метаболическими сдвигами развитие ИР, несомненно, играет важную, если не определяющую, роль в патогенезе атеросклероза. Наконец, характерные для ожирения изменения липидного обмена вызывают хорошо известные атерогенные сдвиги в стенке артериальных сосудов.

А. Иммунная система. Макрофаги

В первой части обзора мы описали изменения иммунных клеток при ВЖТ, их активацию и проникновение в жировую ткань [1]. Инициальным фактором этой реакции являются образование и секреция адипоцитами хемокинов. Среди последних наибольшее значение имеет MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) и его рецептор CCR2 (chemokine receptor 2). Хемокины способствуют адгезии моноцитов и их проникновению через эндотелий сосудов в экстравазат жировой ткани с последующим преформированием в макрофаги. Аналогичным образом регулируется и осуществляется рекрутирование лейкоцитов. Миграция лейкоцитов контролируется их взаимодействием с эндотелиальными клетками и протекает в ряде последовательных шагов: связывание с адгезивными молекулами, перекатывание (роллинг), активация, прикрепление лейкоцитов к стенке сосуда, экстравазация. Решающими в этом процессе являются адгезивные молекулы, которые экспрессируются на поверхности как лейкоцитов, так и эндотелиальных клеток [18]. Нестимулированные лейкоциты без этих адгезивных молекул не реагируют с сосудистой стенкой. Протеины семейства селектинов (Р-селектин и Е-селектин) обеспечивают первичную активацию лейкоцитов [18], перекатывание (роллинг) лейкоцитов к эндотелию и их связывание с ICAM (intercellular adhesion molecule) и VCAM (vascular cell adhesion molecule), локализованными на поверхности эндотелиальных клеток. Затем с участием PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1) лейкоциты проникают в артериальную стенку и превращаются в макрофаги. Роль макрофагов в прогрессировании атеросклероза довольно хорошо продемонстрирована в многочисленных исследованиях. Наиболее существенной является их способность секретировать цитокины и хемокины и тем самым поддерживать воспалительный процесс в стенке сосуда. Активированные макрофаги способны к синтезу реактивных форм кислорода. Как полагают, именно эти факторы усугубляют эндотелиальную дисфункцию, способствуют миграции и пролиферации гладко-

мышечных клеток, и в итоге приводят к формированию атеросклеротической бляшки.

Воспалительной реакции в сосудистой стенке и ее инфильтрации способствуют наряду с макрофагами также клетки жировой ткани — адипоциты. Пока не удалось ни *in vivo*, ни *in vitro* разграничить эффекты макрофагов и эффекты клеток жировой ткани. Патогенетическая роль последних в развитии атеросклероза подразумевается, однако убедительных доказательств мы пока не имеем. Особенно подчеркивается значение макрофагов периваскулярного жира. При воспалительной реакции в висцеральном жире число макрофагов резко возрастает и может составлять до 40% всех клеток [62]. Культура макрофагов, полученных из жировой ткани при ожирении, содержит в повышенных концентрациях такие цитокины, как фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Эти же цитокины продуцируются адипоцитами. Разграничить источники цитокинов в жировой ткани практически невозможно. В последнее время все большее распространение находит представление о том, что провоспалительные цитокины при ожирении продуцируются не столько адипоцитами, сколько макрофагами жировой ткани. Цитокины выделяются в кровь и действуют системно. Однако их концентрация в интерстиции жировой ткани в 100 раз выше, чем в плазме крови. Несомненное паракринное действие этих цитокинов может обсуждаться в качестве фактора патогенеза атеросклероза.

Б. Адипокины, цитокины

Изменения секреции адипокинов и цитокинов при ожирении играют патогенетическую роль в развитии атеросклероза, ИР, метаболического синдрома, СД2, а также ВЖТ. С другой стороны, именно ВЖТ придется ведущее значение при нарушении образования и секреции адипокинов и цитокинов. ВЖТ при ожирении сопровождается повышением секреции лептина, резистина, адипсина, ИАП-1, апелина, оментина, васпина, ретинолсвязывающего протеина-4, компонентов ренин-ангиотензиновой системы, провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-1), хемокинов (MCP-1, RANTES). Секреция таких адипокинов, как висфатин, адипонектин, при ВЖТ, наоборот, снижена. Степень сдвига уровня этих субстанций коррелирует с ожирением, причем в большей степени с увеличением массы висцерального жира.

Адипонектин играет протективную роль как в отношении сосудистой стенки, так и ИР. При низком уровне адипонектина частота различных ССЗ возрастает. Его секреция снижена у больных с манифестной формой ИБС независимо от возраста, массы тела и других факторов риска [41] и резко уменьшается при остром инфаркте миокарда [36]. Высокий уровень адипонектина ассоциируется с низким риском развития инфаркта миокарда у мужчин и уменьшением риска ИБС у лиц с диабетом [51]. Гипоадипонектинемия сопровождается атерогенным профилем липидов, выражающимся гипертриглицеридемией [30, 60], повышенным уровнем ЛПНП [30] и низким содержанием ЛПВП

[30, 60]. Также выявлена достоверная зависимость между секрецией адипонектина и артериальным давлением, дисфункцией эндотелия, утолщением стенки сосудов.

Антиатерогенное действие адипонектина наглядно демонстрируется на мышах. Его введение животным с индуцированным дефектом этого адипокина тормозило атерогенез [48]. При отсутствии апополипротеина-Е, закономерно сопровождающемся атеросклерозом, введение рекомбинантного адипонектина предотвращало развитие атеросклеротических бляшек. При экспериментальной травме сосудов у мышей без адипонектина наблюдается достоверное утолщение интимы и чрезмерная пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки [37]. Это согласуется с данными об ингибирующем влиянии адипонектина на пролиферацию гладкомышечных клеток. Кроме того, он модифицирует отдельные функции моноцитов/макрофагов: тормозит рост клеток — предшественников миеломоноцитов, фагоцитоз, продукцию ФНО α макрофагами, а также угнетает превращение макрофагов в пенистые клетки — важнейший этап атерогенеза. Адипонектин угнетает адгезию моноцитов к эндотелию, стимулированную ФНО α .

Адипонектин стимулирует в культуре эндотелиальных клеток синтез оксида азота, что может объяснять его положительное влияние при эндотелиальной дисфункции [6]. Этим же механизмом объясняется антиапоптозный эффект адипонектина в отношении эндотелиальных клеток [34]. Он также способствует новообразованию сосудов [45].

Адипонектин ингибирует апоптоз миоцитов и фибробластов сердца при экспериментальном ишемическом стрессе [52]. У мышей с индуцированным дефектом адипонектина ишемия сердца, вызываемая пережиманием сосудов, ведет к более обширному инфаркту, чем у животных контрольной групп [52]. Величина инфаркта коррелировала со степенью усиления апоптоза кардиальных клеток и уровнем экспрессии ФНО α . Введение рекомбинантного адипонектина за 30 мин до пережатия сосудов, во время пережатия и спустя 15 мин достоверно уменьшало размеры инфаркта [52]. Эти результаты обосновывают перспективность применения адипонектина в острый период инфаркта миокарда, особенно в свете того, что последний у людей сопровождается падением секреции данного адипокина [36].

Лептин, как и адипонектин, секретируется лишь адипоцитами. Установлено, что у мышей с дефицитом лептина под влиянием жировой диеты атеросклероз не развивается, в то время как его экзогенное введение усиливает пролиферацию интимы артерий [50]. Лептин способствует оксидативному стрессу, экспрессии адгезивных молекул, стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Он также активирует такие воспалительные клетки, как макрофаги, нейтрофильные гранулоциты и Т-лимфоциты, стимулируя в них секрецию цитокинов [17]. У мышей показано усиление тромбообразования под действием лептина, а на тромбоцитах обнаружены рецепторы лептина. Соответственно лептин оказывает протромбогенный эффект. Наряду с этим из-

вестны антифибринолитические свойства лептина [9]. Этот адипокин может также повышать артериальное давление и способствовать развитию ИР. Перечисленные свойства объясняют проатерогенное действие лептина.

Резистин секретируется макрофагами и коррелирует с маркерами воспалительного процесса. Его уровень в крови повышен у лиц с атеросклерозом и ассоциируется со степенью сужения коронарных артерий. В группе из 879 больных резистин проявил себя как предикатор атерогенеза [47]. Однако другие исследователи у 525 больных не нашли корреляции между уровнем резистина и выраженностью атеросклероза [38]. *In vitro* показано провоспалительное действие этого адипокина. Резистин повышает в эндотелиальных клетках секрецию адгезивных молекул, а также ИАП-1 и вазоконстриктора эндотелина-1. Под действием резистина стимулируется миграция гладкомышечных клеток. Гистохимическим методом показано, что резистин в атеросклеротических бляшках соседствует с макрофагами [28].

Обработка макрофагов резистином приводила к накоплению в них липидов, а также к повышению секреции провоспалительных цитокинов [64].

ИАП-1 тормозит фибринолиз и тем самым способствует образованию тромбов. Это имеет решающее значение для тромбообразования при нарушении целостности атеросклеротических бляшек. У мышей с дефицитом ИАП-1 удлиняется интервал между моментом нарушения целостности бляшек и образованием тромба [14]. Однако при остром инфаркте миокарда не выявлено изменений уровня ИАП-1 в крови.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС). При ВЖТ адипоциты продуцируют в повышенных количествах ренин, ангиотензиноген, ангиотензин-1 (АТ-1) и ангиотензин-2 (АТ-2), рецепторы к ангиотензиногенам, ангиотензинпревращающий фермент. Наряду с известной ролью РАС в развитии артериальной гипертензии также установлено ее значение в атерогенезе. АТ-2, стимулируя экспрессию MCP-1 и других адгезивных молекул, усиливает образование пенистых клеток в стенке сосудов из макрофагов [58]. Введение АТ-2 животным приводило к накоплению макрофагов в стенке артерий. Наконец АТ-2 усиливает метаболизм оксида азота и образование реактивных форм кислорода, что ведет к повреждению сосудов.

ФНО α стимулирует экспрессию адгезивных молекул эндотелия, повышает их эндотелиальными и гладкомышечными клетками, способствуя пролиферации воспалительных клеток в сосудистую стенку. Уменьшает образование оксида азота, что угнетает дилатацию сосудов и способствует дисфункции эндотелия [26]. Кроме того, ФНО α повышает уровень СЖК, что благоприятствует как ИР, так и формированию атерогенного липидного профиля. Лечение инфликсимабом (антитела к ФНО α) больных ревматоидным артритом уменьшало эндотелиальную дисфункцию и показатели воспаления [4].

