

ВЕСТНИК ПОСЛЕДИПЛОМНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ научно-практический и информационный журнал

**Главный редактор:**

Э. А. Баткаев

Зам. главного редактора:

Д. В. Рюмин

Члены редакционного совета:

Р. М. Абдрахманов

Ю. С. Бутов

В. Я. Кицак

Е. В. Липова

В. Н. Шеварова

С. В. Батыршина

Ю. П. Евлашко

К. Н. Суворова

Ю. А. Галлямова

Учредитель:

**Организация Содействия
развитию последипломного
медицинского образования,
медицинской науки и практики**

**Журнал зарегистрирован
в Комитете РФ по печати.**

**Свидетельство о регистрации
№ 017 034 от 31.12.97 г.**

**Подписной индекс по каталогу
Роспечати: 80239**

Адрес редакции:

107 076, Москва, ул. Короленко, д. 3,
стр. 2, корп. 2, тел./факс 964-11-52

Допечатная подготовка —

ЗАО Издательство «Пульс»

Верстка — О. К. Макаренко.

Содержание

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- А. С. Аметов, И. И. Кочергина, Е. В. Доскина, Т. Ю. Демидова,
Р. А. Манушарова, Л. В. Кондратьева, Л. П. Иванова,
Н. А. Черникова 75 лет — это много или мало, или непрерывная
последипломная подготовка врачей эндокринологов
и диабетологов. 3
- А. С. Аметов Перспективы развития эндокринологии. 8
- С. А. Рустембекова, А. М. Тлиашинова Патология щитовидной
железы как пример полимикрэлементоза. 16
- О. Н. Гончаренко, А. С. Аметов, С. Л. Бусаров Сердце под
«прицелом». Сахарный диабет и сердечно-сосудистая патология
(вопросы терапии). 21
- В. А. Орлов, С. Р. Гиляревский, Л. М. Азиева, И. И. Кочергина,
И. И. Синицина, Е. В. Доскина Строгий контроль гликемии —
основа профилактики тяжелой сердечно-сосудистой патологии
у больных сахарным диабетом 2 типа. 27
- А. С. Аметов, И. И. Кочергина, К. А. Уланова Роль инсулинотерапии
в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных
с сахарным диабетом 2 типа 29
- А. С. Аметов, Е. В. Доскина, Е. А. Мащенко Сравнительная оценка
показателей минерального обмена у различных групп женщин
постменопаузального возраста. 34
- Л. Н. Богданова, О. А. Кандалинцева, Я. В. Зинкова Оценка
оптимальности различных видов ранней терапии сахарного
диабета 2 типа 42
- Р. А. Манушарова, Э. И. Черкезова, А. С. Аметов
Гиперандрогения и инсулинорезистентность 45
- А. С. Аметов, Я. В. Зинкова, Л. Н. Богданова Эффективность
препарата Глибомет в лечении сахарного диабета 2 типа 48
- Т. Ю. Демидова, Л. П. Иванова, Е. Л. Круглова Динамика
гормонального статуса у пациентов с ожирением на фоне
длительного непрерывного комбинированного лечения. 50
- А. С. Аметов, М. Р. Исакова Суточное мониторирование
показателей углеводного обмена у больных с сахарным диабетом
2 типа на фоне монотерапии глимепиридом 56
- О. А. Кандалинцева, А. С. Аметов, Л. Н. Богданова Клиническое
значение комбинированной терапии росиглитазоном в сочетании
с инсулином у больных сахарным диабетом 2 типа 59

© ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, 2008.

Подписано в печать 20.10.2008 г.

Формат 60×88 1/8. Объем 13,5 п. л.

Печать офсетная. Бумага офсетная № 1.

Отпечатано в типографии Лига-принт. Тел.: (495) 465 5886.

Заказ

Тираж 2000 экз.

<i>Т. Ю. Демидова, О. Р. Галиева</i> Особенности лечения субклинического гипотиреоза у больных ожирением	64
<i>И. В. Воробьева, М. Ю. Репкина</i> Эффективность препарата Тиоктацид БВ на начальных стадиях диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа	67
<i>А. С. Аметов, Е. В. Карпова</i> Современный взгляд на инсулинотерапию у больных сахарным диабетом 2 типа в ежедневной клинической практике врача-эндокринолога	71
<i>Э. В. Минаков, Г. М. Панюшкина, Т. Н. Петрова</i> Тактика выбора рациональной фармакотерапии коллоидного пролиферирующего зоба у пациентов с хеликобактериозом, в условиях легкого и умеренно выраженного йодного дефицита	76
<i>А. С. Аметов, О. Л. Соловьева</i> Эндотелиальная дисфункция при СД 2 типа и пути ее коррекции Диабетом МВ	80
<i>Б. С. Абаева., Н. А. Черникова., А. С. Аметов., И. И. Кочергина</i> Роль и место таурина в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа	91

ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ДЕРМАТОЗЫ

<i>З. З. Кардашова, Е. А. Власова, И. С. Кастрикина, М. А. Лысенко, М. А. Модина</i> Использование витальной компьютерной фазометрии клеток крови в решении клинко-диагностических задач	96
<i>О. Ю. Олисова, К. В. Смирнов, В. В. Мак</i> Селективная фототерапия импульсного действия при ладонно-подошвенном псориазе	98
<i>Т. В. Соколова, А. П. Малярчук, Ю. В. Лопатина</i> К вопросу об обоснованности термина постскабиозный зуд	99
<i>Л. А. Новикова, Т. М. Бахметьева, Н. В. Кроль, А. А. Бахметьев</i> Заболеваемость заразными кожными заболеваниями в г. Воронеже за период 1999—2007 гг.	100
<i>А. П. Малярчук, Т. В. Соколова, Ю. В. Лопатина</i> Совершенствование визуальной диагностики чесотки	101
<i>Т. В. Соколова, Н. А. Кливитская, И. А. Дьячек, Е. В. Панкратова</i> Резистентности флоры зева и носа к антибиотикам и антимикотикам у больных атопическим дерматитом на примере московского региона	102
<i>М. П. Чернышова, Ю. Б. Тихонова</i> Динамика уровня заболеваемости атопическим дерматитом среди детей.	103
<i>И. В. Верхогляд</i> Новые подходы к терапии гнездной алопеции с использованием эксимерного лазера	104
<i>В. Н. Волгин, Т. В. Соколова</i> Сопряженность взаимовлияния эндо- и экзогенных факторов на возникновение базальноклеточного рака кожи	105

ИНФОРМАЦИЯ

<i>Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия последипломного образования</i> КОНКУРС на замещение вакантных должностей	106
<i>Правила для авторов</i>	107

75 ЛЕТ — ЭТО МНОГО ИЛИ МАЛО, ИЛИ НЕПРЕРЫВНАЯ ПОСЛЕДИПЛОМНАЯ ПОДГОТОВКА ВРАЧЕЙ ЭНДОКРИНОЛОГОВ И ДИАБЕТОЛОГОВ

Проф. кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, д.м.н. А. С. Аметов, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, к.м.н. И. И. Кочергина, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, к.м.н. Е. В. Доскина, проф. кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, д.м.н. Т. Ю. Демидова, проф. кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, д.м.н. Р. А. Манушарова, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, к.м.н. Л. В. Кондратьева, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, к.м.н. Л. П. Иванова, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, к.м.н. Н. А. Черникова

Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО

Медицинская наука — динамическая структура. После окончания медицинского института совершенствование профессиональных навыков и обучение врача, как правило, продолжается на протяжении всей профессиональной жизни. Вопрос об организации в Москве Института для повышения квалификации врачей был решен в 1928 г. Коллегией Наркомздрава. В подготовленном проекте были сформулированы основные задачи института: усовершенствование и специализация врачей, подготовка научных кадров, подготовка организаторов здравоохранения и больничных администраторов. Планировалось, что институт будет принимать на себя руководство учебно-методической деятельностью всех институтов усовершенствования и возглавит научные работы по проблемам усовершенствования медицинских кадров. Проект был одобрен Наркомздравом РСФСР и принят к исполнению. Через 2 года, 1 декабря 1930 года, в соответствии с Решением Правительства Российской Федерации был открыт Центральный институт усовершенствования врачей. Первое организационное собрание профессорско-преподавательского состава института состоялось 20 декабря 1930 г. На первом собрании присутствовали и принимали активное участие такие известные ученые, основатели будущих кафедр института, как — Авербах М. И. (кафедра глазных болезней), Киреев М. П. (кафедра инфекционных болезней), Лурия Р. А. (первая терапевтическая кафедра), Маргулис М. С. (кафедра нервных болезней), Розанов В. Н. (кафедра хирургии), Сысин А. Н. (кафедра коммунальной гигиены), Талалаев В. Т. (кафедра патологической анатомии) и др. 18 февраля 1931 г. Наркомздравом был утвержден Устав института, согласно которому институт определялся как головное учреждение в государственной системе усовершенствования врачей. За институтом закрепилось назва-

ние — Центральный институт усовершенствования и специализации врачей и организаторов здравоохранения. С первых дней организации института проводилась работа по формированию кафедр, созданию материально-технической базы, планированию и организации учебной и научной работы. В течение первого года работы в институте было создано 25 кафедр. В 1935 г. в ЦИУ было уже 58 кафедр и самостоятельных доцентских курсов.

Кафедра эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей была организована в 1933 г. на базе Научно-исследовательского института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов. Основателем её и первым заведующим кафедрой был заслуженный деятель науки РСФСР профессор Н. А. Шерешевский, консультантом старейший отечественный эндокринолог — профессор В. Д. Шервинский. В 2005 году исполнилось 100 лет со дня рождения их преемницы, выдающегося учителя и врача Екатерины Алексеевны Васюковой, которая с 1952 г. была директором Института эндокринологии. На базе этого института была создана проблемная комиссия Союзного значения «Физиология и патология эндокринной системы» (председатель — проф. Е. А. Васюкова). Начиная с мая 1965 г. по 1981 год Екатерина Алексеевна Васюкова являлась заведующей кафедрой эндокринологии ЦИУ (ЦОЛИУВ, в настоящее время ГОУ ДПО РМАПО). Профессору Е. А. Васюковой принадлежит более 200 научных работ, в том числе 13 монографий, сборников и руководств по эндокринологии. Под её руководством защищено 16 докторских и 63 кандидатских диссертаций.

Под руководством профессора Е. А. Васюковой впервые в стране детально разработаны вопросы взаимоотношений гормонов при гипоталамо-гипофизарных заболеваниях, таких как болезнь Иценко-Кушинга и акромегалия. Ученым кафедры принадлежит

приоритет в создании методов ранней диагностики сахарного диабета, в разработке классификации, диагностики и лечения аномалий полового развития, предложены методы лечения болезни Иценко-Кушинга, гинекомастии, заболеваний щитовидной железы. При Е. А. Васюковой на кафедре были внедрены современные иммунологические и дерматоглифические методы исследования при эндокринных заболеваниях, детально изучена система свертывания крови при эндокринной патологии, проведено первое клиническое исследование нового гормона щитовидной железы — тиреокальцитонина, влияющего на фосфорно-кальциевый обмен.

С 1988 года кафедра работает под руководством профессора Александра Сергеевича Аметова — ученика и последователя Екатерины Алексеевны Васюковой. Профессор А. С. Аметов вырос и сформировался как ученый в ЦОЛИУВ. После окончания аспирантуры на кафедре эндокринологии успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Гормон роста и тиреоидные гормоны при акромегалии». С 1980 г — доктор медицинских наук по специальности «эндокринология» и «радиология», с 1983 г. — профессор по специальности «медицинская радиология». Лауреат Государственной премии БССР 1988 г.

С 1988 г. — заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Российской Медицинской Академии последипломного образования МЗ РФ. С 1991 г. — директор Центра ВОЗ по обучению и информатике в области диабета. С 1972 г. ведет научную, научно-педагогическую и общественную деятельность.

Профессор А. С. Аметов — автор более 500 печатных работ, имеет 14 авторских свидетельств и патентов на изобретения (в том числе 5 международных), 26 учебных лекций, 12 методических рекомендаций, 59 печатных работ, опубликованных в зарубежной печати.

Основные научные исследования профессора А. С. Аметова посвящены изучению функциональных взаимоотношений между гормонами при болезни Иценко-Кушинга, акромегалии и диффузном токсическом зобе. На основании установленных физиологических закономерностей им разработана комплексная программа и алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников: первичного и вторичного гиперкортицизма, первичного и вторичного гиперальдостеронизма; диффузного токсического зоба, а также первичного и вторичного гиперпаратиреоза, что нашло отражение в печатных работах. Главные научные исследования последних лет направлены на изучение вопросов патогенеза и лечение сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии при сахарном диабете, обоснования патогенетических методов терапии и профилактики.

Под руководством и при непосредственном участии профессора А. С. Аметова разработаны и созданы 23 набора для медицинского микроанализа белковых, стероидных и тиреоидных гормонов. Разработана ме-

тодология медицинского использования радиоиммунологического определения кортизола, прогестерона, инсулина, тироксина, эстриола, эстрадиола и ферритина. Разработана и внедрена в практику здравоохранения унифицированная программа клинических и лабораторных испытаний радиоиммунологических наборов.

Под его руководством защищены 97 кандидатская и 8 докторских диссертаций. В рамках «Международной программы «Диабет» А. С. Аметовым создана и функционирует сеть учебно-консультативных центров по сахарному диабету в 37 городах России и СНГ.

Профессор А. С. Аметов является председателем специализированного Совета РМАПО (Д 208.071.05), Президентом «Международной программы «Диабет», членом Президиума Всероссийского общества эндокринологов, Европейской Ассоциации по изучению диабета, Всемирной Федерации Диабета, Главным редактором двух международных журналов: «Диабет. Образ жизни» и «Диабетогрфия», членом редколлегии и редсоветов журналов «Остеопороз и остеопатия», «Consilium Medicum», «Сахарный диабет», «Клиническая тиреоидология».

За длительную историю кафедры эндокринологии разработаны цели и задачи непрерывного медицинского образования по эндокринологии и диабетологии. Так, при обучении ставятся следующие цели — первичная подготовка специалистов эндокринологов и/или диабетологов и повышение квалификации врачей, не только эндокринологов и/или диабетологов, но и специалистов общей практики — терапевтов, хирургов, акушеров-гинекологов, неврологов и т. д..

Первичная подготовка или специализация, подготовка специалистов — эндокринологов и диабетологов. Решение данной проблемы осуществляется по двум направлениям — обучение в ординатуре (на протяжении 2-х лет) или интернатуре (1 год) или первичная переподготовка (3,5 месяца). В процессе обучения предоставляются первичные медицинские навыки и знания. В связи с тем, что наблюдается дефицит специалистов — эндокринологов, первичная подготовка кадров осуществляется посредством обучения «вчерашних» выпускников медицинских ВУЗов. Первичная подготовка осуществляется как при помощи общепризнанных мероприятий — лекций, практических занятий и семинаров, так и путем непосредственной работы под руководством сотрудников кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО и врачей базовых отделений. Немаловажную роль играет тесное взаимодействие и участие в процессе обучения врачей базовых отделений — 1 и 2 эндокринологических отделений ЦКБ ОАО РЖД и эндокринологическое отделение ЦКБ Гражданской авиации. Исходя из конкретных ситуаций — реальных больных, — в процессе занятий разбираются различные модели и прогнозируются варианты развития того или иного заболевания у определенного пациента. Помимо этого, что немаловажно, обучающиеся осу-

ществляют курацию пациента начиная с момента поступления в стационар и заканчивая выпиской, т. е. проходят все этапы — постановка диагноза, подбор терапии, осуществление мониторинга состояния и т. д. Однако, немаловажным является тот факт, что около 30% врачей прошедших первичную подготовку на кафедре, ощущают потребность в продолжении обучения и поступают для дальнейшего совершенствования знаний, умений и навыков в клиническую ординатуру по эндокринологии, а в дальнейшем и очную или заочную аспирантуру.

Подготовка специалистов проводится по всем основным вопросам эндокринологии и диабетологии и включает в себя следующие разделы:

- основы социальной гигиены и организации лечебно-профилактической службы по эндокринологии и диабетологии,
- теоретические основы эндокринологии/диабетологии,
- методы исследования эндокринных желез в клинике,
- заболевания гипоталамо-гипофизарной системы,
- патология надпочечников, островкового аппарата поджелудочной железы,
- заболевания щитовидной и околощитовидных желез,
- ожирение,
- эндокринные аспекты патологии половых желез,
- эндокринные синдромы, обусловленные патологией эпифиза,
- оценка иммунного статуса при эндокринных заболеваниях,
- эндокринные аспекты патологии костной ткани.

На кафедре эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии осуществляется подготовка научных кадров в клинической ординатуре, аспирантуре и докторантуре. Аспиранты и докторанты кафедры активнейшим образом участвуют в научно-исследовательской и преподавательской деятельности кафедры эндокринологии и диабетологии.

Общее усовершенствование врачей эндокринологов и диабетологов, осуществляется посредством обучения на циклах общего и тематического усовершенствования продолжительностью от 2 недель до 1,5 месяцев. Знания эндокринологии необходимы и врачам общей практики — терапевтам, семейным врачам, геронтологам, неврологам, акушерам-гинекологам, травматологам и др., для них проводятся циклы тематического усовершенствования по различным разделам эндокринологии. В табл. 1 представлена характеристика циклов, проводимых на кафедре.

При проведении циклов тематического усовершенствования особое внимание уделяется ранней диагностике, профилактике и вопросам реабилитации и долечивания пациентов с различными эндокринными заболеваниями при отсутствии специалиста-эндокринолога. В связи с тем, что в последнее время

Таблица 1. Характеристика циклов общего и тематического усовершенствования врачей различных специальностей, проводимые на кафедре эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии

Название цикла	Длительность	
	месяцы	часы
Клиника, диагностика и лечение эндокринных заболеваний	1,5	216
	1	144
Клиническая эндокринология	0,75	108
	0,25	36
Избранные вопросы эндокринологии	0,5	72
Заболевания щитовидной железы	0,5	72
	0,25	32
	2 дня	12
Избранные вопросы тиреологии	0,25	36
	2 дня	12
Вопросы половой патологии	0,5	72
	0,25	36
Клиническая диабетология	1	144
	0,5	72
Сахарный диабет	0,25	32
	2 дня	12
Ожирение	0,25	32
	2 дня	12
	1 день	6
Ожирение и сахарный диабет	0,5	72
	0,25	32
	2 дня	12

наблюдается неуклонный рост количества пациентов с сахарным диабетом (особенно сахарным диабетом 2 типа), патологией щитовидной железы (особенно с узловыми образованиями щитовидной железы), а также отмечается синтропия многих соматических заболеваний (ИБС, стенокардия, артериальная гипертензия, поликистоз яичников и др.) с эндокринными нарушениями, на наш взгляд обязательным условием успешной медицинской практики специалистов различных медицинских направлений является знание основ эндокринологии. Это является идеологией кафедры — внедрение основ эндокринологии среди специалистов различных медицинских направлений. Однако, прохождение курсов усовершенствования должно осуществляться дифференцировано, исходя из специфики основной деятельности специалиста. Например, для хирургов необходимы знания по проблемам и заболеваниям щитовидной железы и избранным вопросам эндокринологии; акушерам-гинекологам — «Вопросы половой патологии», «Ожирение» и «Избранные вопросы эндокринологии»; офтальмологам — «Сахарный диабет» и «Заболевания щитовидной железы» и т. д.

Традиционно в программе усовершенствования используются такие мероприятия как лекции, практические занятия, семинары и клинические разборы. В процессе обучения используются — просмотр с последующим обсуждением учебных фильмов и работа

с компьютерными программами.

Уровень подготовки врачей курсантов оценивается на каждом этапе обучения — на первом занятии — при помощи вводного тестового контроля с дальнейшим обсуждением вопросов вызывающих наибольшие затруднения при ответах. Это помогает в дальнейшем на лекциях и практических занятиях уделить большее внимание конкретным вопросам. В последующем, изучение каждого раздела — темы заканчивается рубежным тестовым контролем. Итоговый контроль знаний совмещается с сертификационным экзаменом, при успешной сдаче которого врачи-курсанты, имеющие необходимый пакет документов, получают или продлевают уже имеющийся сертификат специалиста эндокринолога или диабетолога. Итоговый и/или сертификационный экзамен состоит из двух этапов. На первом этапе — курсанты отвечают на вопросы одного из вариантов тестового контроля (состоящего из 100 вопросов и оцениваемого по стандартной шкале), второй — устный ответ по билету.

В табл. 2 представлена характеристика ежегодно проводимых циклов усовершенствования на кафедре эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии.

Таблица 2. Характеристика циклов усовершенствования, ежегодно проводимых на кафедре эндокринологии и диабетологии.

Название цикла и вид усовершенствования *	Количество циклов в год	Продолжительность цикла
Клиника диагностика и лечение эндокринных заболеваний ОУ*	2	1,5 месяца 216 часов
Клиника диагностика и лечение эндокринных заболеваний ОУ*	4—5	1 месяц 144 часа
Клиника диагностика и лечение эндокринных заболеваний ОУ*	1—3	1 месяц 144 часа
Клиническая диабетология ТУ*	2	3 недели 108 часов
Клиника диагностика и лечение эндокринных заболеваний ПП	2—3	3,5 месяца 576 часов

* примечания: ОУ — общее усовершенствование, ТУ — тематическое усовершенствование, ПП — первичная переподготовка.

Неуклонный интерес к проблемам эндокринологии и диабетологии доказывается и постоянным невыполнением плана по набору курсантов на циклы. При плане набора от 28 до 35 курсантов, на каждом цикле зачисляется до 10% дополнительных курсантов на бюджетной или хозрасчетной основе.

Ежегодно на кафедре проводятся циклы для профессорско-преподавательского состава медицинских институтов и университетов.

Немаловажным является обучение врачей на местах, т. е. проведение выездных циклов. Это позволяет охватить большой контингент обучаемых курсантов, сэкономить бюджетные средства краевым и/или

областным отделам здравоохранения. Ежегодно сотрудники кафедры эндокринологии и диабетологии осуществляют 2—3 выездных цикла в различные регионы Российской Федерации. В ряде случаев проводятся совместные циклы усовершенствования с базовыми медицинскими ВУЗами.

Очень важным является тот факт, что многие врачи (около 30% на каждом цикле) — уже прошедшие обучение на кафедре — в клинической ординатуре, аспирантуре или на цикле усовершенствования ранее приезжают к нам учиться повторно. Отрядным является тот факт, что в число курсантов не только первичных но и постоянно повышающих свои знания входят и иностранцы — представители ближнего зарубежья из — Казахстана, Узбекистана, Латвии, Украины и др.

В настоящее время на кафедре эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ведется активная научно-исследовательская работа. Сотрудники кафедры активно принимают участие в отраслевой научно-исследовательской программе «Последипломное образование медицинских кадров». Также ведется работа по трем инициативным программам:

1. Оптимизация диагностики и терапии заболеваний щитовидной железы.

Основными целями и задачами данного направления исследования являются:

- анализ клинико-морфологических и лабораторных особенностей заболеваний щитовидной железы и разработка методов лечения пациентов данных групп с использованием различных современных медикаментозных средств;
- оценка эффективности новых лекарственных препаратов, как в комплексном лечении, так и в виде монотерапии различных заболеваний щитовидной железы (диффузного токсического зоба, узлового зоба и др.), а также их осложнений.

Широкая распространенность заболеваний, протекающих с тиреотоксическим синдромом, состояниями гипо- и гипертиреоза и их осложнениями, а также значительная частота злообразований в щитовидной железе послеоперационных рецидивов определили актуальность данного исследования.

Для обследования пациентов используются как традиционные, так и самые современные методы исследования: иммуноферментные методы определения уровней гормонов в венозной крови, УЗИ щитовидной железы с исследованием кровотока, КТ орбит, МРТ, ЭХОКГ, ЭКГ, биохимическое и общеклиническое исследование крови, данные цитоморфологических исследований и др.

2. Разработка новых подходов к диагностике и терапии сахарного диабета, метаболического синдрома и их осложнений.

Основными целями и задачами данного направления исследования являются:

- разработка алгоритмов диагностики и оптимальной терапевтической тактики ведения пациентов

с сахарным диабетом и метаболическим синдромом, а также лечение их осложнений;

- разработка и оптимизация лечения (на основе новейших фармакологических разработок) пациентов с сахарным диабетом и его осложнениями — диабетической периферической невропатией, нефропатией, дислипидемией, остеопорозом, а также сочетания сахарного диабета 1 и 2 типа и различных соматических заболеваний (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и др.);
- оценка эффективности новых методов лечения и профилактики, как сахарного диабета (1 и 2 типов), так и метаболического синдрома;
- оценка влияния на развитие, как ранних, так и поздних осложнений сахарного диабета и метаболического синдрома обучения в специализированных школах для больных сахарным диабетом.

Наряду с другими Российскими учреждениями, на кафедре эндокринологии и диабетологии проводятся совместные международные исследования с различными странами — США, Францией, Германией и др. Кафедра эндокринологии и диабетологии является базой Фармкомитета РФ, в связи с этим проводятся клинические исследования по апробации и внедрению в клиническую практику новых лекарственных препаратов для лечения эндокринных заболеваний, разработанных ведущими учеными России, Швейцарии, Венгрии, Франции, Дании, Германии, США и других стран.

Результаты и достижения современной эндокринологии и диабетологии находят свое отражение и в преподавательской деятельности. Результаты, полученные методами доказательной медицины, сразу включаются в лекционный материал или обсуждаются на семинарских и практических занятиях. Концептуальной основой академической работы кафедры эндокринологии и диабетологии стала разработка и непрерывное и постоянное внедрение в клиническую практику и учебный процесс новейших научных разработок.

По результатам научных исследований сотрудники кафедры регулярно участвуют в Международных симпозиумах и конференциях, выступают с докладами, посвященными самым современным вопросам патогенеза, диагностики и лечения эндокринных заболеваний. Ежегодно кафедра эндокринологии принимает активнейшее участие в работе Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». Результаты научной работы кафедры постоянно публикуются как в отечественных, так и зарубежных научных медицинских периодических изданиях, монографиях, учебных пособиях, тезисах и т. д.

Немаловажным аспектом деятельности преподавателей кафедры эндокринологии и диабетологии является просветительская. Сотрудники кафедры постоянно публикуют результаты научных исследований, последние достижения по изучению патогене-

за, диагностике и лечения сахарного диабета в отечественных и зарубежных журналах.

Большая работа проводится сотрудниками кафедры по обучению пациентов. С этой целью на базе кафедры активно работает международная некоммерческая программа «Диабет».

В базовых клиниках: 1 и 2 эндокринологических отделениях НУЗ ОАО РЖД и эндокринологическом отделении ЦКБ Гражданской авиации созданы и активно работают «Школы для больных сахарным диабетом» и «Школа для больных ожирением», занятия в которых проводят сотрудники кафедры, врачи базовых отделений, а также ординаторы, обучающиеся на кафедре. Все пациенты с сахарным диабетом, находящиеся на стационарном лечении в базовых отделениях, в обязательном порядке проходят обучение в школе для больных сахарным диабетом.

Издается специализированный журнал для больных сахарным диабетом — «Диабет. Образ жизни» с периодичностью 6 номеров в год. В номерах журнала особое внимание уделяется современным методам и возможностям лечения сахарного диабета и мерам по профилактике его осложнений, отражаются современные разработки медикаментозных средств и т. д. В работе над журналом принимают активное участие читатели — пациенты с сахарным диабетом или родственники, в чьих семьях есть больные этим недугом.

«Школа для больных с ожирением» рассчитана на посещение как стационарных, так и амбулаторных больных. В связи с тем, что в многочисленных исследованиях было доказано, что для достижения наилучшей компенсации сахарного диабета недостаточно правильных назначений лечащего врача, а очень важна мотивация и знания самого пациента, так как на 95% успех лечения зависит от его участия в лечении, в программы циклов усовершенствования врачей эндокринологов и диабетологов в обязательном порядке были введены занятия по обучению больных в специализированных школах. Также созданы школы для больных с постменопаузальным остеопорозом, тирошкола для больных с заболеваниями щитовидной железы и др.

Аспиранты и ученики кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО, понимая всю важность и необходимость просветительской деятельности и обучения пациентов с различной эндокринной патологией, на своих рабочих местах продолжают традиции кафедры.