ИЛ-6 также участвует в патогенезе атеросклероза. По-видимому, ведущее значение в механизме его патогенетического действия принадлежит раз-

витию ИР за счет прерывания внутриклеточного сигнального пути инсулина. Кроме того, он стимулирует продукцию триглицеридов. При исследовании 306 больных СД2 старше 40 лет выявлено, что, несмотря на повышенный уровень показателей системного воспаления, выраженность атеросклероза коронарных артерий (определявшегося электронно-компьютерной томографией) коррелирует с уровнем ИЛ-6 в плазме крови, но не с уровнем СРБ [49]. У больных гипертензией установлена тесная корреляционная связь функционального состояния эндотелия и содержания ФНО α и ИЛ-6 в крови. Сделан вывод, что эти цитокины играют важную роль в развитии атеросклероза при системном воспалении.

ИЛ-1. Этот провоспалительный цитокин изучен сравнительно мало. При моделировании атеросклероза у животных находили повышение уровня ИЛ-1 и уменьшение экспрессии рецептора этого цитокина ИЛ-1Ra [43]. Противоположные результаты получены при исследовании у людей: выявлена обратная корреляция между толщиной интимы сонной артерии и содержанием ИЛ-1 в крови [32]. Сообщалось об отрицательной корреляции между продукцией ИЛ-1 и секрецией растворимой фракции эндотелиальных адгезивных молекул. Выраженность коронаросклероза, определявшегося при коронароангиографии, прямо коррелировала с секрецией антагониста рецептора ИЛ-1 [22]. Противоречивость данных пока не позволяет однозначно определить роль ИЛ-1 в патогенезе атеросклероза.

Интерферон-гамма (ИФН- γ) секретируется Т-клетками, макрофагами, гладкомышечными клетками сосудов и играет важную роль в патогенезе атеросклероза [56]. У мышей без этого цитокина замедляется развитие атеросклероза, а введение ИФН- γ его ускоряет. ИФН- γ стимулирует в макрофагах секрецию ФНО α и ИЛ-6 и действует синергично с ними, активизируя продукцию металлопротеиназ, реактивных форм кислорода, факторов роста. Кроме того, ИФН- γ препятствует обратному транспорту холестерина из стенки сосудов, способствует атерогенной модификации липидов, активизирует гликофинголипиды и ганглиозиды, присутствующие в атеросклеротической бляшке. Таким образом, ИФН- γ наряду с ФНО α и ИЛ-6 является не только компонентом иммунной системы, но и играет важную роль в развитии атеросклероза при воспалительном процессе.

В. Инсулинрезистентность

Механизм атерогенеза при ИР связывается с развитием дислипидемии, гипергликемии и гипертензии. Для ИР характерно повышение уровня триглицеридов и снижение содержания ЛПВП в крови. Задолго до развития нарушения обмена глюкозы при ИР повышается уровень СЖК, обусловленный уменьшением угнетения липолиза инсулином [61], а также нарушением накопления жирных кислот в адипоцитах. Увеличение поступления липидов из различных источников (СЖК из жировой ткани; эндоцитоз липопротеинов, богатых триглицеридами; новообразование липидов при липогенезе) ведет к стабилизации аполипопро-

теина В (апоВ), наиболее существенного липопротеина в составе ЛПОНП. При ИР также уменьшена активность липопротеинлипазы, основного медиатора клиренса ЛПОНП. Совокупность чрезмерного поступления жирных кислот и ограниченной деградации апоВ объясняет типичную для ИР гипертриглицеридемию.

Повышение уровня ЛПОНП, богатых триглицеридами, сочетается при ИР с нарушениями метаболизма ЛПВП [20]. За счет активации белка, трансформирующего эстерифицированный холестерол, последний в ЛПВП замещается триглицеридами из ЛПОНП. В результате образуется ЛПОНП, обогащенный холестерином, и ЛПВП, обогащенный триглицеридами. Последний разрушается печеночной липазой, активированной при ИР. В результате уровень ЛПВП при ИР снижается.

Имеется много доказательств значения повышенного уровня триглицеридов и уменьшение содержания ЛПВП в патогенезе атеросклероза [55]. Усиление атеросклероза при ИР объясняется внедрением атерогенных ЛПОНП в стенку сосудов и нарушением обратного транспорта холестерина из стенки сосудов при недостатке ЛПВП.

Многие лица с ИР имеют повышенный уровень глюкозы, не достигающий показателей, характерных для диабета, однако достаточный для развития атеросклероза. Эпидемиологические наблюдения показали, что имеется прямая корреляция между ССЗ и гликемией, начиная с уровня HbA_{1c} 5% [33].

Значение гипертонии для атерогенеза общеизвестно, хотя при ИР в сравнении с дислипидемией и гипергликемией оно не столь велико. В процентном отношении лиц с гипертонией при ИР меньше, чем лиц с дислипидемией. По-видимому, гипертония при ИР развивается вследствие нейроэндокринных нарушений. Инфузия жирных кислот в портальную вену ведет к активации симпатической нервной системы и повышает артериальное давление у грызунов. Ожирение сопровождается активацией симпатической нервной системы, что может повышать резорбцию натрия [2], обуславливая гипертонию. Кроме того, характерные для ИР гипoadипонектинемия и гиперлептинемия также способствуют повышению артериального давления [2].

Г. Периваскулярная жировая ткань (ПЖТ)

Артерии окружены жировой тканью, которая длительное время рассматривалась как фактор механический, защищающий и поддерживающий сосуд в его ложе. В последнее время показано, что ПЖТ по своим свойствам близка к висцеральному жиру и играет активную метаболическую и эндокринную роль [23]. В ПЖТ обнаружены в довольно большом количестве окончания нервных волокон симпатической нервной системы. Последнее послужило основанием говорить об оси мозг—сосуды, в которой ПЖТ играет центральную роль [23]. Убедительно продемонстрировано, что ПЖТ секретирует вазодилататорные субстанции и уменьшает вазоконстрикторные эффекты таких субстанций, как фенилэфрин, серотонин, ангиотензин II.

Сосудорасширяющее действие ПЖТ осуществляется также путем стимуляции высвобождения оксида азота эндотелиальными клетками и последующей активации кальциевых каналов. Кроме того, в ПЖТ независимым от эндотелия путем образуется пероксид водорода, который способствует последующей релаксации гладкомышечных клеток. У мышей с ожирением вазодилататорные эффекты ПЖТ были ослаблены и улучшались под влиянием аторвастатина [19]. ПЖТ секретирует ИЛ-6, ФНО α , проатерогенные хемокины и пептиды, стимулирующие ангиогенез [57]. Эти факторы, действуя паракринным путем, нарушают функцию и структуру сосудистой стенки, включая стимуляцию хронического воспаления, дисрегуляцию сосудистого тонуса, пролиферацию гладкомышечных клеток, активацию неоангиогенеза. Таким образом, воспалительный процесс в ПЖТ может играть важную, если не ключевую, роль в развитии атеросклероза и его осложнений при ожирении.

Заключение

До сих пор не совсем ясно, почему при ожирении и связанных с ним МС и СД2 развивается атеросклероз. Из представленного обзора следует, что одним из механизмов может быть ВЖТ. С нашей точки зрения, ВЖТ является первоначальным звеном в цепи изменений, ведущих при ожирении к атеросклерозу. Анализ результатов клинических и экспериментальных исследований позволяет заключить, что атерогенное действие ВЖТ реализуется за счет трех механизмов: 1) путем распространения воспалительной реакции на интиму сосудов (по-видимому, ведущее значение при этом принадлежит воспалению ПЖТ); 2) путем изменения секреции адипокинов, обуславливающим эндотелиальную дисфункцию, гипертензию, протромботический эффект, проатерогенный липидный профиль; 3) путем развития ИР. По-видимому, патогенетическое значение ВЖТ заключается в первую очередь в развитии эндотелиальной дисфункции, инициирующей атерогенез. Несомненно, что и на последующих этапах атеросклероза, вплоть до развития атеросклеротической бляшки и нарушения ее целостности, изменения секреции адипокинов и цитокинов при ВЖТ играют определенную роль: способствуют накоплению липидов в интиме сосудов, образованию пенистых клеток, миграции и увеличению количества гладкомышечных клеток, тромбообразованию.

Исходя из гипотезы о ВЖТ как начальном факторе атеросклероза, профилактические и лечебные мероприятия должны предусматривать воздействие на него. Пока нет специальных методов лечения ВЖТ. Однако поиск таковых с целью последующего применения при атеросклерозе, несомненно, перспективен и будет способствовать решению этой актуальной и современной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шварц В. // Пробл. эндокринол. — 2009. — № 4. — С. 44—49.
2. Bernal-Mizrachi C. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2002. — Vol. 22. — P. 961—968.