- Практика подтвердила состоятельность и высокую эффективность разработанной на кафедре эндокринологии и диабетологии модели триединства —
- «следование историческим традициям»
 - «применение новейших технологий в обучении врачей»
 - «обучение пациентов».

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

А. С. Аметов,

Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

Эндокринология как область науки с каждым годом привлекает к себе все большее внимание исследователей. Развитию эндокринологии главным образом способствуют накопление знаний в области действия гормонов, а также разработка новых и усовершенствование уже существующих методов диагностики, включая методы получения прижизненного изображения эндокринных органов и систем.

Эндокринология, как и многие другие медицинские дисциплины, в течение последнего столетия пережила много самых различных событий и изменений, что послужило мощным стимулом к разработке новых профилактических, диагностических и терапевтических подходов.

Рассуждая о перспективах, вне всякого сомнения, в первую очередь мы должны хорошо знать свое прошлое.

Около 100 лет тому назад Starling, описывая секретин — субстанцию, секретирующуюся в кровотоке из тонкого кишечника для стимуляции поджелудочной железы — впервые использовал термин «гормон». В своих лекциях Starling предположил, что эндокринная и нервная системы имеют два различных механизма координации и контроля за функциями органов. Таким образом, эндокринология нашла свое первое признание в дисциплине, которая называлась физиология млекопитающих.

Тесной взаимосвязи неврологии и эндокринологии также способствовала информация о том, что нейропептиды могут быть синтезированы за пределами нервной системы. В свою очередь классические гормоны оказывают на ЦНС и поведенческий, и функциональный эффекты. Несомненный вклад в развитие эндокринологии внесли знания о том, что катехоламины секретируются как надпочечниками, так и нейронами, а вазопрессин и окситоцин секретируются как нейронами, так и эпителиальными клетками.

Объединение эндокринологии с иммунологией подтверждается результатами уникальных исследований, убедительно демонстрирующих, что классические гормоны участвуют в регуляции иммунного ответа. Тогда как цитокины, производимые иммунными клетками, влияют в свою очередь и на эндокринную систему. Причем обнаружено, что эндокринные органы секретируют в том числе и цитокины. Огромную роль сыграло также признание, что эндокринная, иммунная и нервная системы на самом деле представляют собой единую интегрированную систему контроля за функцией большинства органов и систем.

Особо важное значение для развития эндокринологии имели исследования в области молекулярной

биологии. В частности, были продемонстрированы возможность производства гормонов с помощью ДНК-рекомбинантной технологии и идентификация новых гормонов путем позиционного и/или функционального клонирования.

Успехи в клеточной биологии, молекулярной биологии и генетике особенно в последние годы позволили объяснить многие механизмы развития эндокринных заболеваний, секреции гормонов и их действие. Несмотря на то, что эти успехи очень тесно связывали эндокринологию с молекулярной клеточной биологией, они все-таки не изменили мнения о главном предназначении эндокринной системы — координация и контроль функций органов и систем.

На основании того, каким образом они взаимодействуют с клетками-мишенями, гормоны могут быть разделены на две группы. Первая группа включает гормоны, которые не проникают внутрь клетки, и их сигналы через вторичные мессенджеры генерируются, взаимодействуя с рецепторами, расположенными на поверхности клетки.

Все полипептидные гормоны также как моноамины и простагландины, используют рецепторы на поверхности клетки.

Вторая группа включает в себя гормоны, проникающие внутрь клетки. Эти гормоны связываются с внутриклеточными рецепторами, которые функционируют на уровне ядра клеток-мишеней и регулируют экспрессию генов. Классическими гормонами, которые используют внутриклеточные рецепторы, являются тиреоидные и стероидные гормоны.

Гормоны обеспечивают различные способы сообщения между различными органами и тканями, чтобы дать возможность специализированным клеткам в организме, в целом, реагировать на изменения во внутренней и внешней среде.

Интересно отметить, что ранние концепции в эндокринологии базировались на существовавших тогда фактах, которые казались очень логичными и покоряли нас своей простотой (табл. 1).

Однако ни одна из этих концепций не устояла до настоящего времени. В частности, ни один ген не кодирует только один гормон. Напротив, различные гормоны могут генерироваться из «материнского гена» или во время процессинга mРНК, или на белковом уровне, или путем простого отщепления, или путем альтернативной сцепки, в результате которой могут производиться различные гормоны. Например, из проопиомеланокортина образуется АКТГ, а/в-МСГ, липокортин и эндорфины.

Таблица 1. Парадигмы в эндокринологии XX века (Roger Bouillon, 2003)

1 ген → 1 гормон
1 клетка → 1 гормон
1 гормон → 1 рецептор
1 гормон → 1 согласованная функция
Концентрация гормона = гормональный ответ
1 гормональная терапия → унифицированный предсказуемый ответ у всех пациентов

Идея, что одна клетка генерирует только один гормон, также была опровергнута: β -клетки поджелудочной железы производят не только инсулин, но и амилин, и хромографин, а многие гипофизарные клетки также синтезируют несколько гормонов.

Интересно отметить, что мнение о том, что один гормон активирует только ему предназначенный рецептор, а затем стимулирует функционально согласованную активность клетки-мишени, была также пересмотрена. Так как один гормон может связываться с несколькими рецепторами и, наоборот, многие из рецепторов могут стать разнородными и связываться с различными гормонами.

Наконец, многие клетки-мишени экспрессируют огромное количество ядерных и мембранных рецепторов, большинство из которых стимулируют или модулируют большой круг вторичных сигнальных путей.

В настоящее время установлен целый ряд различных сигнальных молекул, которые делят с тиреоидными и стероидными гормонами способность функционирования на уровне ядра, отвечая на внутриклеточные сигналы и сигналы окружающей среды. Причем, не все они являются продуктами эндокринных тканей. Более того, некоторые из сигнальных молекул поступают в клетки-мишени из кровотока как классические эндокринные гормоны, в то время как другие молекулы имеют паракринные функции и/или аутокринные функции.

Причем, из такого кажущегося хаотичным разнообразия информации клетки должны выбрать программы действия от диапазона дифференциация/дифференциация, или от пролиферации до апоптоза — запрограммированной и контролируемой клеточной гибели.

Невероятно важно с практической точки зрения, что огромное количество причин, до сих пор плохо охарактеризованных, приводят к тому, что не все пациенты одинаково реагируют на один и тот же гормон. В свою очередь их ответная реакция может зависеть и от так называемой генетической гетерогенности, и от воздействия различных факторов окружающей среды.

Следует подчеркнуть, что изменилось и само определение, что такое «гормон». Так, классическое определение гормона гласит: «гормон — химическое вещество, производимое специализированной железой, секретлируемое в кровоток и транспортируемое в ткани, находящиеся на расстоянии, с целью вызывания физиологического ответа».

Несмотря на то, что классическое определение гормона справедливо, в настоящее время, к нему следует добавить некоторые современные и очень важные факты:

1. Многие гормоны не являются продуктом специализированной железы, а производятся специализированными клетками, разбросанными в других тканях, например, эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта, или производятся «нормальными — обычными» клетками, например жировыми клетками (адипоциты), секретирующими лептин, адипонектин, резистин и т. д.
2. Наряду с паракринными и аутокринными сигналами, могут быть использованы так называемые простые нутриентные сигналы, например, ионы кальция, аминокислоты.
3. Многие рецепторы гормонов присутствуют в клетках, которые вообще не считаются эндокринными клетками-мишенями.

Например, на сегодняшний день хорошо известны липофильные сигнальные молекулы, которые используют ядерные рецепторы. Они представлены дериватами витаминов А и Д, эндогенными метаболитами, такими как окистеролы и желчные кислоты, а также ненатуральными химическими соединениями, находящимися в окружающей среде — ксенобiotics. Все эти молекулы обозначены как лиганды ядерных рецепторов. В свою очередь ядерные рецепторы для всех этих сигнальных молекул структурально взаимосвязаны и имеют общее название — суперсемейство ядерных рецепторов.

Обсуждая место производства гормонов, следует обратить внимание на различия в представлениях по этому вопросу между классической и современной эндокринологией (табл. 2).

Таблица 2. Происхождение гормонов

Классическая эндокринология	Современная эндокринология
1. Гипофиз, гипоталамус	1. Печень и др. клетки → инсулино-подобный фактор роста
2. Щитовидная железа, С-клетки	2. ЖКТ → гормоны ЖКТ, грелин
3. Надпочечники	3. Почки → эритропоэтин, 1, 25 (ОН) ₂ Д
4. Яички, Яичники	4. Эндотелий → эндотелин, аденомодулин
5. Поджелудочная железа (эндокринная)	5. Кожа/молочные железы → PTH ₂ P
	6. Жировые клетки → лептин, резистин, адипонектин
	7. Головной мозг → нейропептиды
	8. Кости → фосфатонины

Спустя столетие активных исследований в эндокринологии можем ли мы прогнозировать открытие новых гормонов и, таким образом, прогнозировать будущее фундаментальной эндокринологии? Анализируя геном человека и используя для этих целей целый ряд современных компьютерных технологий, способных сравнить последовательность ДНК/РНК/

Таблица 3. Прошлое и будущее эндокринологии (R. Bouillon)

Годы	Исследования щитовидной железы	Исследования надпочечников	Терапия сахарного диабета
1968	1. Белково-связанный йод/бутанол-экстрагируемый йод	1. Томография X-ray 2. Пневморетроперитонеум	1. Длительно-действующий инсулин. Классические шприцы 2. Первые официальные руководства
2001	1. Св. T ₃ , св. T ₄ 2. Суперчувствительный ТТГ III поколения	1. Динамическая КТГ 2. ЯМРТ 3. Сцинтиграфия с метайодбензилгуанедином 4. Позитронно-эмиссионная томография	1. Базово-болюсная терапия 2. Инсулиновые насосы 3. Инсулиновые аналоги 4. Доказательная медицина (DCCT, UKPDS)
2030—2040	1. Предсказание /профилактика заболеваний щитовидной железы 2. Селективный ответ тканей-мишеней (сердце, мышцы, мозг) 3. Селективные гормональные миметики агонисты/антагонисты	1. Функциональное изображение 2. Стероидный биосинтез 3. Экспрессия клеточно-специализированных генов 4. Визуализация соотношения деление клеток/гибель клеток	1. ? Инсулиномиметики 2. ? Раннее выявление преддиабета 3. β-клеточная инженерия

аминокислоты, можно таким образом идентифицировать новые члены «старых» гормонов» или новые гормональные рецепторные семьи. Известно, что многие гормоны происходят путем модификаций из других структур, таких как холестерин, аминокислоты, что требует многоэтапных ферментных реакций с последующим образованием гормона. В этих случаях нет необходимости в геномном анализе. Известно также, что многие гены человека до сих пор идентифицированы как производные ДНК, а серии гормонов и гуморальных факторов были определены недавно с помощью так называемой функциональной геномики.

Хорошим примером недавних открытий может быть определение новых членов α и β субъединиц гипофизарных гликопротеинов. Одна из которых, как было установлено, имеет тиреоид-стимулирующую активность. Интересно подчеркнуть также, что число известных рецепторов существенно превышает количество известных гормонов. Несмотря на наличие огромного количества G-белковосвязанных рецепторов, только 50 генов, кодирующих ядерные рецепторы, были идентифицированы в геноме человека.

Большое количество рецепторов с неизвестными лигандами получили название орфановые рецепторы. Однако они потеряют статус орфана, в случае, когда их лиганд будет определен.

Вне всякого сомнения исследования в области рецепторов являются чрезвычайно перспективными для фармацевтических и биотехнологических компаний с целью создания новых лекарственных препаратов и новых подходов для лечения эндокринных заболеваний.

Несомненно, что быстрая эволюция фундаментальной эндокринологии отразилась на прогрессе и клинической эндокринологии. Следующие поколения эндокринологов, очевидно, смогут прогнозировать и, возможно, предотвращать развитие многих заболеваний щитовидной железы. Более того, наличие расхождений между уровнем свободных тиреоидных гормонов и симптомами на уровне тканей-мишеней очевидно может быть преодолено путем определения

концентрации гормонов или их активности на уровне специфических тканей (табл. 3).

Важные исследования и их результаты, полученные за последние три десятилетия, значительно улучшили качество жизни многих больных сахарным диабетом, а также существенным образом повлияли на классификацию, критерии диагностики, современные методы терапии и профилактики данного заболевания.

Открытие инсулина в 1921 году Бантингом и Бестом в Университете г. Торонто вне сомнения является одним из наиболее значимых достижений в области современной медицины. В дальнейшем Коллип произвел очистку субстанции, полученной из поджелудочной железы собаки, до такого уровня, что ее возможно было вводить человеку, и Леонард Томсон был первым пациентом, которому 11 января 1922 года в госпитале г. Торонто была сделана инъекция инсулина. В последующие месяцы были разработаны стандартные методы очистки субстанции, и вскоре инсулин стал коммерчески доступен, а открытие инсулина было признано революционным достижением в области не только диабетологии, но и медицины в целом.