3. Bodles A. M., Varma V., Yao-Borengasser A. et al. // *J. Lipid Res.* — 2006. — M600235—MJLR200.
4. Bosello S., Santoliquido A., Zoli A. et al. // *Clin. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 27. — P. 833—839.
5. Bullkao C., Ribeiro-Filho F. F., Sanudo A. et al. // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2007. — Vol. 7. — P. 219—224.
6. Chen H., Montagnani M., Funahashi T. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 45021—45026.
7. Croci T., Zarini E. // *Br. J. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 150. — P. 559—566.
8. Dagenais G. R., Yi Q., Mann J. F. et al. // *Am. Heart J.* — 2005. — Vol. 149. — P. 54—60.
9. Dandona P., Ajada A., Chaudhuri A. et al. // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P. 1448—1454.
10. De J. J., Kooy A., Lehert P. et al. // *J. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 257. — P. 100—109.
11. De Mello V. D., Kolehmainen M., Schwab U. et al. // *Metabolism.* — 2008. — Vol. 57, N 2. — P. 192—199.
12. Dessein P. H., Joffe B. I., Singh S. // *Arthr. Res. Ther.* — 2005. — Vol. 7. — P. R634—R643.
13. Donahue R. P., Abbott R. D., Bloom E. et al. // *Lancet.* — 1987. — Vol. 1. — P. 821—824.
14. Eitzman D. T., Westrick R. J., Xu Z. et al. // *Blood.* — 2000. — Vol. 96. — P. 4212—4215.
15. Ersoy C., Kitiyici S., Budak F. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 3. — P. 256—265.
16. Fain J. M., Madan A. K., Hiler M. L. et al. // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145. — P. 2273—2282.
17. Fantuzzi G., Mazzone T. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 996—1003.
18. Galassi A., Reynolds K., He J. // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119. — P. 812—819.
19. Gao Y. J. // *Curr. Pharm. Des.* — 2007. — Vol. 13. — P. 2185—2192.
20. Ginsberg H. N. // *J. Clin. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 91. — P. 383—392.
21. Gomez-Garcia A., Martinez T. G., Ortega-Pierres L. E. et al. // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2007. — Vol. 60. — P. 1242—1249.
22. Gotsman I., Stabholz A., Planer D. et al. // *IMAJ.* — 2008. — Vol. 10. — P. 494—498.
23. Guzik T. J., Marvar P. J., Czesnikiewicz-Guzik M., Korbut R. // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 58. — P. 591—610.
24. Haslam D. W., James W. P. // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 1197—1209.
25. Hannori Y., Suzuki K., Hattori S. et al. // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 47. — P. 1183—1188.
26. Hess K., Marx N. // *Diabet., Stoffw. Herz.* — 2007. — Bd 16. — S. 433—440.
27. Johnson J. A., Simpson S. H., Toth E. L. et al. // *Diabet. Med.* — 2005. — Vol. 22. — P. 497—502.
28. Jung H. S., Park K. H., Cho Y. M. et al. // *Cardiovasc. Res.* — 2006. — Vol. 69. — P. 76—85.
29. Kastelein J. P., Akdim F., Stroes E. S. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, N 14. — P. 1431—1443.
30. Kazumi T., Kawaguchi A., Hirano T. et al. // *Metabolism.* — 2004. — Vol. 53. — P. 589—593.
31. Kempf K., Hector J., Strate T. et al. // *Horm. Metab. Res.* — 2007. — Vol. 39. — P. 596—600.
32. Kerekes G., Szekanecz Z., Der H. et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2007. — Vol. 1108. — P. 349—358.
33. Khaw K. T. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 141. — P. 413—420.
34. Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S. et al. // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 94. — P. e27—e31.
35. Kojima S., Funahashi T., Sakamoto T. et al. // *Heart.* — 2003. — Vol. 89. — P. 667.
36. Kojima S., Funahashi T., Maeuyoshi H. et al. // *Thromb. Res.* — 2005. — Vol. 115. — P. 483—490.
37. Kubota N., Terauchi Y., Yamauchi T. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 25863—25866.
38. Kunnari A., Ukkola O., Paivansalo M. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 91. — P. 2755—2760.
39. Mahrouf M., Ouslimani N., Peynet J. et al. // *Biochem. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 72. — P. 176—183.
40. Meisner F. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 845—850.
41. Nakamura Y., Shimada K., Fukuda D. et al. // *Heart.* — 2004. — Vol. 90. — P. 528—533.
42. Ohsuzu F. // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2004. — Vol. 11. — P. 313—321.
43. Okamoto M., Ohara-Imaizumi M., Kubota N. et al. // *Diabetologia.* — 2008. — Vol. 51. — P. 516—519.
44. Orio F., Manguso F., Di Biase S. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 157. — P. 69—73.
45. Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 1304—1309.
46. Paletti R., Bolego C., Poli A., Cignarella A. // *Vasc. Hlth Risk Manag.* — 2006. — Vol. 2, N 2. — P. 145—152.
47. Reilly M. P., Lehrke M., Wolfe M. L. et al. // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P. 932—939.
48. Ridker P. M. // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 363—369.
49. Saremi A., Anderson R. J., Luo P. et al. // *Atherosclerosis.* — Sep. 2008 (интернет-публикация).
50. Schafer K., Halle M., Goeschen C. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 112—117.
51. Schulze M. B., Shai I., Rimm E. B. et al. // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — P. 534—539.
52. Shibata R., Sato K., Pimentel D. R. et al. // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P. 1096—1103.
53. Silswal N., Singh A. K., Aruna B. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — Vol. 334. — P. 1092—1101.
54. Stirban A., Negrean M. // *Diabet. Stoffw. Herz.* — 2006. — Bd 15. — S. 41—52.
55. Szapary P. O., Rader D. J. // *Am. Heart J.* — 2004. — Vol. 148. — P. 211—221.
56. Tenger C., Sundborger A., Jawien J. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 791—796.
57. Thalmann S., Meier C. F. // *Cardiovasc. Res.* — 2007. — Vol. 75. — P. 690—701.
58. Tahm D. M., Martin M. B., Wang Y. X. et al. // *Physiol. Genom.* — 2002. — Vol. 11. — P. 21—30.
59. Trayhurn P., Wood I. S. // *Biochem. Soc. Trans.* — 2005. — Vol. 33. — P. 1078—1081.
60. Tschritter O., Fritsche A., Thamer C. et al. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52. — P. 239—243.
61. Villena J. A., Roy S., Sarkadi-Nagy E. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 47066—47075.
62. Weisberg S. P., McCann D., Desai M. et al. // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1796—1808.
63. Xiang A. H. et al. // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55. — P. 517—522.
64. Xu W., Yu I., Zhou W. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2006. — Vol. 351. — P. 376—382.
65. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. // *Lancet.* — 2004. — Vol. 364. — P. 937—952.

Поступила 04.02.09

© Н. К. АХКУБЕКОВА, 2009

УДК 616.154:577.175.328]-008.61-092:612.018.2

Н. К. Ахкубекова

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭСТРОГЕНОВ, ПРОГЕСТЕРОНА И ДОФАМИНА В РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА

ФГУ Пятигорский ГНИИК ФМБА России

Представлен литературный обзор по заболеваниям, связанным с нарушением секреции пролактина. Проанализированы данные литературы об экспериментальных и клинических исследованиях роли эстрогенов, прогестерона и дофамина в регуляции секреции пролактина и показана их роль при нормальной и патологической секреции данного гормона.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, регуляция секреции пролактина.

N.K. Akhkubekova

INTERACTIONS OF ESTROGENS, PROGESTERONE, AND DOPAMINE IN REGULATION OF PROLACTIN SECRETION

State Research Institute of Balneology, Federal Medico-Biological Agency, Pyatigorsk

This paper reviews pathologic conditions associated with disturbances of prolactin secretion. The author analyses results of experimental and clinical investigations published in the literature with special reference to the role of estrogens, progesterone, and dopamine in control of prolactin secretion and its regulation under normal and pathological conditions.

Key words: regulation of prolactin secretion, literature review

В последние годы заболевания, связанные с нарушением секреции пролактина (Прл), привлекают все больше внимания врачей разных специальностей — эндокринологов (учитывая, что гиперпролактинемический гипогонадизм — наиболее распространенная нейроэндокринная патология), гинекологов (заболевание диагностируется преимущественно у женщин репродуктивного возраста) и нейрохирургов (основной причиной болезни являются опухоли гипофиза) [7]. Гиперпролактинемия может быть клиническим проявлением большого числа патологических состояний. Общим признаком всех форм гиперпролактинемии является нарушение регуляции секреции Прл. Секреция Прл находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы, биологически активные нейропептиды, а также гормоны периферических эндокринных желез [2, 3]. Однако доминирующая роль принадлежит дофамину (ДА). Убедительные доказательства этого были получены после открытия и изучения тубероинфундибулярной дофаминергической системы гипоталамуса (ТИДЕС) [1].

Дофаминергическая регуляция секреции Прл

Дофаминергические нейроны локализуются от аркуатного и перивентрикулярного ядер до срединного возвышения гипоталамуса [4]. ДА оказывает ингибирующее влияние на лактотрофные клетки

аденогипофиза через высокоспецифичные рецепторные структуры, локализованные на мембранах лактотрофов [5]. Идентифицировано 2 типа рецепторов — Д1 и Д2. Рецепторы типа Д1 стимулируют аденилатциклазу, а рецепторы Д2 угнетают [1, 6]. ДА стимулирует рецепторы Д2, что приводит к ингибированию аденилатциклазы, уменьшению количества внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) с соответствующим снижением высвобождения и биосинтеза Прл [9]. ДА связывается с рецептором, образуя лиганд-рецепторный комплекс, что делает возможным связь с гуаниннуклеотидингибирующим белком. Образовавшийся функциональный комплекс ингибирует присоединение каталитической субъединицы к аденилатциклазе, что препятствует увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ и тормозит секреторные процессы [1].

Роль эстрогенов и прогестерона в дофаминергической регуляции секреции пролактина

Половые гормоны участвуют в регуляции секреции Прл. Так, известно, что эстрогены могут вызывать гипертрофию и гиперплазию лактотрофов, а также рост и развитие пролактинсекретирующих аденом гипофиза [8]. В биохимических исследованиях установлено, что эстрогены влияют на синтез Прл, индуцируя транскрипционные процессы и синтез Прл [7, 11]. В физиологических исследованиях показано, что у женщин преовуляторному пику Прл предшествует подъем секреции эстрадиола [10, 13]. Прием в течение 1 нед эстрогенов вызывал у женщин с гипогонадизмом трехкратное повышение уровня Прл в плазме; через 2 нед после отмены препарата концентрация Прл в плазме значимо не отличалась от исходных величин [15]. Эстрогены могут участвовать в регуляции секреции Прл как на гипоталамическом, так и на гипофизарном уровне.

Сведения об авторе

Ахкубекова Нелли Кайтмурзаевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-организационного отдела ФГУ Пятигорский ГНИИК ФМБА России.

Для контактов:

Ставропольский край, 357500, Пятигорск, пр. Кирова, 30
Телефон: 8(8793) 391842; факс: 8(8793) 97-38-57
e-mail: sugort@krmv.ru

На уровне гипофиза эстрогены выступают в качестве антидофаминергического фактора, т. е. их действие противоположно ингибирующему влиянию ДА. Ингибирующее действие ДА на секреторную активность лактотрофов элиминируется при наличии в инкубационной среде физиологических концентраций эстрадиола [16]. Вместе с тем до настоящего времени нет общепризнанной точки зрения относительно механизмов взаимодействия ДА и эстрогенов в регуляции секреции Прл. Предполагается, что эстрогены стимулируют секрецию гормона через собственные, прежде всего рецепторные, каналы, не связанные напрямую с функционированием дофаминергических рецепторов лактотрофов [14]. В некоторых исследованиях показано, что эстрадиол не уменьшает количество дофаминергических рецепторов в гипофизе и не снижает их аффинности к ДА [17], другие же считают, что эстрогены не влияют на процессы связывания ДА с рецепторными структурами лактотрофов, а свой антидофаминергический эффект они реализуют на уровне аденилатциклазной системы, оказывая действие, противоположное действию ДА [1, 18]. С другой стороны, имеются данные, что ДА оказывает влияние на состояние эстрогензависимых рецепторов лактотрофов: снижение концентрации ДА в гипофизе, вызванное разрушением срединного возвышения или ингибиторами биосинтеза ДА, приводило к уменьшению количества рецепторов к эстрогенам на поверхности мембран лактотрофов, а введение ДА восстанавливало нормальное количество рецепторов [12]. Ряд экспериментальных исследований свидетельствует о том, что антидофаминергическое действие эстрогенов на уровне гипофиза реализуется через дофаминергические рецепторные структуры лактотрофов [9, 11]. Показаны десенсибилизирующее действие эстрогенов на дофаминергические рецепторы пролактинсекретирующих клеток гипофиза, а также уменьшение количества рецепторов к ДА в адено-гипофизе крыс, длительно получавших эстрогены [1]. В другом исследовании получены прямые доказательства способности эстрогенов взаимодействовать с дофаминергическими рецепторами лактотрофов, ингибируя процесс перехода низкоаффинной формы рецепторов в высокоаффинную, тем самым снижая способность ДА подавлять секрецию Прл [15].

Прогестерон в этом процессе оказывает действие, противоположное эффекту эстрадиола. В последнее время получены также данные о возможном участии прогестерона в регуляции активности нейронов ТИДЕС, так как данный гормон, как и эстрогены, имеет места активного рецепторного связывания на мембранах дофаминергических нейронов гипоталамуса и способен ингибировать активность нейронов ТИДЕС стимулировать преовуляторные пики секреции Прл [16]. Прл поддерживает существование желтого тела и образование в нем прогестерона скорее всего за счет обеспечения достаточного уровня пула эфиров холестерина и предупреждения индукции ферментов, принимающих участие в катаболизме холестерина [15].

Нарушения, возникающие при гиперпролактинемии на уровне эстроген-прогестероновой системы яичников

Установлено, что даже небольшое повышение уровня Прл может быть причиной недостаточности желтого тела, ановуляторных циклов и бесплодия [8, 11]. Повышение уровня Прл до 2000 мЕд/л вызывается преимущественно "функциональными" причинами и характерно для симптоматических форм. Уровень выше 2000 мЕд/л обычно характерен для гиперпролактинемии опухолевого генеза (пролактиномы) [9].

Тем не менее обе формы гиперпролактинемии вызывают репродуктивную дисфункцию у женщин, что связано со следующими отклонениями в системе гипоталамус—гипофиз—яичники:

- ингибирование пульсирующей секреции гонадотропин-рилизинг-гормона, что приводит к снижению частоты импульсов лютеинизирующего гормона (ЛГ);
- блокада рецепторов ЛГ в яичниках;
- угнетение стимулирующего влияния эстрогенов на секрецию гонадотропинов;
- ингибирование ФСГ-зависимой овариальной ароматазы, что приводит к снижению продукции эстрогенов;
- ингибирование синтеза прогестерона в клетках гранулезы;
- лютеиновая недостаточность [10].

Заключение

В представленном обзоре проанализированы данные литературы об экспериментальных и клинических исследованиях роли эстрогенов, прогестерона и ДА в регуляции секреции Прл и показана их роль при нормальной и патологической секреции данного гормона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н. // Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности: Материалы 2-й Российской науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы нейроэндокринологии". — М., 2001. — С. 5—16.
2. Балаболкин М. И., Герасимов Г. А., Магомедова З. Б. Возможности медикаментозного регулирования гипоталамо-гипофизарной оси. — Базель, 1983. — С. 134—138.
3. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998. — С. 77—78.
4. Губернаторов Е. Е., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринол. — 1994. — № 5. — С. 55—59.
5. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Персистирующая галакторея-аменорея (этиология, патогенез, клиника, лечение) / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. — М., 1985. — С. 254—259.
6. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Романцова Т. И. // Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы. — М., 2001. — С. 16—20.
7. Дзеранова Л. К. // Нейроэндокринология. Клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 201—240.
8. Романцова Т. И. // Современные концепции клинической эндокринологии. — М., 2002. — С. 179—184.
9. Марова Е. И., Вакс В. В., Дзеранова Л. К. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. — М., 2000.
10. Мельниченко Г. А. Гиперпролактинемический гипогонадизм (классификация, клиника, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.

11. Bole-Feysot Ch., Goffin V., Edery M. et al. // *Endocrine Rev.* — 1998. — Vol. 19, N 3. — P. 225–268.
12. Cavaco B., Leite Y., Santos M. A. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1993. — Vol. 16, Suppl. — P. 1–83.
13. Ciccarelli E., Camanni F. // *Drugs.* — 1996. — Vol. 51, N 6. — P. 954–965.
14. Colao A., Di Sarno A., Sarnacchiaro F. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 82. — P. 876–882.
15. Elshalbr H., Lew A., Paul W., Sundmarp V. // *J. Biol. Chem.* — 1991. — Vol. 266, N 304. — P. 22919–22925.
16. Haro L. S., Lee D. W., Singh R. N. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1990. — Vol. 71, N 2. — P. 379–383.
17. Lamberts W. J., McLeod R. M. // *Physiol. Rev.* — 1990. — Vol. 70, N 2. — P. 279–308.
18. Pepperell R., Crosignani P. G., Franks S. *Progress in Prolactin Lowering Therapy.* — 1991.

Поступила 20.04.09

◆ ЛЕКЦИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616-036.8:31

П. О. Румянцев, В. А. Саенко, У. В. Румянцева, С. Ю. Чекин

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Часть II. Анализ выживаемости и многомерная статистика

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

Статистический анализ является интегральной частью клинического исследования. Цель настоящей работы — помочь клиницистам разобраться в сути и принципах применения различных методов обработки медицинских данных, не углубляясь в детали математических расчетов. В обзоре рассмотрены наиболее востребованные и популярные статистические методы анализа данных, применяемые в клинической и экспериментальной медицине. В I части обзора были рассмотрены основы одномерной статистики, II часть посвящена принципам анализа выживаемости и многомерной статистики.

Ключевые слова: методы статистического анализа, медицина, логистическая регрессия, множественная логистическая регрессия, отношение рисков, анализ выживаемости, таблицы дожития, метод Каплана—Мейера, лог-ранк, модель Кокса, моделирование, многомерная статистика.

P.O. Rumyantsev, V.A. Saenko, U.V. Rumyantseva, S.Yu. Chekin

STATISTICAL METHODS FOR THE ANALYSES IN CLINICAL PRACTICE. PART 2. SURVIVAL ANALYSIS AND MULTIVARIATE STATISTICS

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

Statistical analysis is an integral component of clinical studies. The objective of the present paper is to assist clinicians in getting deeper insight into basic principles underlying different methods available for the statistical treatment of medical data without a detailed description of relevant mathematical calculations. The most popular and widely used methods of statistical analysis are considered with special reference to their practical application in clinical and experimental medicine. Part I of the review was devoted to foundations of descriptive statistics and univariate analysis. Part II is focused on the principles of survival analysis and multivariate methods.

Key words: methods of statistical analysis, medicine, descriptive statistics, logistic regression, multiple logistic regression, hazard ratio, survival analysis, mortality tables, Kaplan—Meir method, log-rank, Cox model, simulation, multivariate statistics

1. Методы анализа выживаемости

Под методами оценки выживаемости (survival) понимается изучение закономерности появления ожидаемого события у представителей наблюдаемой выборки во времени. Такое событие — не обязательно летальный исход, как можно предположить из названия анализа. Им может быть рецидив заболевания или, наоборот, выздоровление, в общем слу-

чае — происхождение определенного события. Точкой отсчета могут быть дата (час) выполнения процедуры, назначения лекарственного препарата, возраст на момент диагноза и т. п. Период времени от начального события (например, постановки диагноза) до итогового (летальный исход, рецидив, выздоровление) называется временем до события (time to event), или временем ожидания.

Исходно термин "выживаемость" заимствован из лексикона страховых компаний, использующих его в статистических расчетах при страховании жизни своих клиентов. С помощью определенной методики компания оценивает потенциальный риск летального исхода (страховой случай) или среднее время выживания (выживаемость, время до события) клиента с учетом сопутствующих рисков, что и определяет размер индивидуальных страховых взносов.

Сведения об авторах

Для контактов:

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

Адрес: 249036, Обнинск, ул. Королева, 4

Телефон: (48439) 93241

roum@mrrc.obninsk.ru

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

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

Чекин Сергей Юрьевич, ст. науч. сотр.

Исходя из общей постановки задачи, т. е. анализа среднего времени выживания и проведения на его основе, например, оценки эффективности нового метода лечения, казалось бы, можно воспользоваться параметрическими и непараметрическими статистическими методами, описанными в разделе 6 части I обзора. В принципе это возможно, но анализ выживаемости имеет важное отличие в способе построения выборки. В то время как для рассмотренных ранее статистических методов объем и структура выборки являются постоянными, в анализе времени до события они могут меняться. Проблема заключается в том, что время до события не обязательно может быть определено для всех пациентов выборки в ходе запланированного срока наблюдения. Значение этого показателя становится определенным только среди тех лиц, у которых произошло интересующее событие. Для всех остальных объектов наблюдения показатель остается неизвестным до наступления события, которое может вообще не произойти за период наблюдения. Кроме того, пациенты могут выбывать из исследования в силу разных обстоятельств (смена места жительства и т. п.), включаться в исследование в его середине или в конце, а также ожидаемое событие может быть вызвано иной причиной (например, летальный исход не от заболевания, а в результате несчастного случая). Все это приводит к (нерегулярным) качественным и количественным изменениям в анализируемых данных и определяет необходимость применения специальных методов, в которых можно было бы учесть и использовать неполную информацию.

Данные, которые содержат неполную информацию, называют цензурированными (censored). С такими выборками приходится иметь дело, когда наблюдаемый параметр является временем до наступления события, а период наблюдения ограничен (например, у пациента рецидив заболевания не обнаружен за 6 мес до того, как он переехал в другой город и дальнейшая информация о нем недоступна). При анализе выживаемости, как и при других методах статистического анализа, вся информация о выборке содержится в соответствующей ей функции распределения вероятности (в данном случае — времен ожидания), но используется она не в виде плотности распределения вероятности значений, а в виде функции выживания (survival function). Кумулятивная функция распределения $F(t)$ времен ожидания отражает вероятность того, что время ожидания события меньше t . Соответственно функция выживания $S(t) = 1 - F(t)$ равна вероятности того, что событие не состоится ранее, чем по истечении времени t .

Наиболее распространенными описательными методами исследования цензурированных данных являются построение таблиц дожития (mortality table) и метод Каплана—Мейера (Kaplan—Meier method). Для анализа используют несколько подходов, из которых мы остановимся на лог-ранк-тесте (логарифмический ранговый тест; англ. log-rank test) и модели пропорциональных интенсивностей Кокса (или модель пропорциональных рисков Кокса; англ. Cox Proportional Hazards Model).