Известно, что больные сахарным диабетом страдают от сосудистых, неврологических и органоспецифических нарушений, связанных с основным заболеванием. Частота, тяжесть и прогрессирование многих осложнений связаны не только с длительностью заболевания, но и со степенью гипергликемии и обусловленных ею метаболических нарушений. Есть и другие факторы, влияющие на остроту осложнений, а также на заболеваемость и смертность. Следует подчеркнуть, что стратегии, которые были разработаны, действительно позволили улучшить гликемический контроль у больных сахарным диабетом. Результаты, полученные в рамках исследования «Контроль за диабетом и его осложнениями» (DCCT) продемонстрировали возможность снижения риска развития ретинопатии, нефропатии и нейропатии в среднем на 50%. Таким образом, были закончены споры о необходимости обеспечения хорошего гли-

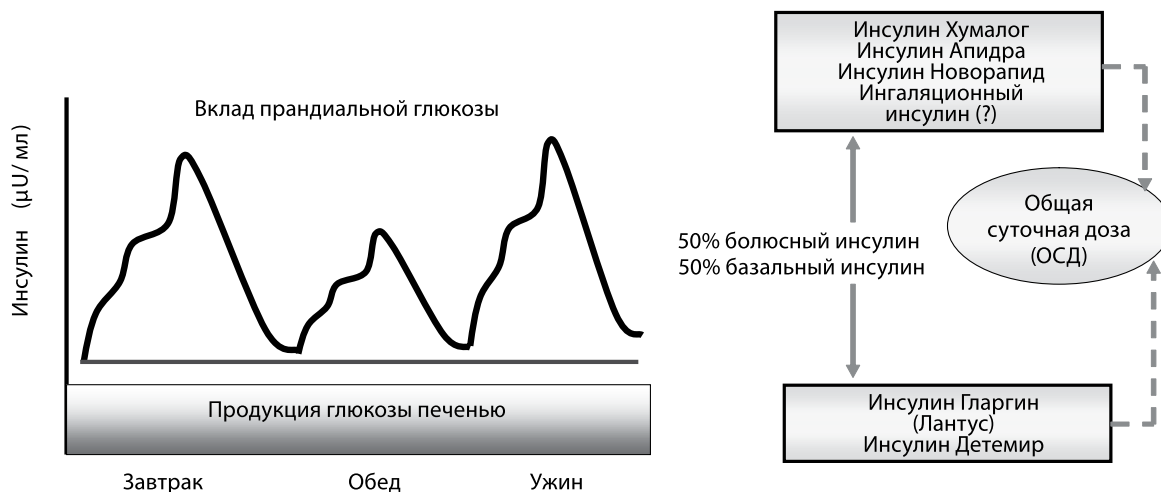


Рис. 1. Схема заместительной инсулинотерапии, разработанной для имитации физиологической секреции инсулина (I. Rosenstock et al., 2006)

кемического контроля в плане предотвращения долгосрочных осложнений.

В развитие исследования DCCT в 1994 году был инициирован клинический протокол EDIC (The Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications), в котором приняли участие 1375 пациентов с сахарным диабетом 1 типа из 1425 пациентов, участвовавших в исследовании DCCT. Необходимо особо отметить, что, несмотря на некоторое ухудшение показателей гликемического контроля, у этих пациентов **было четко зафиксировано сохранение достигнутых в рамках DCCT клинических эффектов**, что позволило сделать заключение о наличии у больных сахарным диабетом **сосудистой или метаболической памяти**. Кроме того, было выдвинуто предположение, что чем быстрее будут достигнуты цели лечения и чем дольше они будут зафиксированы, тем более значимы могут быть проявления метаболической и сосудистой памяти. Несомненно, что механизмы формирования метаболической или сосудистой памяти нуждаются в детальном изучении.

Результаты, полученные в рамках исследований DCCT и EDIC, явились хорошим стимулом применения аналогичного подхода по отношению и к больным сахарным диабетом 2 типа.

Таким образом, настало время расширения или переопределения концепции интенсивной терапии. Целью интенсивной терапии при сахарном диабете должно быть снижение риска развития и прогрессирования осложнений диабета посредством реализации программы мероприятий по уменьшению сосудистого риска, на регулярной, долгосрочной основе.

В связи с вышеизложенным в последнее время вместо термина «интенсивная» инсулинотерапия предлагается использовать термин «гибкая» инсулинотерапия. Основой **гибкой** инсулинотерапии является многокомпонентная программа, разработанная с целью обеспечения **эффективной** инсулинотерапии, сочетающей инсулины ультракороткого или короткого действия перед основными приемами пищи

с постоянной базальной секрецией инсулина в течение 24 часов (рис. 1).

Обсуждая потенциальные возможности и перспективы инсулинотерапии, нельзя не сказать о преимуществах терапии с помощью **инсулиновых насосов**. Одним из наиболее важных преимуществ использования инсулиновых насосов по сравнению с многократными ежедневными инъекциями инсулина является практически отсутствие нежелательных «пиков и долин» — колебаний гипер- и гипогликемий в течение суток. Кроме того, использование инсулиновых насосов зачастую приводит к уменьшению потребностей организма в инсулине и достижению гликемического контроля, при этом добиваясь снижения количества эпизодов умеренной и тяжелой гипогликемии.

Инсулиновые насосы предоставляют нам возможность более аккуратно подбирать дозу препрандиального инсулина. Так, в частности, были проведены исследования у больных сахарным диабетом 1 типа, касавшиеся определения общей дозы инсулина, в двух группах, одна из которых использовала инсулиновые насосы, а вторая — многократные инъекции инсулина. В группе, которая использовала инсулиновые насосы, суточная доза инсулина была на 18% меньше, при снижении уровня HbA1c с 8,4% до 7,7%. Параллельно фиксируя меньшую прибавку веса в этой группе, исследователи пришли к заключению, что этот вид инсулинотерапии более физиологичен.

На первый взгляд казалось, что качество жизни пациентов на инсулиновых насосах будет хуже. Однако было убедительно показано, что шкалы, определяющие качество жизни, улучшались при переходе пациентов на инсулиновые насосы. Пациенты отмечали, что инсулинотерапия с помощью насосов позволяет им вести более свободный образ жизни, в сочетании с улучшением гликемического контроля.

Для пациентов, которые не нуждаются или не готовы к использованию столь интенсивных режимов инсулинотерапии, реальной альтернативой является

самостоятельное смешивание инсулина НПХ и прандиальных инсулинов **или использование готовых смесей, которые обеспечивают удобный, эффективный и безопасный режим инсулинотерапии.**

- Таким образом, основными причинами разработки готовых смесей на основе аналогов человеческого инсулина были следующие:
- Наличие одновременного эффективного и простого в применении комбинированного препарата
- Использование физиологических преимуществ **аналога** инсулина ультракороткого действия

Одним из удачных примеров реализации такого подхода является инсулин Хумалог® Микс™ 25 (Eli Lilly, США), представляющий собой готовую смесь из 75% протаминизированной суспензии инсулина лизпро и 25% инсулина лизпро (Хумалог®). Протаминизированный компонент обеспечивает потребность в базальном инсулине, так как является аналогом инсулина средней продолжительности действия, а компонент с ультракоротким действием контролирует колебания постпрандиальной гликемии.

Раздел, касающийся современного состояния и перспектив применения инсулинотерапии, был бы не полон без упоминания возможностей использования орального инсулина. Со времени открытия инсулина исследователи активно пытаются разрабатывать препараты для перорального применения. До настоящего времени практически все созданные **пероральные формы инсулина** потерпели неудачу.

Фактически два препятствия должны быть преодолены для того, чтобы инсулин, поступивший в организм человека перорально, мог бы проникнуть через стенку кишечника и достичь кровотока: барьер слизистой и протеолитические ферменты желудка и кишечника, разрушающие макромолекулы. В норме эпителиальные клетки кишечника, носящие название энтероциты, создают интактные клеточные слои, которые препятствуют транспорту макромолекул в интерстициальное пространство кишечной стенки. Для того, чтобы преодолеть барьерный эффект, создаваемый стенкой кишечника, разрабатываются специальные поверхностно-активные агенты доставки.

В дальнейшем использовались и другие возможности для транспортировки инсулина через кишечную систему, включая применение для этой цели жирных кислот, а для защиты применялись микросферы или наносферы.

В этой связи огромный интерес представляют исследования академика Н. А. Платэ, Л. И. Валуева и соавт., сформулировавших концепцию создания полимерных производных инсулина для перорального применения. Инсулин иммобилизируют в полимерном гидрогеле с помощью модифицированного специфического ингибитора протеиназ. Ингибитор предотвращает протеолиз инсулина и обеспечивает повышение скорости проникновения гормона в кровоток. В эксперименте авторы показали, что пероральное применение препаратов инсулина, пред-

варительно обработанных гидрогелем, приводит к снижению уровня глюкозы в крови.

Важное место в клинических исследованиях на современном этапе и на перспективу занимают **трансплантация поджелудочной железы и трансплантация островковых клеток.**

Успешная клиническая трансплантация поджелудочной железы пациенту с сахарным диабетом 1 типа была впервые выполнена в 1966 году в США, в Университете штата Миннесота. С тех пор оперативная техника и препараты, применяющиеся для иммуносупрессивной терапии, существенно улучшились. В настоящее время применяется три основных трансплантационных подхода: одновременная трансплантация поджелудочной железы и почки, трансплантация поджелудочной железы после почки и, наконец, трансплантация только поджелудочной железы.

Очевидно, перспективным направлением является **использование псевдо-β-клеток**, полученных с помощью генно-инженерной технологии и повторяющих глюкозоопосредованную секрецию инсулина. Известно, что посредством переноса гена, клетки могут быть запрограммированы на синтез и секрецию инсулина. Серьезным достижением в этой области может быть разработка клеточной линии, которая как физиологических условиях реагировала бы на глюкозу и секретировала инсулин. Идеально, чтобы эта клеточная линия была неиммуногенной и, следовательно, не подвергалась опасности отторжения. Исследования в этом направлении также продолжаются.

Современные исследования, посвященные патофизиологии сахарного диабета 2 типа и его многочисленных осложнений, дали возможность разработать международные и национальные программы по управлению гипергликемией и другими метаболическими нарушениями при данном заболевании.

В этой связи необходимо особо отметить факт появления в международной печати наряду с рекомендациями IDF, — Согласованного Постановления Американской Диабетической Ассоциации и Европейской Ассоциации по изучению диабета, касающегося управления гипергликемией при сахарном диабете 2 типа. Было подчеркнуто, что в «общем» гликированный гемоглобин, равный 7%, является той точкой отсчета, на основании которой принимаются те или иные решения. Однако, когда мы говорим не об общих, а об индивидуальных целях, то в этом случае гликированный гемоглобин должен быть максимально близким к 6%. Таким образом, Согласованное Постановление указало, что $HbA_{1c} \geq 7\%$, должен рассматриваться как указание к действиям, направленным на изменение терапии.

Говоря о принципах выбора антигипергликемических мероприятий, группа экспертов указала, что необходимо обращать внимание не только на эффективность применительно к снижению уровня глюкозы, но и оценивать возможные дополнительные эффекты, которые могут снизить развитие долгосрочных осложнений, а также обращать внимание

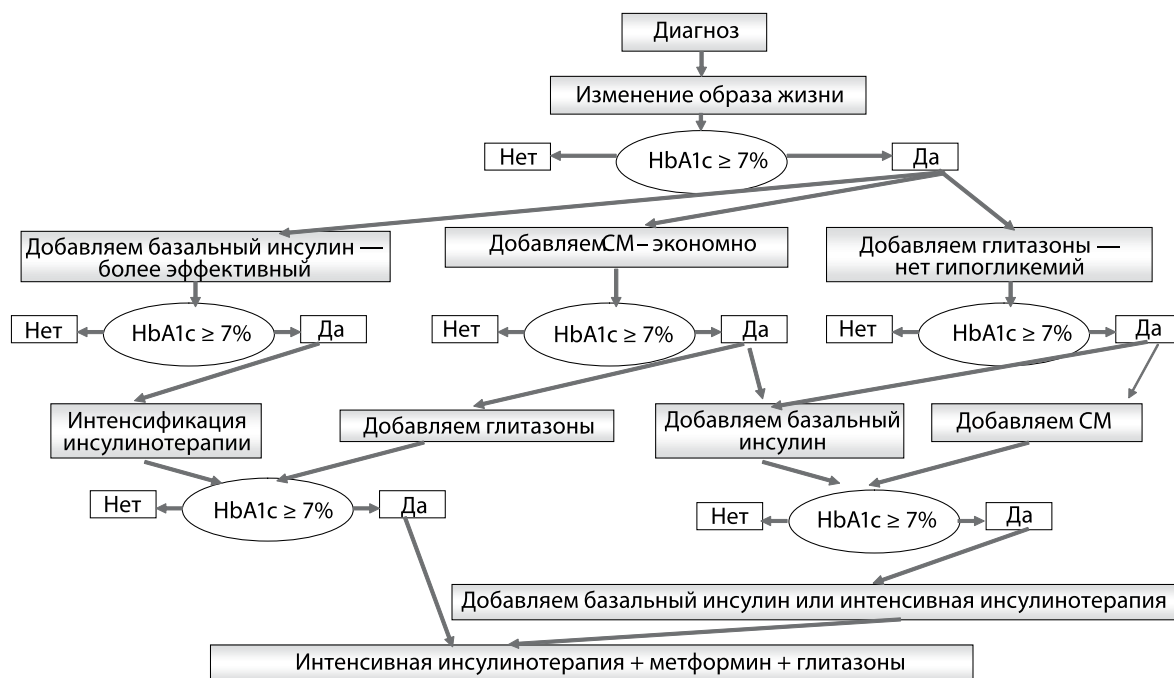


Рис. 2. Алгоритм метаболического управления сахарным диабетом 2 типа (EASD-ADA, 2006)

на профили безопасности, переносимость препарата и его стоимость (рис. 2).

Было также подчеркнуто, что выбор целей лечения и медикаментов, которые необходимо использовать для их достижения, должны быть индивидуальны для каждого пациента, балансируя между потенциальным снижением гликированного гемоглобина и долгосрочным положительным влиянием на риск развития осложнений с побочными эффектами, переносимостью препарата и стоимостью лечения.

Вне всякого сомнения, согласованные рекомендации EASD-ADA характеризуются явной интенсификацией действий, направленных на достижение целей терапии. Обращает на себя внимание факт раннего назначения инсулинотерапии. Так, один из вариантов продолжения лечения предполагает назначение инсулина уже через 3 месяца от момента установления диагноза, в случае, если изменения в образе жизни в сочетании с Метформином не дали желаемых результатов. Причем, желаемые результаты означают уровень HbA1c менее 7%!

Интересно отметить, что Согласованное постановление ориентировано на хорошо известные лекарственные препараты и призвано мотивировать нас в первую очередь на интенсификацию действий в плане достижения оптимального гликемического контроля.

В то же время, в последние годы была разработана новая перспективная группа препаратов, основанная на «инкретиновом эффекте».

В этой связи следует подчеркнуть, что в литературе имеются данные, свидетельствующие о важной роли таких гормонов желудочно-кишечного тракта, как глюкагоно-подобный пептид 1 (ГПП-1) и глюко-

зо-зависимый-инсулинотропный полипептид или желудочный ингибирующий пептид (ГИП). Эти гормоны получили название **инкретины**. А их действие, приводящее к усилению глюкозозависимой секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы было названо «**инкретиновый эффект**». Наиболее популярным и наиболее изученным в настоящее время является ГПП-1.