1.1. Таблицы дожития

Таблицы дожития — один из наиболее традиционных методов исследования данных о выживаемости (происхождение интересующего нас события). В таблицах дожития время наступления события разбивается на интервалы, для каждого из которых определяются число и доля объектов: а) у которых событие не произошло на момент начала данного интервала времени; б) у которых событие произошло в течение данного интервала; в) которые были изъяты или цензурированы на данном интервале. По существу таблица дожития является расширенной таблицей частот. Считается, что для получения надежных оценок основных показателей (функции выживания, плотности вероятности и интенсивности, см. ниже) размер группы должен быть не менее 30.

На основании таблицы рассчитывается ряд индикаторов. Число изучаемых объектов — количество объектов, у которых событие не произошло на момент начала данного интервала времени, минус половина числа объектов, которые были изъяты или цензурированы. Доля "умерших" — отношение числа объектов, у которых событие произошло в течение данного интервала, к числу изучаемых объектов на данном временном интервале. Доля выживших — единица минус доля "умерших". Функция выживания (выживаемость) — кумулятивная доля объектов, у которых событие не произошло на момент начала определенного интервала времени; ее рассчитывают как произведение долей выживших на всех предыдущих интервалах. Плотность вероятности — оценка вероятности наступления события в каком-либо интервале; рассчитывается как отношение разности между значениями функции выживания на любом данном и последующем интервале к продолжительности данного интервала времени. Функция интенсивности представляет собой вероятность того, что на данном интервале произойдет событие у того объекта, у которого оно еще не произошло на момент начала этого интервала; вычисляется как отношение числа событий, происшедших в течение данного интервала, к числу объектов, у которых событие не произошло до момента времени, находящегося в середине этого интервала. Медиана ожидаемого времени жизни — точка на оси времени, в которой значение функции выживания равно 0,5; медиана ожидаемого времени жизни совпадает с точкой выживания 50% наблюдений только в том случае, если до этого момента времени цензурированных наблюдений не было. Аналогично через значения функции выживания можно определить и квантили (25-й и 75-й процентиля) ожидаемого времени жизни.

1.2. Метод Каплана—Мейера

Метод Каплана—Мейера используется для оценки доли объектов наблюдения (пациентов), у которых событие не произошло (функция выживания, выживаемость), для любого момента времени в течение всего периода наблюдения. Поскольку разбиение данных по временным интервалам

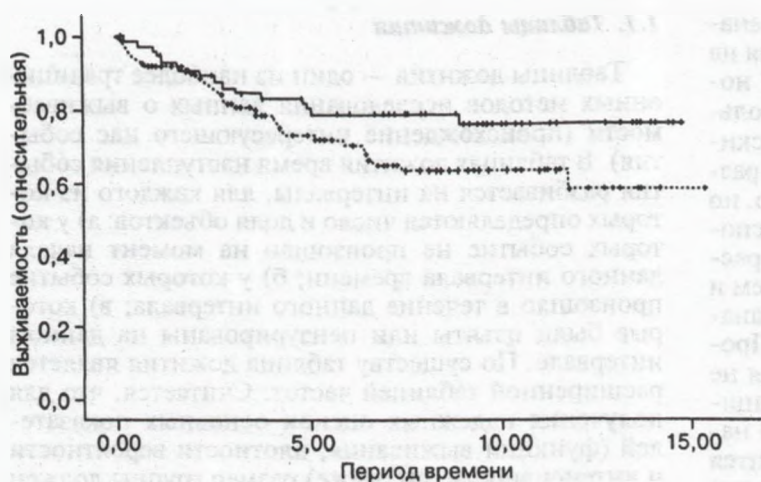


Рис. 1. Метод Каплана—Мейера (пример). Вертикальные штрихи отображают цензурированные наблюдения.

(группировка) не производится, суть метода Каплана—Мейера несколько отличается от таблиц дожития. В то же время результаты, получаемые с помощью этих двух методов, принципиально близки по смыслу. Оценка функции выживания в методе Каплана—Мейера представляет собой произведение выживаемости в данный момент времени на выживаемость в следующий момент времени, когда событие произошло.

Как и таблицы дожития, метод Каплана—Мейера полностью применим к цензурированным данным. Для расчетов используется истинное количество объектов, у которых событие еще не произошло в любой момент времени, для которого производится оценка. Отметим, что цензурированность данных может оказывать влияние на оценку функции выживаемости, в связи с чем метод Каплана—Мейера использует следующие предположения: а) цензурированные объекты ("выбывшие") имеют те же показатели выживаемости, что и те, которые продолжают наблюдаться (цензурирование не влияет на прогноз выживаемости); б) оценки выживаемости одинаковы для объектов, включенных в исследование на более ранних или более поздних сроках; в) событие происходит именно в анализируемый момент времени. Последнее предположение может искусственно завязать оценку выживаемости, если измерения производятся редко, так как определение момента времени наступления события откладывается до следующего обследования.

Метод Каплана—Мейера широко используется в клинических испытаниях, например, с целью оценки эффективности нового лекарственного препарата в изучаемой группе по сравнению с контрольной (получающей плацебо). Предположим, мы хотим выявить долю пациентов, у которых через 2 нед после начала применения нового препарата уровень холестерина в крови не понизился (как ожидалось) до определенного значения; определение холестерина производится 1 раз в неделю. Допустим, что в течение 1-й недели эффект наблюдался у 5 из 50 пациентов (оценка функции выживания 0,90; рассчитывается как $(50-5)/50$). Из 45 пациентов, у которых уровень холестерина не сни-

зился к началу 2-й недели, в течение нее эффект был отмечен у 9. "Выживаемость" в течение 2-й недели составила, таким образом, $36/45 = 0,80$. Общая 2-недельная выживаемость (доля пациентов, у которых эффект не наблюдался) в этом случае была $0,90 \cdot 0,80 = 0,72$. Поскольку для вычислений используется операция умножения, метод Каплана—Мейера называют также множительной оценкой.

Графическое представление метода Каплана—Мейера заключается в построении кривой выживаемости, отражающей пропорцию пациентов, у которых ожидаемое событие не произошло к определенному моменту времени. Временные интервалы определяются либо периодичностью контрольных обследований, либо временем до события в реальном масштабе (если известен момент происхождения события). Когда у объекта наблюдения происходит ожидаемое событие, производят перерасчет пропорции оставшихся в исследовании объектов, у которых событие не произошло, что отображается "ступенькой" вниз на кривой, как показано на рис. 1.

Кривые, построенные с помощью метода Каплана—Мейера, часто используются для оценки собственно выживаемости или безрецидивной выживаемости онкологических больных.

Бесспорное преимущество метода состоит в том, что он не требует знания о предполагаемой форме кривой выживаемости или характере распределения показателей выживаемости во времени. С другой стороны, будучи описательным средством, метод Каплана—Мейера имеет недостаток: он не позволяет сравнить выживаемость между группами, т. е. оценить достоверность различий кривых выживаемости.

1.3. Лог-ранк-тест

С помощью лог-ранк-теста (логарифмического рангового теста) можно оценить общую выживаемость в двух группах и более за весь период наблюдения, что является важным отличием от умозрительного сравнения показателей выживаемости в любой момент времени. Лог-ранк-тест принимает за нулевую гипотезу то, что выживаемость в сравниваемых группах пациентов не различается. Для всего периода наблюдения определяются ожидаемые и фактические показатели выживаемости для всех моментов времени происхождения события. Дальнейшие вычисления (сравнение ожидаемых и фактических значений) производятся с использованием теста χ^2 с целью выявления достоверности (без оценки ее степени и без доверительных интервалов) различий. Ряд статистических программ имеет специальные модули для выполнения лог-ранк-теста.

Лог-ранк-тест, как и тест Каплана—Мейера, применим к цензурированным выборкам и основывается на тех же предположениях о влиянии цензурированности данных на результат. С помощью лог-ранк-теста различия выживаемости в

группах обнаружить легче, если риск возникновения события в одной группе существенно и последовательно выше, чем в другой. Если кривые выживаемости вдруг пересекаются (например, при сравнении результатов хирургического лечения и тактики пассивного наблюдения прогрессирующей коронарной окклюзии), лог-ранк-тест вообще не способен выявить различие. В связи с этим при выполнении анализа с использованием теста необходимо вначале представить кривые выживания на графике.

1.4. Модель пропорциональных интенсивностей Кокса

Модель Кокса, часто называемая в литературе "пропорциональной моделью Кокса", — наиболее используемый в современных публикациях и рекомендуемый инструмент анализа данных выживаемости. В ее основе лежит метод множественной регрессии (см. раздел 2), и в качестве выходного параметра модель возвращает значение отношения рисков и его доверительный интервал. Отношение рисков (hazard ratio — HR) — это оценка отношения интенсивностей (показателей, уровней, функций) риска в экспериментальной и контрольной группах, рассчитанная для любого момента времени наблюдения. Модель предполагает, что HR у членов экспериментальной и контрольной групп остается неизменным в течение всего периода наблюдения (предположение о пропорциональности, англ. proportionality assumption). Интенсивность риска представляет собой вероятность того, что событие, не произошедшее к определенному моменту времени, случится в следующий интервал времени, отнесенную к продолжительности этого интервала. Временной интервал может быть установлен очень коротким, поэтому оценку можно делать для любого момента времени. Говоря другими словами и применительно к клиническому испытанию, в котором ожидаемым результатом является, например, выздоровление пациента, HR отражает относительную вероятность быстрого выздоровления у больных, получающих лечение, по отношению к пациентам контрольной группы для любого момента времени.

Данная модель позволяет включать в исследование всех интересующих нас пациентов, невзирая на цензурирование (частичную неполноту данных), поскольку использует базисное допущение о том, что пациенты выбывают случайным образом и с одинаковой вероятностью как в изучаемой, так и в контрольной группе. Кроме того, изначально предполагается, что пациенты, у которых произойдет или не произойдет событие, выбывают из исследования с одинаковой вероятностью (правила пропорциональности модели).

Пропорциональная модель Кокса в последнее время получает все большее признание и популярность в биомедицинских исследованиях. С точки зрения информативности выходных статистических характеристик, она предоставляет возможность провести более точный и взвешенный анализ выживаемости, чем рассмотренные выше, по-

скольку позволяет включить в расчеты целый набор переменных, влияющих или предположительно влияющих на исход.

Ввиду частого использования рассматриваемой модели попытаемся поглубже понять интерпретацию результатов обработки данных выживаемости с ее помощью. Сразу заметим, что хотя HR может быть применено к любому моменту периода наблюдения, сам по себе этот показатель не дает непосредственного представления о времени до события. HR может показывать наличие положительного эффекта препарата в клиническом испытании (когда HR достоверно превышает 1), что действительно предполагает укорочение времени до выздоровления. При этом значение HR может быть меньше, больше или иногда равным отношению медиан ожидаемого времени жизни (см. раздел 1.1), что свидетельствует о том, что это две разные статистические характеристики.