В физиологических условиях период полужизни циркулирующего, биологически активного ГПП-1 меньше, чем 2 минуты. Такой короткий период полужизни ГПП-1 в плазме обусловлен протеазной активностью фермента дипептидил пептидаза IV (ДПП-IV). ДПП-IV широко экспрессируется во многих тканях и органах, включая поджелудочную железу, ЦНС, сосудистую сеть эндотелия тонкого кишечника, находящегося в непосредственной близости к месту секреции ГПП-1.

В частности, миметики инкретинов являются новым классом лекарственных соединений, полученных, с одной стороны, для воспроизведения положительных эффектов ГПП-1 на функцию β -клеток поджелудочной железы, с другой — для преодоления фармакокинетических проблем нативного гормона, в первую очередь связанных с его очень коротким периодом жизни.

Разработка молекул, подобных по структуре и действию ГПП-1, но не подверженных деградации дипептидил пептидазой IV привела к получению лекарственных веществ, которые могут находиться в циркуляции крови в течение нескольких часов. Большинство модификаций молекулы ГПП-1 были выполнены на уровне аминотермина, где находится место узнавания дипептидил пептидазы IV, путем замещения аланина в позиции 8 на другие аминокислоты, или

на цепочку жирных кислот, или на другие химические агенты, которые связываются с альбумином.

В настоящее время существуют различные модификации миметиков инкретиннов, применяющиеся для лечения СД 2 типа, такие как: Лираглутид и Экзенатид. Причем наиболее изученным из них является Экзенатид — пептид, полученный из слюнных желез ящерицы *Gila Monster* и имеющий 53%-соответствие с ГПП-1 по последовательности аминокислот, что было подтверждено в исследованиях с агонистами рецепторов ГПП-1. Важно отметить, что Экзенатид под названием Баета зарегистрирован Росздравом и разрешен к медицинскому применению в России, начиная с 2007 г.

Итак, Баета производства компании Ely Lilly и Amylin, является инъекционным ГПП-1 миметиком, повторяющим эффекты последнего, происходящие в физиологических условиях. В настоящее время Баета является фактически единственным коммерчески доступным препаратом, целенаправленным на ликвидацию дефицита ГПП-1 у больных сахарным диабетом 2 типа. Во время клинических испытаний препарат Баета, добавленный к существующей терапии метформином и/или препаратами сульфонилмочевины у больных сахарным диабетом 2 типа снижал уровни гликемии натощак и после еды, наряду со снижением уровня HbA1c и массы тела¹. Наиболее частым осложнением в этих исследованиях была тошнота, отмеченная в 43,5% случаев, носившая умеренный и преходящий характер.

Более детальное изучение клинического применения Байтты у 1494 пациентов, которым препарат назначался в течение 3-х недель в дополнение к сульфонилмочевине (1 группа), метформину (2 группа) и комбинации сульфонилмочевины с метформином (3 группа) показало, что уровень глюкозы натощак был значительно снижен, уровень гликированного гемоглобина снизился на 0,8% во всех группах, и достигал показателя $\leq 7\%$ у 41, 46 и 34% в указанных группах соответственно. Побочные эффекты были умеренными и в основном со стороны желудочно-кишечного тракта. Умеренная гипогликемия была отмечена в 28—36% в группе пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины. Снижение веса было зафиксировано от 1,6 кг (1 и 3 группы) до 2,8 кг (2 группа).

Необходимо отметить, что наблюдение за этими пациентами было продолжено в течение 2-х лет. В результате чего дальнейшее снижение уровня HbA1c и массы тела. Однако следует обратить внимание, что через 30 недель от начала приема препарата Байетта у некоторых пациентов был обнаружен низкий титр антител к Экзенатиду и в 6% случаев антитела были в более высоких титрах.

Следует отметить, что однократная инъекция Экзенатида обеспечивает эффективный гликемический контроль у пациентов в течение 6—8 часов.

¹ Кроме этих показаний Баета зарегистрирована и в комбинации с препаратами группы тиазолидинидионов, а также комбинации метформина с тиазолидинидионами и комбинации производных сульфонилмочевины с тиазолидинидионами.

В этой связи следует указать, что в настоящее время разработан и проходит клинические испытания препарат Экзенатид-LAR, одна инъекция которого, подкожно, обеспечивает гликемический контроль в течение 28 дней! Предварительный опыт клинического применения препарата Экзенатид-LAR показал более значительное снижение уровня гликемии натощак и HbA1c после введения препарата 1 раз в 7 дней, на протяжении 15 недель, по сравнению с обычным стандартным Экзенатидом, вводимым 2 раза в сутки.

Еще одна возможность использования инкретинового эффекта у больных сахарным диабетом 2 типа, вероятно, будет предоставлена нам по окончании клинических исследования препарата Лираглутид (Ново Нордиск), который предполагается вводить 1 раз в сутки. Лираглутид также является аналогом ГПП-1 с частичной резистентностью к деградации за счет ДПП-IV, с периодом полужизни 10—14 часов после подкожного введения.

Наряду с программой создания ГПП-1, мощные усилия делаются применительно к разработке и развитию другой возможности достижения инкретинового эффекта путем ингибирования фермента дипептил пептидазы-IV.

В доклинических исследованиях ингибиторы ДПП-IV демонстрировали многое из характеристик ГПП-1, включая стимуляцию секреции инсулина, ингибирование секреции глюкагона, стимулирование клеточной пролиферации и подавление процессов апоптоза. Обычно эти препараты снижают активность ДПП-IV в среднем на 80%.

Применение ингибиторов ДПП-IV как правило не связано с замедлением опустошения желудка и потерей веса, что, очевидно, обусловлено более низким постпрандиальным уровнем ГПП-1 по сравнению с использованием ГПП-1 агонистов. Последний факт может быть причиной отсутствия побочного влияния на ЖКТ и в целом, большинство из них не влияют на массу тела.

Наиболее известными препаратами из этой группы являются: Ситаглиптин (Янувия, Мерк Шарп энд Доум) и Вилдаглиптин (Галвус, Новартис). Оба эти препарата активны при пероральном приеме и подавляют ДПП-IV с высокой степенью специфичности (Im D., Wang L., Vecconi M. et al, 2005). Причем ингибирование активности ДПП-IV проявляется достаточно быстро и отмечается уже через 30 минут после перорального применения, а продолжительность действия составляет около 24 часов.

Основные сравнительные характеристики препаратов, основанных на инкретиновом эффекте, представлены в табл. 4.

Мы рассмотрели только некоторые перспективные направления и препараты, проходящие клинические испытания у нас в стране. В то же время существует значительный перечень других возможностей, которые разрабатываются и в скором времени у нас также будет возможность с ними ознакомиться.

Таблица 4. Сравнение миметиков ГПП-1 и ингибиторов ДПП-IV (Chiriko M. et al, 2007)

Препарат	Показания	HbA1c, %	Вес тела	Тошнота	Гипогликемия	ГН
Экзенатид	СД-2 типа, комбинированная терапия	0,6—1,0	↓↓	++	+*	↓
Экзенатид-LAR	СД-2 типа, комбинированная терапия	1,7	↓	+	+**	↓↓
Лираглутид	СД-2 типа, комбинированная терапия	1,75	↓	+	+**	↓↓
Ситаглиптин	СД-2 типа, моно, комбинированная терапия	0,5—1,0	↔	-	-	↓
Вилдаглиптин	СД-2 типа, моно, комбинированная терапия	0,5—1,0	↔	-	-	↓

В частности, заместительная терапия амилином и его аналогами, лептин и лептиноподобные вещества, заместительная терапия адипонектином и его аналогами, антагонисты резистина, антагонисты фактора некроза опухоли-альфа, антагонисты глюкагона, супрессоры свободных жирных кислот, антагонисты нейростатина γ , ингибиторы гликирования являются новой перспективой для больных сахарным диабетом 2 типа (рис. 3).

В заключение мы посчитали необходимым в связи с фантастическим интересом и перспективной самого широкого применения практически во всех сферах медицины и эндокринологии в частности, представить вам современное состояние науки наномедицина.

Нанотехнология, наномедицина и нанороботы — термины, которые для многих из нас звучат как научная фантастика. Хотя нанотехнология уже присутствует в нашей жизни — компьютеры, мобильные телефоны, пластмассовая промышленность использует нанотехнологически выполненные детали. Необходимо отметить, что вклад нанотехнологии в медицину растет с каждым днем.

Приставка нано- происходит от греческого слова *nanos*, что означает одну миллиардную часть чего-нибудь. Таким образом, нанотехнология может быть описана как создание и производство чего-нибудь на основании нано-шкалы или нано-метра (нанометр = 10⁻⁹ метра). Для того, чтобы почувствовать, как малы многие «вещи», мы приводим средние размеры

некоторых из них: диаметр атома — 0,15 нанометра, диаметр двойной спирали ДНК — 2 нанометра, а диаметр клетки — 1000 нанометров.

На самом деле основная цель ученых, занимающихся нанотехнологиями, — попытаться виртуально имитировать природу. Они пытаются конструировать объекты атом за атомом, таким же путем, как это происходит в природе. Это дает возможность контролировать получение готового продукта с беспрецедентной точностью. Так, уже в 2003 году было зарегистрировано 18.347 патентов, связанных с нанотехнологиями.

Применение нанотехнологий в медицине получило название наномедицина. Важно подчеркнуть, что одним из перспективных направлений наномедицины является использование наношквал, например, в фармацевтической промышленности. Сегодня фармацевтические компании пытаются разработать целенаправленную доставку лекарств с помощью нанотехнологий. Дело в том, что многие из лекарственных препаратов, существующих в настоящее время, имеют низкую биодоступность. Проблема фактически состоит в том, как обеспечить доставку лекарства именно в то место, где оно больше всего необходимо. Оказывается, возможности нанотехнологий здесь не имеют границ. Например, ученые разрабатывают возможность получения магнитных нано-частиц, содержащих лекарственный препарат с дальнейшим управлением процессом доставки в орган или ткань-



Рис. 3. Современные подходы к снижению уровня глюкозы крови

мишень с помощью магнитного поля. Лекарство сможет доставляться в ткани-мишени с помощью нанолигандов, с одной стороны обеспечивая точность доставки, с другой — значительное уменьшение побочных эффектов.

Существуют и другие проблемы, в частности, связанные с тем, что некоторые лекарства имеют плохую растворимость в воде. Был разработан процесс под названием нанонизация для того, чтобы разрешить эту проблему. Первоначально кристаллы лекарств уменьшают в размерах до тех пор, пока они не превратятся в частицы, меньше чем 400 нанометров в диаметре. Затем, чтобы стабилизировать частицы и предотвратить их агрегацию, тонкий слой полимерной поверхности адсорбируют на кристаллические поверхности, и в дальнейшем используют их как пилюли, спреи или кремы.

Медицинские наноматериалы могут включать и создание «умных» лекарств, которые становятся активными при определенных обстоятельствах. Так, например, Yoshihisa Suzuki из Университета Киото разработал новую лекарственную молекулу, которая выделяла антибиотик только при наличии инфекции.

Нанотехнологии и диабет. Мауро Феррари из Университета штата Огайо и Tegamal Decan из Университета Бостона сконструировали устройство, которое можно считать одним из первых терапевтических приборов в наномедицине. Они создали тонкую силиконовую коробочку, в которой содержались β -клетки, полученные от животных. Коробочка была покрыта специальным пористым материалом (размер нанопоры — 20 нанометров в диаметре). Такие поры были достаточно большими, чтобы позволить глюкозе и инсулину проходить через них, и достаточно маленькими, чтобы пропускать большие системные иммунные молекулы. Существует возможность имплантации таких коробочек под кожу больного са-

харным диабетом, что позволит в течение какого-то времени осуществлять контроль за гликемией в системе обратной связи, без необходимости использовать сильнодействующие иммуносупрессоры.

Другой возможностью могло бы быть создание искусственной поджелудочной железы. Известно, что такие приборы были созданы в 1974 году, однако из-за их внушительных размеров применение их в широкой клинической практике было затруднительным. Сегодня можно предположить, что нанотехнологии позволят решить и эту проблему. В качестве примера можно указать на уже разработанную Длительно-Действующую Сенсорную Систему (LTSS), внедрение которой запланировано на 2008 год.

Несомненный интерес представляет работа Todd Lion, который разработал технологию лечения сахарного диабета под названием «Умная клетка» (Smart Cell). Система устроена таким образом, что когда уровень глюкозы в кровотоке повышается, она поглощает «Умную клетку». В результате чего разрушается протеиновая оболочка (matrix) «Умной клетки» и начинает выделяться инсулин. Чем больше глюкозы в кровотоке, тем быстрее разрушается матрикс «Умной клетки» и тем больше инсулина выделяется. Наличие нанотехнологии «Умная клетка» подразумевает отсутствие многократных проверок уровня сахара и инъекций короткого и ультракороткого инсулина, так как система сама определит количество инсулина, необходимое в данное время. И все, что потребуется — это однократная инъекция базального инсулина 1 раз в сутки. В настоящее время уже ведутся испытания данной системы в экспериментальных исследованиях, и их результаты признаны многообещающими.

Многое уже сделано, но еще больше нам предстоит сделать, чтобы максимально сократить разрыв между научными достижениями и реальными возможностями практического здравоохранения

ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ПРИМЕР ПОЛИМИКРОЭЛЕМЕНТОЗА

С. А. Рустембекова, А. М. Тлиашинова,

Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, НМЦ «Микроэлемент», Москва

Резюме: Целью работы являлось изучение роли элементного дисбаланса в развитии патологии щитовидной железы, в частности аутоиммунного тиреоидита и йоддефицитных заболеваний. Было обследовано 65 больных в возрасте 18—65 лет с различными заболеваниями щитовидной железы: с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) — 55, из них с эутиреоидным статусом-25 (1-я группа), с гипотиреозом-30 (2-я группа); смешанным зобом-10 (3-я группа). В группе АИТ также было разделение на пациентов с узлами и без узлов. Все пациенты проживали на территории

г. Москвы не менее 5 лет. Результаты работы показали, что независимо от патологии ЩЖ, не выявлено йодного дефицита в 70,37% наблюдений. Легкий дефицит йода отмечен в 18,51%, дефицит средней степени в 9,25% и тяжелый йод-дефицит в 1,85% наблюдений. Можно говорить об эффективной массовой йодной профилактики на исследуемой территории. Одновременно отмечалось, что при медиане йодурии 298 мкг/л в группе АИТ с гипотиреозом (узлообразованием) наблюдается снижение уровня меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови ($p < 0,05$), а в группе

смешанных зобов наряду с легким йоддефицитом имеется дефицит Zn ($p < 0,05$). Полученные данные позволяют отнести к разряду этиологических факторов, наряду с йодом, жизненно-важные элементы, медь и цинк, в развитии патологии щитовидной железы.

Ключевые слова: йод, щитовидная железа, элементный баланс, аутоиммунный тиреоидит.

Проблема патологии щитовидной железы (ЩЖ), в частности, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и йоддефицитные заболевания (ЙДЗ), являются одной из ведущих в клинической эндокринологии, что обусловлено прогрессирующими темпами роста в условиях современного экологическо-социального стресса и ярко выраженным полиморфизмом клинической картины. Так, по некоторым данным, распространенность диффузного эутиреоидного зоба среди лиц молодого возраста может достигать 10—20%, распространенность узлового зоба — 15%, гипотиреоза 5—12%, носительства антител к ЩЖ — 10% [26]. Преимущественно заболевают лица молодого возраста и женщины в возрасте 40—60 лет.

АИТ, который является основной причиной первичного гипотиреоза, имеет серьезные последствия для многих систем организма: центральной нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной. Особенно разрушительно дефицит тиреоидных гормонов влияет на репродуктивную функцию, что позволяет отнести АИТ к числу социально значимых заболеваний.

На сегодняшний день известен целый ряд причин развития патологий ЩЖ: неадекватное потребление йода (дефицит или избыток), пищевые струмогены, дефицит белкового питания, медикаментозные струмогенные эффекты, курение, генетические факторы, беременность [3, 5, 12, 13, 15, 16].

Анализ литературных данных показал, что заболевания ЩЖ могут быть результатом дисбаланса ряда микроэлементов (марганца, кобальта, цинка, молибдена, меди, селена и др), участвующих в синтезе тиреоидных гормонов и влияющих на обмен йода. Все это дает основание полагать, что формирование зоба обусловлено другими факторами — в частности, микроэлементами.

Однако наиболее часто встречающимся струмогенным фактором является дефицит йода, который может приводить к развитию ЙДЗ [8, 9, 24]. Согласно данным ВОЗ, 30% населения в мире имеют риск развития ЙДЗ, в том числе более 40 млн. человек страдают умственной отсталостью вследствие дефицита йода.

В йоддефицитных районах у женщин увеличивается число выкидышей и мертворожденных. В этих регионах повышается перинатальная и детская смертность. Умеренный дефицит йода подчас не имеет выраженного характера, поэтому он получил название «скрытый голод».

В этой связи, медико-социальное и экономическое значение дефицита йода в России состоит в существ-

венной потере интеллектуального, образовательного и профессионального потенциала нации [25, 27—30].

Многие авторы указывают на ведущую роль пищевого рациона в обеспечении организма человека йодом. По данным ЭНЦ РАМН за 1995—1999 гг. среднее потребление йода жителями России составляет 40—80 мкг в сутки, что в 2—3 раза меньше суточной потребности в этом микроэлементе [11]. В этой связи в последние годы активно вводят йод, как в отдельные пищевые продукты, так и в рацион организованных детских коллективов.

Прием препаратов йода в дозе до 200 мкг/день является наиболее безопасным как при профилактике, так и при лечении заболеваний ЩЖ. При этом отмечено, что заместительная терапия тиреоидными гормонами в сочетании с ежедневным приемом препаратов йода в малых дозах приводила к снижению уровня антител к ТГ и ТПО даже у пациентов с тиреоидитом Хашимото [22]. Есть убедительные доказательства положительного влияния йодной профилактики на перераспределение в частоте и распространенности отдельных форм рака в пользу высокодифференцированного папиллярного на фоне снижения доли низкодифференцированных форм [14, 20]. Таким образом, преимущества всеобщего йодирования соли в ликвидации ЙДЗ значительно превышают все известные риски.

Существует достаточно много исследований, указывающих на то, что зоб является клиническим эквивалентом йодного дефицита. Эти данные подтверждаются наличием устойчивой обратной корреляционной зависимости между йодом в моче и объемом щитовидной железы ($r = -0,62$) [17, 19]. Москва и Московская область находится в диапазоне легкой степени йодной недостаточности [4].

В связи с тем, что около 90% потребляемого с пищей йода экскретируется с мочой, концентрация йода в моче может служить показателем адекватности его потребления. При этом устраняется необходимость проведения технически сложных и дорогостоящих определений концентрации йода в многочисленных продуктах питания, составляющих рацион современного человека.

Микроэлементы, являясь частью многих биоструктур, участвуют в важнейших биохимических процессах: окислительно-восстановительных реакциях, синтезе белка, свободно-радикальном окислении, дифференцировке и росте тканей. Изменение концентрации каждого из элементов строго взаимосвязано. По их содержанию в биосубстратах (волосы, сыворотка, моча), способу их депонирования и выведения, отражающими ионный баланс в организме, можно провести корреляции с некоторыми заболеваниями, в частности при дисфункции щитовидной железы.

Недостаточность марганца в организме может сопровождаться большим количеством структурных и физиологических дефектов. Марганец участвует в окислительно-восстановительных процессах, акти-

визируя карбоксилазу в процессах спиртового брожения и аэробного окисления углеводов, действует как окислитель во многих биологических системах. Много сведений о влиянии марганца на углеводный, белковый и жировой обмен. Марганец усиливает гипогликемический эффект инсулина и снижает содержание сахара в крови.

Существует мнение, что марганец способствует вымыванию йода из почв, обуславливая развитие эндемии. Избыточное накопление марганца нарушает синтез аскорбиновой кислоты в растениях, что ведет к гипоксемии. Все это создает дополнительные условия для эндемического увеличения ЩЖ [4, 18].

Медь в качестве металлоферментов принимает участие в процессе перевода неорганического йода в органические соединения [2], ей принадлежит существенная роль в обеспечении тиреоидного синтеза. Дефицит кобальта, также как избыток марганца, даже при нормальном уровне йода угнетает функцию ЩЖ; нормализация функции последней наблюдается при увеличении доли кобальта в рационе, что свидетельствует об участии его в синтезе йодированных соединений. Кроме этого, кобальт тормозит энзиматические реакции синтеза тироксина: угнетает активность тирозинйодиназы, регулирующей йодирование тирозина, также цитохромоксидазы, участвующей в окислении йодида в йодат [10].

Цинк оказывает регуляторное воздействие на тиреоидный синтез тироксина. При дефиците цинка снижается уровень I и T3 [23]. Согласно данным экспериментальных исследований, при эндемическом зобе количество цинка в ткани ЩЖ увеличивается.

Установлены также связи между содержанием кадмия, алюминия, железа, серы, фосфора и объемом ЩЖ [21].

Проявления синергизма или антагонизма во взаимодействии йода с перечисленными элементами могут нарушить физиологический обмен йода. И даже при благополучной йодной обстановке, установленные нарушения, возможно, приведут к эндогенному дефициту йода, что приведет к запуску компенсаторных реакции, а также развитию аутоиммунных процессов в щитовидной железе, т. е. росту заболеваемости АИТ.

Таким образом, можно говорить о многокомпонентной системе в развитии заболеваний ЩЖ, требующей комплексного подхода в диагностике нарушений и их коррекции.

Материалы и методы

Результаты настоящей работы основаны на исследовании 65 больных в возрасте 18—65 лет с различными заболеваниями щитовидной железы: с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) — 55, из них с эутиреоидным статусом-25 (1-я группа), с гипотиреозом-30 (2-я группа); смешанным зобом-10 (3-я группа). Пациентов женского пола — 61, мужского — 4 (все с АИТ). По данным анкетирования постоянно проводят йодную профилактику (используя йоди-

рованную соль, йодсодержащие продукты питания и витамины) 49%, периодически — 33%. Все обследованные проживали на территории г. Москвы не менее 5 лет.

Диагностику тиреопатии осуществляли на основании данных клинического обследования, ультразвуковой визуализации щитовидной железы и лабораторных показателей тиреостата:

- сбор анамнеза, клинический осмотр и пальпация ЩЖ с определением ее размеров соответственно классификации ВОЗ;
- УЗИ щитовидной железы с определением ее объема, оценкой эктогенности и васкуляризации проводилось на аппарате с высокой разрешающей способностью ультразвукового сканирования Medison SonoAce-8000SE с цветным, энергетическим, импульсным доплером и модулем трехмерной реконструкции;
- определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного Т4 проводилось соответственно использованием высокочувствительных методов гормонального анализа- набором TSH ILMA kit (кат. № 1724) и FT4 LIA (кат. № 3178). Референсные значения: ТТГ-0,17—4,05 МЕ/мл, св. Т4—10,9—23,2 пмоль/л;
- в качестве лабораторных маркеров аутоиммунного процесса в щитовидной железе определяли уровень антител к тиреопероксидазе (антитела к ТПО) с помощью набора реактивов АМЕРКАРД ANTI-TMsA методом иммуноферментного анализа с хемилюминесцентной детекцией (норма 0—30);
- содержания стабильного йода в моче выполняли с помощью фотометрического модифицированного цериево-арсенитного метода. Обязательным условием было исключение применения йодоконтрастных препаратов или йодосодержащих веществ в течение 1 месяца перед сбором мочи. Дублированные образцы мочи хранили в пластиковых пробирках при температуре –20 °С.
- содержания меди, кобальта, цинка и марганца в сыворотке крови методом атомно-эмиссионного спектрального анализа с индуктивно связанной аргоновой плазмой. Измерения проводились на спектрохимической системе G. V.C. (Австралия). Подготовку проб проводили методом кислотного озоления (Black M. S. and al., 1981).

Форма тиреопатии определялась с учетом современных требований к диагностике заболеваний щитовидной железы, согласно клиническим критериям и стандартам.

Узловой зоб диагностировался при наличии образования в щитовидной железе размером 1 см и более, имеющего капсулу, определяемого пальпаторно и/или с помощью визуализирующих методов.

Аутоиммунный тиреоидит диагностировался на основании наличия двух «больших» диагностических признаков (манифестный или стойкий субклинический гипотиреоз и наличие антител к ткани щитовидной железы с ультразвуковыми признаками

аутоиммунной патологии), согласно клиническим рекомендациям Российской Ассоциации эндокринологов (2003 г.).

Полученные результаты содержания всех микроэлементов оценивали статистическими методами при помощи пакета STATISTICA 6.0. Так как величина экскреции йода с мочой имеет высокую амплитуду колебаний, для оценки средних величин экскреции йода использовали не величину средней арифметической, а медиану концентрации йода в моче. Критерием отсутствия дефицита йода в данной популяции являлось значение медианы экскреции йода с мочой, превышающее 100 мкг на литр.

Результаты исследования

В общем количестве исследований (n=65), независимо от патологии щитовидной железы, не выявлено йодного дефицита в 70,37% наблюдений. Легкий дефицит йода (йодурия в интервале 90—60 мкг/л) отмечен в 18,51%, дефицит средней степени (йодурия 60—30 мкг/л) — в 9,25% и тяжелый йод-дефицит (йодурия менее 30 мкг/л) — в 1,85% наблюдений (рис. 1)

Таким образом, в исследуемой группе больных, проживающих на территории г. Москвы, преоблада-

ет нормальное потребление йода, что подтверждается показателем медианы йодурии. Можно говорить об эффективной организации массовой йодной профилактики на исследуемой территории.

При анализе отдельных групп исследования выявлено: у больных ХАИТ, состоянием эутиреоза медиана йодурии составила 175±38 мкг/л; в группе с хроническим аутоиммунным тиреоидитом и явлениями гипотиреоза (2 группа) концентрации йода в моче составила 144±22 мкг/л; у больных со смешанным зобом — 101±5 мкг/мл (рис. 2)

Таким образом, в наших наблюдениях не выявлено зависимости степени йоддефицита с аутоиммунным тиреоидитом. Наличие заболевания щитовидной железы аутоиммунной природы не было связано с дефицитом йода с одной стороны, с другой — не сопровождалось снижением его потребления (утилизацией) при достаточном поступлении в организм.

Для выявления зависимости между микроэлементами все пациенты с заболеваниями ЩЖ были разделены на следующие группы: пациенты с АИТ- состоянием эутиреоза и гипотиреоза, с узлообразованием и без узлов; со смешанным зобом, где все больные были в состоянии эутиреоза. Результаты содержа-

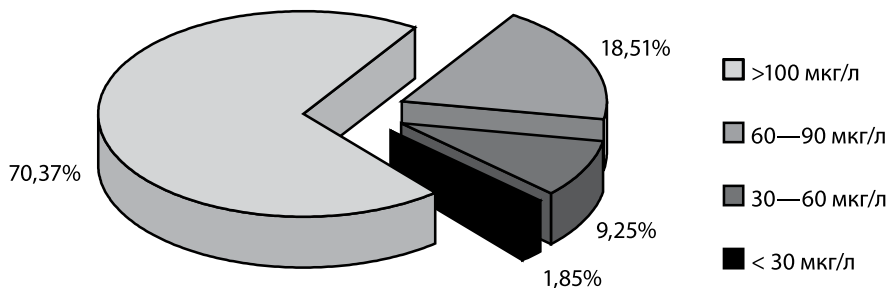


Рис. 1. Концентрация йода в моче

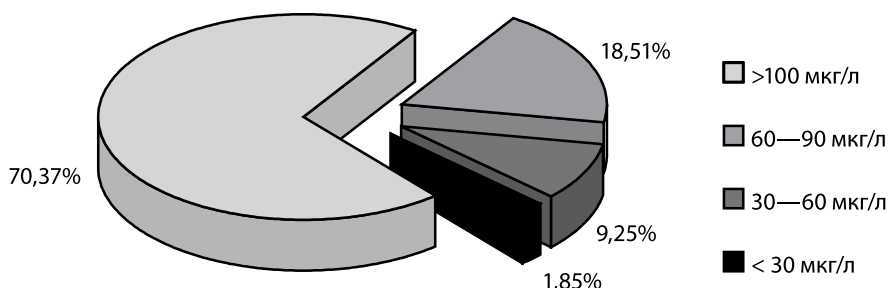


Рис. 1. Концентрация йода в моче

Таблица 1. Содержание микроэлементов в биосубстратах пациентов с заболеваниями ЩЖ

Микроэлементы	Аутоиммунный тиреоидит N=55				Смешанный зоб N=10	Норма
	эутиреоз N=25		гипотиреоз N=30			
	с узлом N=9	без узла N=14	с узлом N=10	без узла N=20		
I/моча, мкг/л	170,1±8,2	184,37±39,9	298±2,8	149,05±19,19	101±5	100—300
Cu/сыворотка крови, мкг/мл	0,9±0,06	0,95±0,07	0,733±0,05	0,95±0,05	1,23±0,1	0,7—1,5
Mn/сыворотка крови, мкг/мл	0,003±0,002	0,04±0,01	0,064±0,017	0,05±0,009	0,07±0,02	0,001—1,2
Co/сыворотка крови, мкг/мл	0,04±0,03	0,02±0,004	0,062±0,018	0,052±0,009	0,04±0,02	0,0001—0,35

ния Cu, Co, Mn и Zn в сыворотке крови, а также йода в моче представлены в табл. 1

Таким образом, в наших исследованиях выявлено, что при медиане йодурии 298 мкг/л в группе АИТ с гипотиреозом (узлообразованием) наблюдается снижение уровня Cu и Zn в сыворотке крови ($p < 0,05$), а в группе смешанных зобов наряду с легким йоддефицитом имеется дефицит Zn ($p < 0,05$).