В литературе можно встретить такие суждения, основанные на значении HR, как: "ускорение периода выздоровления", "выздоровление было в столько-то раз (или на столько-то процентов) более быстрым". К примеру, $HR = 2$ может быть истолковано исследователями (это встречается в литературе) в том смысле, что пациенты, получавшие препарат, выздоравливали в 2 раза быстрее. Определение "в 2 раза быстрее" может (теоретически) быть понято так, что медиана ожидаемого времени эффекта (выздоровления) снизилась в результате лечения в 2 раза; что количество выздоровевших на какой-то день было в 2 раза больше в группе, получившей лечение; что ожидаемое количество выздоровевших на какой-то день было в 2 раза больше в группе, получившей лечение. Ни одно из этих утверждений не является примером верной интерпретации результата анализа. Значение HR не должно восприниматься, как имеющее отношение к реальной "скорости" процесса выздоровления. $HR = 2$ в общем предполагает более быстрое выздоровление, но его понимание должно восприниматься под специфическим "вероятностным" углом зрения. Наиболее корректной "расшифровкой" $HR = 2$ было бы, что пациент, получающий препарат и не выздоровевший до какого-то момента времени, имеет в 2 раза больший шанс выздороветь к следующему моменту времени, чем тот, кто получал плацебо. Эта интерпретация кардинально отличается от тех интуитивных формулировок, которые были приведены выше. В более широком смысле HR эквивалентно шансу того, что у члена группы высокого риска событие наступит раньше, чем у члена группы меньшего риска. Вероятность того, что событие наступит раньше, может быть рассчитана из показателя HR по формуле: $p = HR / (1 + HR)$. Таким образом, $HR = 2$ соответствует 67% шансу более раннего наступления события (например, выздоровления) у пациента, получавшего препарат, чем у того, который получал плацебо.

Алгоритм пропорциональной модели Кокса и расчета HR, а также, что очень важно, оценка доверительных интервалов реализованы в некоторых статистических программных пакетах.

2. Многомерный анализ

Методы многомерного анализа (англ. — multivariate, или multivariable analysis) разработаны для оценки одновременного влияния более чем одного фактора на результат (исход). В отличие от одномерной статистики, которая дает оценку того, как каждая (одна) переменная связана с интересующим нас результатом, многомерная статистика дает информацию о степени влияния на исход каждой из (многих) переменных, а также об эффекте взаимодействия этих переменных между собой. В отечественной литературе многомерный анализ часто называют многофакторным анализом.

Например, выдвигается предположение о том, что пациенты травматологического отделения, оперированные в 9 ч утра, имеют более высокий показатель смертности, чем пациенты, оперированные в 9 ч вечера. Анализируя смертность после операции одномерным (параметрическим или непараметрическим) статистическим методом, исследователь, допустим, действительно может обнаружить достоверную разницу. Однако было бы ошибочным полагать, что время суток является единственным определяющим фактором. В анализ должны быть включены и другие переменные, такие как тяжесть травмы, возраст больного, плановые или срочные показания к операции и т. п. После этого время операции, скорее всего, будет исключено из набора факторов, влияющих на смертность пациентов, или его вклад окажется очень малым по сравнению с истинными причинами. Лишь используя многомерный анализ, исследователь может сделать обоснованный вывод о причинах, влияющих на вариабельность результата, и оценить степень одновременного влияния на него этих нередко (в той или иной степени) взаимосвязанных причин.

Факторы (причины), влияющие на исход, принято называть факторами риска (risk factors), независимыми (independent) или объясняющими переменными (explanatory variable), а сам исход (outcome) — зависимой (dependent) или переменной отклика (response variable), или эффектом.

Важным моментом, обуславливающим необходимость многомерного анализа, является именно многообразие потенциальных факторов риска, возможно связанных с исходом. Экспериментальная проверка совместного влияния многих факторов в клинической практике чаще всего просто невозможна или недопустима по этическим соображениям. Положим, нужно выяснить, повышает ли курение вероятность ишемической болезни сердца (ИБС) в двух случайных выборках людей, одни из которых курят, другие — нет (заставить человека курить или не курить на протяжении долгого времени и невозможно, и неэтично). Хотя предварительный одномерный статистический анализ показывает, что ИБС у курящих развивается с большей вероятностью, чем у некурящих, этот результат сам по себе еще не является доказательством причинной связи курения с ИБС, хотя может и указывать на наличие таковой. В принципе нельзя исключить, что более вескими причинами развития ИБС у курящих является то, что в большинстве своем

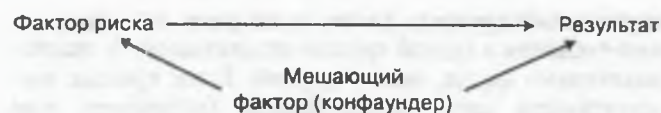


Рис. 2. Схема взаимодействия факторов, влияющих на результат (в данном случае — ИБС).

это малообеспеченные и ведущие малоподвижный образ жизни мужчины. Привычка к курению характерна именно для такой категории лиц, а все перечисленные качества повышают риск ИБС, что известно из других исследований.

В рассмотренном примере на связь между курением и ИБС могут влиять так называемые мешающие факторы (конфаундеры; от англ. — confounders). О мешающих факторах говорят, когда на видимую связь между фактором риска и независимой переменной (результатом) воздействует третья переменная, влияющая как на фактор риска, так и непосредственно (причинно) на сам результат, как показано на рис. 2. Мужской пол, малообеспеченность и малоподвижный образ жизни вполне могут оказаться мешающими факторами, поскольку они ассоциированы как с курением, так и с ИБС.

В итоге многомерный анализ показывает, что даже с поправкой (учетом, нормализацией; англ. adjustment) на мужской пол, малообеспеченность или малоподвижный образ жизни курение оказывает независимое влияние на развитие ИБС (рис. 3).

Определить, какая переменная является независимым фактором риска, а какая конфаундером, иногда невозможно: один и тот же фактор может как оказывать независимый эффект на результат, так и быть мешающим фактором, влияющим на другую переменную. Возвращаясь к ситуации с ИБС, малообеспеченность является мешающим фактором взаимосвязи между курением и заболеванием: у малообеспеченных людей повышена вероятность злоупотребления курением, а у курящих — вероятность развития ИБС. С другой стороны, малообеспеченность сама по себе влияет на развитие ИБС: даже с учетом (поправки) курения, уровня холестерина крови, артериальной гипертензии и прочих факторов у малообеспеченных лиц ИБС развивается с большей вероятностью, чем у людей с высоким достатком.

Заметим, что многомерный анализ — единственный статистический метод учета влияния или исключения конфаундеров. Оценить влияние фактора риска на исход можно также с помощью условного анализа, при котором изучаемую группу последовательно разбивают на подгруппы (страты), в которых какая-либо потенциально мешающая переменная "фиксируется". При этом модель применяется отдельно на каждой группе данных. И на каждой группе будут получены разные эффект и разные оценки параметров модели. Например,

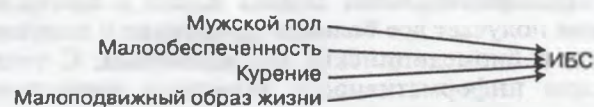


Рис. 3. Оценка степени влияния различных потенциальных факторов на результат (в данном случае — ИБС).

мужской и женский пол: далее рассматривают только курящих или некурящих мужчин и только курящих или некурящих женщин. Условный анализ эффективен, когда изучают относительно небольшое число факторов (2–3). Если же потенциально мешающих факторов много, дробление приводит к образованию большого числа малочисленных выборок, в которых оценки рисков могут оказаться нестабильными (см. раздел 4 в части I).

Стратификация (stratification) является способом включения в одну модель всех групп данных с разными значениями мешающих факторов таким образом, чтобы зависимость эффекта от интересующих исследователя независимых переменных подгонялась по всему множеству данных, а зависимость от мешающих факторов — только по соответствующим подгруппам. Например, пропорциональная модель радиационного риска может состоять из произведения двух членов: фонового риска, который зависит от пола, и относительного радиационного риска, который считается одинаковым для обоего пола. В этом случае говорят, что в модели риска произведена стратификация фонового риска по полу. В общем случае, чтобы определить коэффициенты модели при интересующих независимых переменных, нужно оценить всю модель, включая коэффициенты при мешающих факторах.

В случае применения стратификации иногда удается построить модель, в которой оценка интересующих исследователя переменных может быть проведена без оценки мешающих факторов. Построение таких моделей (а соответственно и схем исследования или выборок) с математической точки зрения весьма нетривиально. Примером является модель случай — контроль с подбором контролей к случаям по значениям мешающих параметров, разбитых на страты (matched case-control study). В этой модели отношение шансов по интересующему фактору определяется без оценки мешающих факторов. В силу математических обстоятельств такие модели чаще всего применяются на условных выборках, которые абсолютно искажают величину эффекта в популяции, но позволяют все-таки оценить степень статистической связи между изучаемой переменной и эффектом. Например, в условной подобранной модели случай — контроль (conditional matched case-control model) к каждому из N случаев подбирается M контролей по полу, возрасту, месту проживания и ряду других признаков. Ясно, что в полученной выборке частота случаев не имеет никакого отношения к частоте случаев в исходной популяции. Но отношение шансов, как мера статистической связи между изучаемым фактором и эффектом, определяется незави-

симо от мешающих факторов, по которым производился подбор контролей к случаям. Такой способ позволяет анализировать влияние факторов риска с высокой мощностью даже в сравнительно небольших выборках. Однако надо отдавать себе отчет в том, что условные модели, основанные на условных выборках — это не то же самое, что модели, основанные на натуральных выборках (не искажающих статистических свойств популяции), в которых оценивается полный набор всех переменных. Например, отношения шансов, полученных в когортной модели заболеваемости и в условной модели случай — контроль, различны, хотя и численно близкие в не слишком экзотических случаях. Напомним, что терминологически не следует путать условный анализ путем независимой подгонки модели на независимых подгруппах и условные модели, основанные на условных выборках.

2.1. Виды многомерного анализа

В клинических исследованиях в зависимости от задачи и типов данных чаще всего используют 3 метода: множественная линейная регрессия (multiple linear regression), множественная логистическая регрессия (multiple logistic regression) и модель пропорциональных интенсивностей Кокса. В таблице представлены наиболее существенные характеристики этих трех моделей.

Множественная линейная регрессия используется для изучения изменения зависимой переменной (y) в ответ на различные значения других переменных (x_1, x_2, x_3), которые представляют собой непрерывные (численные интервальные или относительные) переменные. Модель предполагает, что с увеличением (или уменьшением) значений независимых переменных зависимая переменная (исход) изменяется линейно. Для линеаризации нелинейно влияющих независимых переменных часто используется математическое приведение, такое, например, как логарифмирование. Для интервальных переменных также предполагается, что для равных промежутков на всей шкале интервала степень влияния на исход будет одинакова. Величина коэффициента при независимой переменной и его знак в конечной модели показывают степень и характер связи между этой переменной и исходом. Примером множественной линейной регрессии может быть модель оценки костной плотности у женщин в менопаузе, в которую входят возраст и индекс массы тела.

Логистическая регрессия используется, когда значение переменной результата является бинарным, таким как выживаемость (да/нет), развитие

Основные модели многомерного анализа

Модель	Тип данных	Специфические особенности
Множественная линейная регрессия	Диапазон значений исхода (например, показатели артериального давления)	Коэффициенты при переменной линейно связаны с результатом (или влияют на него)
Логистическая регрессия	Дихотомические результаты (да/нет)	Модель ограничивает вероятность исхода от 0 до 1
Модель пропорциональных интенсивностей	Период времени до события (время до выздоровления/рецидива/смерти)	Применяется для продолжительных исследований, в которых объекты могут быть потеряны во время наблюдения

заболевания (да/нет), положительный результат диагностического теста (да/нет), и может включать одну независимую переменную или более. К примеру, для прогнозирования летальности пациентов травматологического отделения (см. выше) может быть использована модель, которая учитывает возраст пациента, степень тяжести и причину травмы. Логистическая регрессия при использовании модели пропорционального риска позволяет оценить относительный риск (relative risk — RR), отношение шансов и границы их доверительных интервалов (confidential intervals — CI), а также степень достоверности (величину p) отличия этих величин от 1 (значение при нулевой гипотезе). Значения OR и 95% CI предоставляют наглядную информацию о взаимосвязи независимой переменной с исходом. OR близкое к 1 свидетельствует о слабой взаимосвязи. Широкий CI наводит на мысль о невысокой надежности оценки и о необходимости проверки данных на предмет их точности. Если границы CI включают значение 1, связь независимой переменной с исходом не может быть признана достоверной, насколько бы значение OR не отличалось от 1.

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса оценивает шансы более раннего наступления события у членов изучаемой группы по сравнению с контрольной группой с помощью показателя HR, как рассмотрено в разделе 1.4.

2.2. Включение независимых переменных в модель

Любая модель многомерного анализа должна включать как минимум один или несколько факторов риска и потенциальные мешающие факторы (конфаундеры). Однако универсального рецепта включения как факторов риска, так и потенциальных конфаундеров не существует. В связи с этим подход к вопросу должен быть очень осторожным. В идеале в модель нужно включить все переменные, которые были определены с помощью теоретических рассуждений или установлены в предыдущих исследованиях как факторы риска или конфаундеры изучаемого исхода. Так, для выяснения влияния гиперальбуминемии на смерть от сердечно-сосудистых заболеваний в многомерную модель пропорциональных рисков должны быть включены возраст, пол, статус курения, наличие артериальной гипертензии, дислипидемия, диабет, ожирение, уровень креатинина в крови и другие факторы, известные как связанные с исходом.

С другой стороны, важно не только включение в анализ всех потенциально важных переменных, но и исключение посторонних. Например, в модель изучения связи курения и рака легкого нет смысла включать наличие ИБС в список факторов риска или конфаундеров, хотя риск ИБС повышен у курящих. Ни теоретически, ни по опыту предыдущих исследований ИБС никак не была связана с развитием изучаемой онкопатологии. Если массив данных включает очевидно связанные между собой или сильно коррелирующие независимые переменные, рекомендуется произвести сознательный выбор одной как наиболее важной. Например, исследование причин неонатальной смертности показало, что поскольку масса тела при рождении и срок

гестации очень взаимосвязаны, нет необходимости включать в модель обе переменные. Авторы исключили срок гестации, аргументируя это тем, что масса тела при рождении оказывает схожее, но более сильное влияние на исход.

На выбор включаемых в анализ переменных также влияет предназначение создаваемой модели, которая может быть объясняющей (explanatory) или прогностической (prognostic). Назначением объясняющей модели является выяснение характера и степени влияния различных факторов на результат. Для такой модели тщательный подбор переменных и их математической формы крайне важен. Прогностические модели направлены на определение вероятности происхождения события. Если созданная модель хорошо воспроизводится и эффективно работает на независимых массивах данных, то вопросы подбора и ревизии переменных в ней уже не актуальны. В прогностической модели наиболее важна точность предсказания результата. Например, в нее могут быть включены коррелирующие независимые переменные, и модель будет хорошо работать. Но оцененные коэффициенты модели для таких переменных не имеют самостоятельного значения и не несут информации о степени влияния на эффект каждой независимой переменной в отдельности. Такая модель не может быть объясняющей.

Количество переменных в модели можно оптимизировать с помощью автоматизированных алгоритмов их подбора. Эти алгоритмы помогают компьютеру отобрать переменные на основе критериев, определенных исследователем. Отбор осуществляется методами прямого пошагового отбора, обратного пошагового удаления и наилучшего подмножества. Для прямого пошагового отбора переменная, оказывающая наиболее сильное влияние на исход по результатам одномерного анализа, вводится первой, следом за ней добавляется переменная со следующим наиболее сильным влиянием и т. д. до тех пор, пока все переменные, влияющие на результат (с уровнем значимости, определенным исследователем; обычно в многомерном регрессионном анализе он устанавливается $> 90\%$, т. е. $p < 0,1$), не будут включены в модель. Любая ранее введенная в модель переменная, которая перестает быть значимой при введении следующей переменной, последовательно исключается. В методе обратного пошагового удаления в модель сначала включаются все переменные. Затем они последовательно удаляются, начиная с переменной, имеющей наиболее слабую ассоциацию с результатом. Удаление продолжается до тех пор, пока в модели не останутся только те переменные, которые достоверно влияют на исход. Метод наилучшего подмножества подразумевает выбор путем подстановки такого набора переменных, которые наилучшим образом удовлетворяют условиям, определенным исследователем. При автоматизированном подходе к выбору переменных может получиться так, что не все основные и мешающие переменные окажутся в модели или в модели могут отсутствовать наиболее значимые клинические показатели. Поэтому после создания модели в автоматизированном режиме от

исследователя требуется ее критическая оценка на адекватность.

2.3. Взаимодействие между переменными

О взаимодействии между переменными (interactions) в эффекте говорят, когда влияние фактора риска на исход (эффект) зависит от значения третьей синтетической переменной, составленной из двух исходных независимых переменных. При этом сама третья переменная не является независимым фактором риска или мешающей переменной. Взаимодействие между переменными также называют эффектом модификации (effect modification) в том случае, если одна из них рассматривается как основная с содержательной точки зрения.

Например, клинические испытания продемонстрировали, что некоторый препарат снижает вероятность перелома кости у пациентов с остеопорозом, но не у людей с изначально более высокой минеральной плотностью костной ткани (условный анализ на разных группах пациентов). Чтобы свести весь доступный материал в одну модель (для увеличения достоверности и мощности исследования), был введен член взаимодействия. Исследование проводили с использованием пропорциональной модели Кокса с учетом переменных приема препарата, результата анализа минеральной плотности костной ткани, а также синтетической переменной, которая представляла собой композицию (для двух непрерывных переменных было бы произведение) первых двух переменных. Достоверность влияния этой синтетической переменной на исход означала, что эффект препарата зависит от начальной минеральной плотности костной ткани.

Учет взаимодействия между переменными может оказаться клинически важным, однако для внесения эффекта взаимодействия в модель необходимо изначально иметь предположение о том, что переменные могут взаимодействовать. В противном случае начинается почти системный поиск взаимодействия путем разбиения групп на подгруппы, и чем больше ожидается взаимодействующих переменных, тем больше образуется подгрупп данных. Это может привести к тому, что в одной или нескольких из них взаимодействие будет обнаружено в силу случая (ошибка 1-го типа).

2.4. Анализ качества модели

Для оценки эффективности множественной линейной регрессии используется уже известный из корреляционного анализа коэффициент детерминации r^2 (см. раздел 7.1 части I обзора), который отражает степень рассеяния результата, возникающего благодаря вкладу многих переменных. Значение r^2 варьирует в пределах от 0 до 1, и чем ближе оно к 1, тем лучше модель описывает результат. Ввиду того что в модель может входить несколько факторов риска, коэффициент рассчитывается с поправкой на их количество.

Для логистических регрессий предложено несколько статистических критериев согласия (goodness-of-fit test), каждый из которых имеет свои дос-

тоинства и недостатки. Чаще применяется тест Хосмера—Лемешова (Hosmer—Lemeshow test). Критерии согласия обычно используются для оценки эффективности объясняющих моделей. О надежности объясняющих моделей можно судить по их воспроизводимости на других массивах данных. Если модель надежна, то и в независимом массиве данных в модель войдут те же факторы риска с коэффициентами, близкими к тем, что наблюдались в оригинальной модели.

Для прогностических моделей рекомендуется более точная количественная оценка. Для ее получения рассчитываются такие показатели, как чувствительность, специфичность и точность (см. раздел 8 части I обзора) для определенных пороговых условий (например, исходя из предположения, что у всех лиц, у которых предсказанная вероятность заболевания была 40% и выше действительно развилось заболевание). Исходя из значений чувствительности и специфичности, строится характеристическая кривая (ROC-кривая, см. раздел 8 части I), по форме которой и величине площади под которой (AUC) можно судить об удачности модели. Надежность прогностической модели также может быть проверена на независимых массивах данных, в которых она должна предсказывать вероятность исхода с высокой эффективностью.

Завершая рассмотрение многомерного анализа, заметим, что, хотя его алгоритмы реализованы в ряде статистических программ, он требует специальных знаний и подготовки в математической статистике. Поскольку наиболее важные для клиницистов выводы обычно делаются на основании именно многомерного анализа, его корректное выполнение и интерпретация имеют особое значение.

Заключение

В данном обзоре мы остановились на ряде наиболее часто используемых в медицинских исследованиях методов статистического анализа. Статистический анализ является неотъемлемой частью практически любого исследования, и только с его помощью можно пополнить доказательную базу. Исходя из собственного опыта, осмелимся высказать мнение, что наиболее значимые и глубокие выводы делаются на основании всестороннего и тщательно проведенного статистического анализа, в котором могут использоваться довольно сложные алгоритмы. В связи с этим его самостоятельное выполнение клиницисту не всегда по силам. Во многих случаях необходимо участие специалиста с профессиональной подготовкой в области математической статистики. Именно в ходе сотрудничества клинициста с математиком можно рассчитывать на проведение глубокого и корректного статистического анализа данных.