Полученные данные позволяют отнести к разряду этиологических факторов в патологии щитовидной железы, наряду с йодом, нарушение баланса жизненно-важных элементов (медь и цинк).

Выводы

1. Наличие ХАИТ не является показанием к обязательному назначению препаратов йода в комплексе проводимой терапии.
2. Наличие ХАИТ также не является и противопоказанием к йодной профилактике в дозах, не превышающих 200 мкг/день при дефиците его поступления в организм.
3. Установленный элементный дисбаланс может быть биогеохимической основой для возникновения вторичного йодного дефицита и развития заболеваний ЩЖ.
4. Определить способы коррекции нарушения элементного статуса больных с заболеваниями ЩЖ для повышения эффективности лечебных и профилактических мероприятий.

Литература

1. Базарбекова Р. М. Особенности здоровья беременных и детей раннего возраста в очаге зобной эндемии: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Алматы. — 1996. — 40 с.
2. Войнар А. И. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. — М.: Высшая школа, 1960. — 544 с.
3. Голдырева Т. П. Особенности течения йоддефицитного зоба в экологически неблагоприятной местности. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Самара. — 1998. — 21 с.
4. Горбачев А. Л., Шуберт Э. Е., Курьянов А. В., Теселкина А. В., Агеев К. И. Проблема гиперплазии щитовидной железы (региональный аспект) // Колыма, 1997. — № 3. — С. 52—62
5. Дебски Б., Гралак М. // Микроэлементы в медицине. — 2001. — Т. 2. — № 4. — С. 12—16.
6. Дедов И. И., Свириденков Н. Ю., Герасимов Г. А., Петеркова В. А., Мищенко Б. П., и др. // Клиническая эндокринология. — 2000. — С. 1—5.
7. Истомин А. В., Мамчик Н. П., Клепиков О. В. Эколого-гигиенические проблемы оптимизации питания населения / Под редакцией академика РАМН, профессора А. И. Потапова. — М., 2001. — 420 с.
8. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Петрова Л. М. и др. // Проблемы эндокринологии — 1999. — Т. 45. — № 1. — С. 29—34.
9. Кашин В. К. Биогеохимия, физиология и агрохимия йода. Л.: Наука. — 1987. — 261 с.
10. Коломийцева М. Г., Габович Р. Д. Микроэлементы в медицине — М.: Медицина, 1970. — 286 с.
11. Контроль программы профилактики заболеваний, обусловленных дефицитом йода, путем всеобщего йодирования соли: Методические указания. МУ 2.3.7.1064.01.2001. — М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2001. — 64 с.
12. Леденцова О. В., Зубеев П. С., Тарасова Н. И., Некрасова Т. А. // Материалы 3-го Всероссийского тиреоидологического конгресса. — Москва, 2004. — С. 190—191.
13. Петунина Н. А. // Проблемы эндокринологии. — 2002. — Т. 48. — № 6. — С. 16—21.
14. Самсонова Л. Н., Чубарова Д. Ю., Пыков М. И., Ибрагимова Г. В., Рябых А. В. и др. // Материалы 3-го Всероссийского тиреоидологического конгресса. — Москва, 2004. — С. 268—269.
15. Скальный А. В. Микроэлементозы человека (диагностика, лечение). — М.: Изд. КМК, 1999. — 96 с.
16. Сусликов В. Л. Геохимическая экология болезней. — М.: Гелиос АРВ, 2000. — Т. 2. — 672 с.
17. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. // Пробл. эндокринологии. — 2004. — № 5. — С. 3—7.
18. Хакимова А. М. Щитовидная железа в биогеохимических провинциях с дефицитом кобальта и избытком марганца (клинические и экспериментально-морфологические материалы) // Материал. Всесоюзный симпозиум «Микроэлементозы человека, М.: 1989. — С. 302—303.
19. Щеплягина Л. А. // Российский педиатрический журнал. — 1998. — № 3 — С. 33—37.
20. Щеплягина Л. А., Нестеренко О. С. Йодная профилактика: новые перспективы охраны здоровья матери и ребенка // Устойчивое развитие горных территорий: проблемы регионального сотрудничества и региональной политики горных районов. — М., «Арт-Бизнес-Центр», 2001. — С. 105—112.
21. Burboeva G. S., Shevzov P. N. Aluminum as a factor affecting brain microtubule assembly in Alzheimer's disease // Behav. Pharmacol., 1995. — 6. — suppl. — P. 54.
22. Delange F., Lecomte P. // Drug Safety. — 2000. — Vol. 22, № 2. — P. 89—95.
23. Mochegiani E., Santarelli L., Bulian D., Fabris N. influenza dello zinco sull'asse timo-tiroide nel topo giovane e vecchio. G. gerontol., 1995. — V. 43. — № 12. — P. 4W4.
24. Rink T., Schroth H. J., Holle L. N., et al. // J. Endocrinology. — 1999. — Vol. 57. — № 8. — P. 1788—1793.
25. Schumm-Draeger P. M. // Z. Artzt. Fortbild. Qualitatssich. — 2004. — Vol. 98. — № 5. — P. 73—76.
26. Wang C., Crapo L. M. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening // Endocrinol. Clin. N. Amer. — 1997 — Vol. 26. — P. 189—218.
27. WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Programmes: Report of a Joint WHO/UNICEF/ICCIDD Consultation. — Geneva, 1993.
28. WHO. Eliminating Iodine Deficiency Disorders Safely Through Salt Iodization: A WHO Statement. WHO/NUT/94.4. — Geneva, 1994.
29. WHO. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. — Geneva, 2001.
30. WHO/UNICEF/ICCIDD. Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Nutrition Unit, WHO. — Geneva, 1996.

СЕРДЦЕ ПОД «ПРИЦЕЛОМ». САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ (ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ)

О. Н. Гончаренко, А. С. Аметов, С. Л. Бусаров,

ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, Москва.

Гетерогенность нарушений обмена в патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) обуславливает наличие уже на ранних стадиях заболевания наряду с гипергликемией, нарушением метаболизма липидов, ожирением кардиоваскулярных заболеваний, что дает нам право рекомендовать комплексное патогенетически обоснованное лечение с учетом имеющихся нарушений. Результаты «Steno-2», Framingham Heart Study и других исследований подтверждают необходимость многофакторного терапевтического вмешательства при СД 2 типа с целью снижения крайне высокого сердечно-сосудистого риска [2, 3, 4, 5]. Дизайн настоящего исследования предусматривал дополнительное назначение росиглитазона в дозе 4 мг/сут. к терапии глимепиридом. Также проводилось лечение сердечно-сосудистых заболеваний. Группу обследования составили 27 пациентов с СД 2 типа, имеющих неудовлетворительный контроль заболевания. На начальном этапе и через 24 недели терапии проводились лабораторные и инструментальные исследования. Определялась степень компенсации углеводного, липидного обмена, выраженность инсулинорезистентности. Для выявления диастолической дисфункции ЛЖ, гипертрофии ЛЖ, использовался метод ЭХОКГ. Нарушения сердечного ритма выявляли с помощью мониторинга ЭКГ по методу «Холтера». К концу 24 недели отмечалось статистически значимое снижение гликозилированного гемоглобина, постпрандиальной гликемии, индекса НОМА. Также отмечалось достоверное уменьшение ММЛЖ, улучшение диастолической функции ЛЖ. По данным суточного мониторинга ЭКГ через 6 мес. регистрировалось снижение частоты возникновения наджелудочковой, желудочковой экстрасистолии, парасистолии. Результаты данного исследования раскрывают возможности комплексного лечения, подтверждают преимущества данной стратегии в плане предупреждения или по крайней мере замедления прогрессирования сердечно-сосудистых катастроф.

Цель: Оценить возможности комплексного лечения (применение сахароснижающих препаратов в сочетании с антиишемическими, антигипертензивными препаратами) в плане влияния на миокард, состояние углеводного, липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Актуальность темы: В последнее время СД 2 типа привлекает пристальное внимание специалистов разных областей медицины: кардиологов, терапевтов,

хирургов, офтальмологов, невропатологов, врачей функциональной диагностики. И это понятно, так как СД 2 типа перестал быть сугубо «эндокринологической» патологией, характеризующейся хронической гипергликемией. В настоящее время он рассматривается как состояние высокого риска преждевременной сердечно-сосудистой смерти, ассоциированное с гипергликемией. Распространенность кардиальной патологии среди пациентов с СД 2 типа гораздо выше, чем в общей популяции. Так, ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностируется у 72,3% больных СД 2-го типа, артериальная гипертония (АГ) имеет место у 70—80% пациентов, страдающих СД. Ведущими причинами смертности у данной категории больных являются именно макроваскулярные осложнения: 67% больных погибают от различных проявлений ИБС, острых нарушений мозгового кровообращения и заболеваний периферических сосудов. Возникает вопрос: почему сердечно-сосудистая патология, в частности АГ, ИБ. и СД 2 типа с присущим ему абдоминальным ожирением так часто протекают параллельно, усугубляя друг друга? Какие механизмы взаимосвязи развития АГ, ИБС, СД 2 типа, и абдоминального ожирения? Известно, что ключевым звеном патогенеза СД 2-го типа является инсулинорезистентность, которая приводит к развитию гиперинсулинемии для того, чтобы поддерживать нормальный уровень углеводного обмена. Однако длительная хроническая гиперинсулинемия сопровождается множеством неблагоприятных эффектов, таких как стимуляция симпатико-адреналовой системы (САС), которая запускает каскад реакций, обеспечивающих ремоделирование сердца и сосудов. В то же время высокий уровень инсулина способствует блокаде трансмембранных ионообменных механизмов (Na⁺-, K⁺- и Ca²⁺-зависимой аденозинтрифосфатазы) с повышением содержания внутриклеточного Na⁺ и Ca⁺, уменьшением K⁺, а следовательно, увеличением чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям. Нарушается функция эндотелия сосудов, происходит дисбаланс вазоактивных медиаторов в сторону повышения секреции вазоконстрикторов, что в конечном счете ведет к повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Увеличение ОПСС происходит также за счет стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. Кроме того, повышается реабсорбция Na⁺ в канальцах почек. И конечно же, одну из ключевых ролей в развитии и прогрессировании как сердечно-сосудистой патологии, так и СД 2 типа, играет гипер-

активация ренин-альдостероновой системы (РААС) [8]. Все выше перечисленные процессы вызывают развитие АГ. Хроническая гипергликемия вносит свой вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа. Активируя ряд биохимических процессов, в ходе которых образуются конечные необратимые продукты гликозилирования, протеинкиназа С и высокореактивные соединения кислорода, вызывающие повреждения сосудистой стенки, хроническая гипергликемия приводит к микрососудистым поражениям, раннему развитию атеросклероза.

Гипергликемия, дислипидемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, являясь патогенетическими компонентами сахарного диабета 2 типа, представляют собой независимые факторы риска развития ишемической болезни сердца. Высокий риск сосудистых осложнений при СД 2 типа дал основание Американской кардиологической ассоциации причислить его к сердечно-сосудистым заболеваниям [1]. Какие патогенетические механизмы лежат в основе поражения сердечно-сосудистой системы у больных СД 2 типа? Установлено, что сахарный диабет приводит к развитию “умеренных” стенозов, представленных мягкими или, так называемыми, уязвимыми атеросклеротическими бляшками с большим ядром и непрочной покрывкой. Эти бляшки склонны к разрывам и часто осложняются развитием внутрикоронарного тромбоза. Кроме локальных стенозов, сахарный диабет приводит к диффузному поражению дистальных отделов коронарных артерий. Таким образом, вследствие атеросклероза коронарных артерий можно говорить об анатомической ишемии миокарда при сахарном диабете 2 типа.