Чтобы сделать диалог более продуктивным, клиницист должен произвести ревизию информации со статистических позиций. Убедившись, что исследование обладает достаточной мощностью, необходимо составить себе четкое представление об имеющихся данных: их типах, распределении и пр. Далее необходимо охарактеризовать данные с помощью описательной статистики и произвести

их одномерный статистический анализ, после чего можно сформировать вопросы для многомерного анализа. Это будет несомненным подспорьем при обсуждении дальнейшего анализа с математиком, что значительно повышает шансы на взаимопонимание и в итоге на успешный результат. Мы последовательно рекомендуем подобное сотрудничество и являемся его сторонниками. На наш взгляд, оно является наиболее рациональным подходом к правильной интерпретации результатов и формированию корректных выводов.

Выражаем надежду, что представленное описание методов статистического анализа окажется полезным клиницистам, особенно тем, кто находится в начале своего профессионального пути.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. — М., 1999.

- Bland J. M., Altman D. G. // Br. Med. J. — 1998. — Vol. 317. — P. 1572.
 Bland J. M., Altman D. G. // Br. Med. J. — 2004. — Vol. 328. — P. 1073.
 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.
 Katz M. H. // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 138, N 8. — P. 644–650.
 Kirkwood B. R., Sterne J. A. Essential Medical Statistics. — 2-nd Ed. — Oxford, 2003.
 Machin D., Cheung Y., Parmar M. Survival Analysis: A Practical Approach. — 2-nd Ed. — New York, 2006.
 Petrie A., Sabin C. Medical Statistics at a Glance. — Oxford, 2005.
 Rao S. R., Schenfeld D. A. // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 119–123.
 Royston P., Parmar M. K., Altman D. G. // J. Natl. Cancer Inst. — 2008. — Vol. 100, N 2. — P. 92–97.
 Spruance S. L., Reid J. E., Grace M., Samore M. // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, N 8. — P. 2787–2792.

Поступила 15.01.09

Информация для авторов ТРЕБОВАНИЯ К РИСУНКАМ, представленным на магнитных носителях

Черно-белые штриховые рисунки:

- формат файла — **TIFF** (расширение *.tif), любая программа, поддерживающая этот формат (Adobe PhotoShop, CorelDRAW, Adobe Illustrator и т. п.);
- режим — **bitmap** (битовая карта);
- разрешение — **600 dpi** (пиксели на дюйм);
- серые и черные заливки должны быть заменены на косую, перекрестную или иную штриховку;
- рисунок должен быть **обрезан** по краям изображения и **очищен** от "пыли" и "царапин";
- ширина рисунка — **не более 180 мм**, желательно не использовать ширину от 87 до 150 мм;
- высота рисунка — не более 230 мм (с учетом запаса на подрисуючную подпись);
- размер шрифта подписей на рисунке — **не менее 7 pt** (7 пунктов);
- возможно использование сжатия LZW или другого;
- носители — floppy 3.5" (1,44 MB), Zip 100 MB, CD-ROM, CD-R, CD-RW;
- обязательно наличие распечатки.

Цветные изображения, фотографии и рисунки с серыми элементами:

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

К ст. И. И. Дедова и соавт.

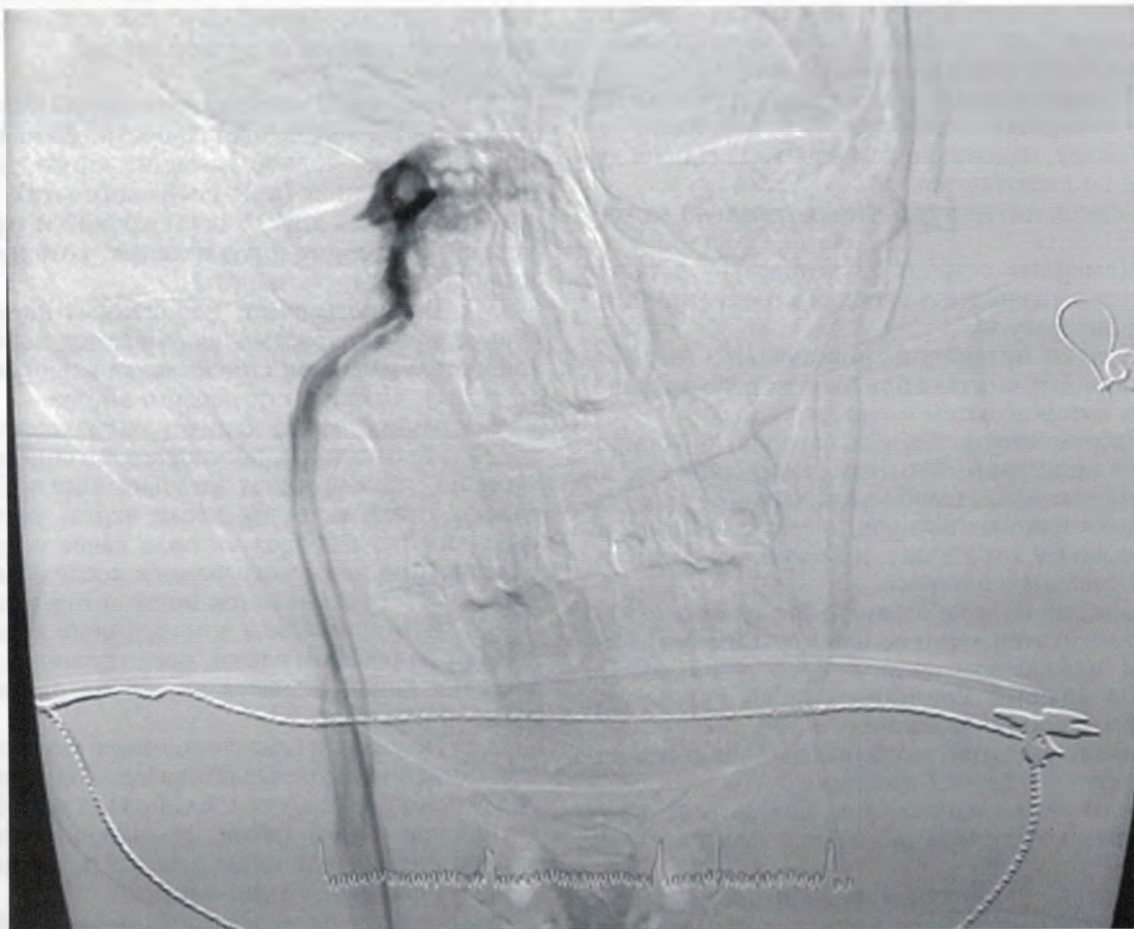


Рис. 3. Ангиограмма правого НКС.



Рис. 1. Схематическое представление анатомии венозного оттока от гипофиза (модифицировано из [28]).

Кровь из гипофиза поступает в кавернозные синусы, затем собирается в НКС и поступает во внутренние яремные вены.

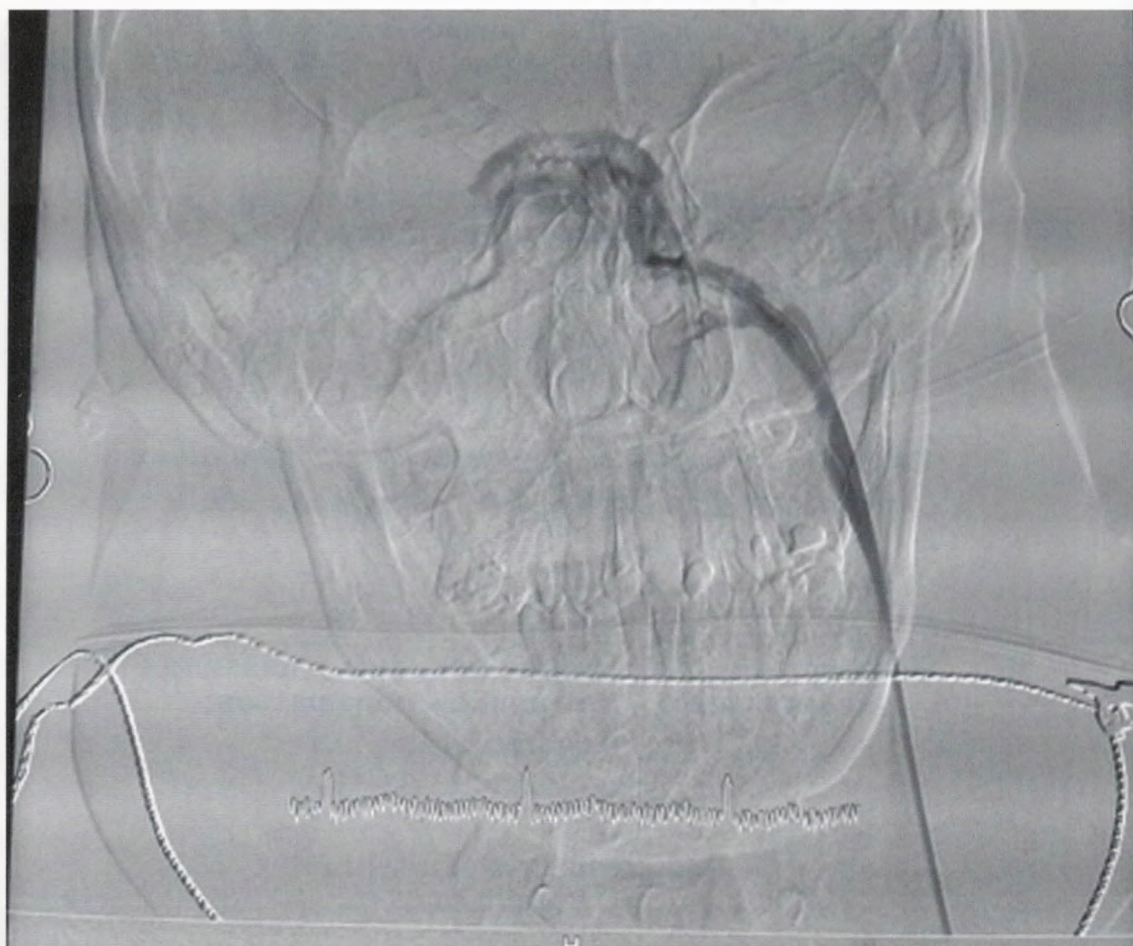


Рис. 2. Ангиограмма левого НКС.