Кроме ускоренного развития атеросклероза, обуславливающего высокий уровень летальности при сахарном диабете 2 типа, доказано существование еще одного мощного фактора, ухудшающего кардиальный прогноз этих больных. Этот фактор называют диабетической кардиопатией (метаболическая ишемия миокарда). В ее развитии имеет значение не только ухудшение кровоснабжения миокарда из-за микроангиопатий, но и специфическое состояние кардиомиоцита, связанное с особенностями его метаболизма в условиях дефицита инсулина и гипоксии. По данным позитрон-эмиссионной томографии, диабетическая микроангиопатия даже при отсутствии атеросклеротического поражения основных коронарных артерий уменьшает резерв коронарного кровотока на 37% по сравнению с коронарным кровотоком у здоровых лиц того же возраста. Степень снижения коронарного резерва достоверно связана с уровнем HbA_{1C} в крови и не зависит от липидного профиля крови. Стресс — эхокардиографические исследования свидетельствуют о снижении локальной сократимости миокарда левого желудочка у 30—50% больных сахарным диабетом 2 типа, не имеющих гемодинамически значимого поражения коронарных артерий. Этот феномен объясняют нарушением метаболизма кардиомиоцита при сахарном диабете

2 типа. В нормальных условиях кардиомиоцит получает АТФ в результате расщепления ацетил — CoA в цикле Кребса. От 60 до 90% ацетил-CoA образуется за счет расщепления свободных жирных кислот, а остальные 10—40% — за счет декарбоксилирования пировиноградной кислоты, 50% которой образуется в результате гликолиза, а другая половина — из лактата, поступающего в кардиомиоцит из крови. Окисление свободных жирных кислот требует больших затрат кислорода для синтеза того же количества АТФ, по сравнению с гликолизом, т. е. является кислородозатратным. При достаточном поступлении кислорода в клетку, глюкозная и жирнокислотная системы энергообеспечения клетки находятся в динамическом равновесии. При сахарном диабете из-за уменьшения действия инсулина на жировую ткань в крови значительно повышается количество свободных жирных кислот и увеличивается их поступление в кардиомиоцит, а из-за нарушения транспорта глюкозы в клетке снижается гликолиз. Все это приводит к нарушению энергообразования в миокарде, что в свою очередь влечет за собой преобладание анаэробного обмена в сочетании с гипокалиемией миокарда. При этом компенсаторно активируется окисление свободных жирных кислот, а в кардиомиоците накапливаются продукты обмена жирных кислот, которые угнетают сократительную способность клетки, разрушают мембрану кардиомиоцита, что сопровождается неконтролируемым входением в клетку ионов кальция, приводящим к гибели кардиомиоцита. В результате отмечается выраженное снижение регионарной и общей сократительной способности миокарда и компенсаторное увеличение массы миокарда (развитие гипертрофии миокарда) и как следствие — нарушение диастолического расслабления (увеличение регидности миокарда) [9]. Даже без поражения коронарных артерий у больных сахарным диабетом нередко наблюдается развитие сердечной недостаточности. Таким образом, кислородозатратный (жирнокислотный) тип энергетического обмена миокарда делает больных сахарным диабетом чувствительными к малейшему уменьшению коронарного кровотока. В условиях такого метаболизма создаются все предпосылки для развития ИБС.

Становится очевидным, что нарушение метаболизма СЖК можно считать ключевым событием, ведущим к инсулинорезистентности, которая лежит в основе ускоренного атерогенеза, артериальной гипертензии, дислипидемии. Именно СЖК являются основным метаболическим ресурсом для миокарда. И при значительном их повышении из-за уменьшения действия инсулина на жировую ткань, нарушается энергообеспечение миокарда, функциональная активность кардиомиоцитов. Источником повышенного содержания СЖК в крови является абдоминальное ожирение [6]. Адипоциты, также синтезируют гормоны и биологически активные вещества, способные повышать артериальное давление (лептин, ангиотензин и др.). Лептин обладает сходным с инсу-

лином действием на гипоталамус и почки, что приводит к повышению активности симпатической нервной системы (СНС) и РААС. СЖК непосредственно воздействуют на сосуды, вызывая их спазм, и в то же время оказывают влияние на центральные механизмы, регулирующие активность СНС. Известно, что абдоминальное ожирение — часто встречаемая патология у больных СД 2 типа и в настоящее время рассматривается как самостоятельный фактор риска развития как СД 2 типа так и сердечно-сосудистых заболеваний.

Итак, мы подошли к наболевшему вопросу лечения больных СД 2 типа, имеющих патологию сердечно-сосудистой системы. Лечение больных с сочетанной патологией вызывает значительные трудности. Это связано с более тяжелым течением сердечно-сосудистых заболеваний, выраженностью поражений органов-мишеней, требующих более агрессивного медикаментозного воздействия. Понимая все основные патогенетические механизмы, под «прицелом» которых находится сердце пациента с СД 2 типа (гиперинсулинемия, гипергликемия, повышенное содержание СЖК, АГ, дислипидемия, активация СНС, РААС), важнейшей задачей фармакологического вмешательства является восстановление чувствительности к инсулину, снижение СЖК, и конечно же подбор адекватной антигипертензивной, антиишемической терапии, для предотвращения макро и микрососудистых осложнений [7].

С позиции влияния на повышение чувствительность к инсулину, снижение СЖК, обращает на себя пристальное внимание росиглитазон — препарат из группы глитазонов, который является высокоселективным и мощным агонистом рецептора γ , активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ).

Материалы и методы: группу обследования составили 27 больных сахарным диабетом 2 типа, имеющих неудовлетворительный контроль заболевания (табл. 1).

Все пациенты имели сердечно-сосудистую патологию: ишемическую болезнь сердца и/или гипертоническую болезнь. Важно заметить, что в 100% случаев лечение данной сопутствующей патологии расценивалось как неадекватное. При обследовании в 30% случаев диагноз ИБС был установлен впервые, 30% больных находились без лечения антигипертензивного и/или антиишемического (в рамках исследования проводились консультации кардиолога) (рис. 1).

Из исследования исключались пациенты, имеющие:

- глюкозу нат. > 15 ммоль/л, НвА1С > 10% (полиурия, полидипсия, потеря веса >10%, потребность в инсулине), выраженные осложнения СД 2 типа
- заболевания печени, почек
- заболевания сердца (за исключением стабильной ИБС 1—2 ф.кл.), тяжелые нарушения сердечного ритма (клинически значимые отклонения по ЭКГ)
- отеки любой этиологии
- цереброваскулярные неблагоприятные события в течение последних 6 мес. от начала скрининга
- клинически значимые отклонения в биохимических анализах (АЛТ, АСТ, Нб, Fe, креатинин)
- клинически значимую гипотонию, анемию (Нб < 100 г/л), онкопатологию.

Дизайн исследования: всем пациентам к терапии глимепиридом дополнительно назначался росиглитазон в дозе 4 мг в сутки с целью компенсации сахарного диабета 2 типа. Проводилось лечение сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, назначались ингибиторы АПФ, в-адреноблокаторы, блокаторы Са каналов, статины, антиагреганты. Также проводилась модификация образа жизни, обучение принципам диетотерапии. Длительность исследования составила 24 недели. Контрольные визиты осуществлялись 1 раз в месяц. Все лабораторные и инструментальные исследования проводились на старте и к концу 24-й недели терапии. Эхокардиографическим методом оценивалась диастолическая функция

Таблица 1. Общая характеристика больных сахарным диабетом 2 типа, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию

Параметры	
Число больных	27
Женщин	21 (78%)
Мужчин	6 (22%)
Возраст, лет	57,8±0,4
Женщины	58,3±1,0
мужчины	56,0±2,8
Длительность течения СД, годы	2,8±0,5
Длительность течения АГ, годы	56% — 1—5 л /44% — 6—10 л
ИМТ, кг/м ²	Женщины — 32,8±0,9 Мужчины — 29,6±1,0
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	8,7±0,4
Уровень глюкозы постпрандиальной, ммоль/л	10,1±0,6
Гликозилированный гемоглобин, %	8,4±0,3
САД, мм. рт. ст.	147,8±1,9
ДАД, мм. рт. ст.	88,3±1,3
ЧСС, уд./мин.	78,6±1,3

Мониторирование ЭКГ по методу Холтера

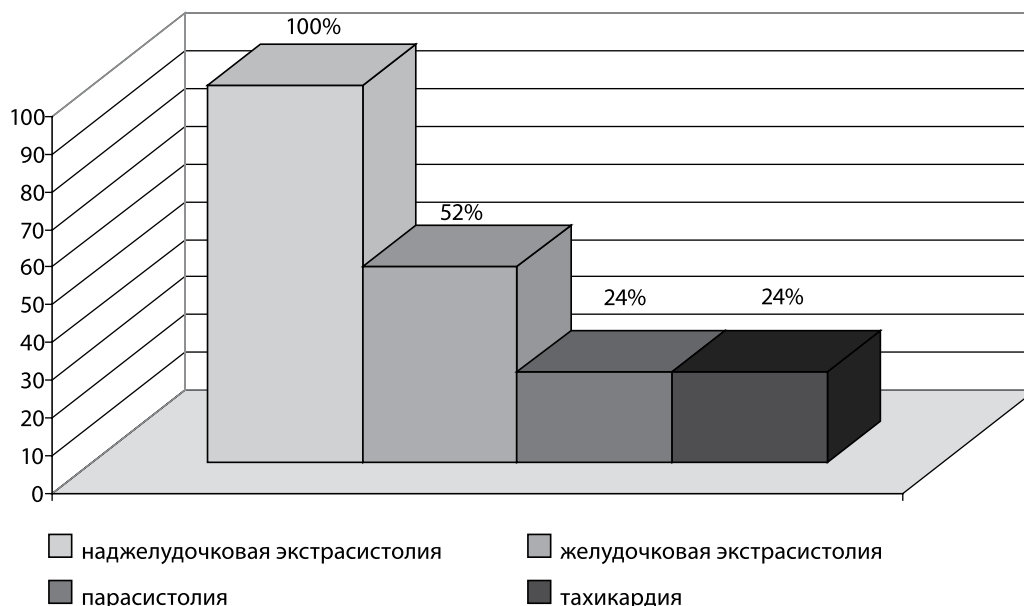


Рис. 2. Частота встречаемости нарушений сердечного ритма (в %)

ЛЖ, гипертрофия миокарда. Диастолическое наполнение считали нормальным при значениях $E/A \geq 1$. Диастолической дисфункции по типу нарушения релаксации соответствовало $E/A < 1$. $E/A \geq 1$ регистрировалось в 12% случаев, $E/A < 1$ — в 88% случаев. Нарушение диастолической функции ЛЖ у больных, имеющих сочетанную патологию: сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертензию — ранний предиктор гипертрофии ЛЖ и миокардиального фиброза, обуславливающего повышение регидности стенки ЛЖ. Гипертрофию миокарда левого желудочка диагностировали при массе миокарда ЛЖ (ММЛЖ) ≥ 294 г у мужчин, ≥ 230 г у женщин. Нарушения сердечного ритма, ишемические эпизоды выявляли с помощью мониторинга ЭКГ по методу Холтера. Кроме того, проводилось измерение АД, ЧСС, массы тела, окружности талии, окружности бедер, (табл. 2). Регистрировали ЭКГ, определяли концентрацию общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Определялись основные показатели углеводного обмена — содержание в крови глюкозы (натощак, пос-

ле еды), гликозилированного гемоглобина (HbA1C). С целью оценки степени резистентности к инсулину измерялся показатель НОМА — IR.

Результаты и их обсуждение: полученные данные свидетельствуют о существенном корригирующем действии росиглитазона в сочетании с глимепиридом на исследованные биохимические показатели углеводного обмена, инсулинорезистентность. Через 24 недели показатель HbA1c снизился с $8,4 \pm 0,3$ до $6,7 \pm 0,1\%$. Уровень гликемии натощак снизился с $8,7 \pm 0,4$ до $6,7 \pm 0,1$ ммоль/л, глюкозы постпрандиальной (ГПП) с $10,1 \pm 0,6$ до $8,1 \pm 0,5$ ммоль. Улучшение показателя постпрандиальной гликемии особенно важно, так как ГПП достоверно увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных СД 2 типа. Также отмечалось уменьшение ИРИ на 26%, индекса НОМА — на 38% (табл. 3). В отношении ИМТ, статистически значимого снижения данного показателя за период исследования не было.

Данная комбинированная терапия: сахаропонижающие препараты в сочетании с лечением сердечно-сосудистой патологии оказывала существенное влияние на показатели ЛП крови. Прежде всего,

Таблица 2 Антропометрическое измерение

Показатели n=27	до лечения	после лечения	разница, %	P
ИМТ, кг/м ² Ж	$32,8 \pm 0,9$	$32,8 \pm 0,8$	0	$\geq 0,5$
ИМТ, кг/м ² М	$29,6 \pm 1,0$	$29,5 \pm 1,0$	1	$\geq 0,5$
ОБ, см (Ж)	$117,0 \pm 2,1$	$116,0 \pm 2,4$	0	$\geq 0,5$
ОБ, см (М)	$109 \pm 3,0$	$106 \pm 2,7$	3	$\geq 0,5$
ОТ, см (Ж)	$104,0 \pm 2,0$	$104 \pm 2,1$	0	$\geq 0,5$
ОТ, см (М)	$106,0 \pm 3,5$	$103,0 \pm 3,9$	2	$< 0,05$
ОТ/ОБ, см (Ж)	$0,9 \pm 0,01$	$0,9 \pm 0,02$	1	$\geq 0,5$
ОТ/ОБ, см (М)	$1,0 \pm 0,01$	$1,0 \pm 0,01$	0	$\geq 0,5$
тип ожирения	абдоминальное			

Таблица 3. Показатели углеводного обмена, чувствительности тканей к инсулину.

Показатели	До лечения	После лечения	Разница, %	P
HbA1C, %	8,4±0,3	6,7±0,1	21	≤0,001
Глюкоза натощ., моль/л	8,7±0,4	6,7±0,1	23	≤0,001
Глюкоза постпр. моль/л	10,1±0,6	8,1±0,5	23	≤0,001
ИРИ, мкЕд/мл	16,3±2,7	12,1±1,8	26	≤0,01
Индекс НОМА	8,4±0,3	8,4±0,3	38	≤0,001

Таблица 4. Показатели липидного обмена

Показатели	До лечения	После лечения	Разница, %	P
ХС общий, моль/л	6,3±0,1	5,6±0,2	10	<0,05
ТГ, моль/л	2,6±0,3	1,9±0,2	27	<0,05
ЛПНП, моль/л	3,9±0,1	3,7±0,1	6	≥0,1
ЛПОНП, моль/л	1,2±0,1	0,7±0,9	38	<0,05
ЛПВП, моль/л	1,2±0,05	1,3±0,05	12	<0,05
КА	4,3±0,2	3,2±0,2	25	<0,001

Таблица 5. Ультразвуковое исследование сердца.

Показатели	До лечения	После лечения	Разница, %	P
Е/А	0,7±0,004	0,9±0,03	17	≤0,01
ММЛЖ, г	294,7±7,7	273,5±7,3	7	≤0,001
ЗСЛЖ, мм	1,1±0,01	1,1±0,01	3	≤0,01
МЖП, мм	1,2±0,02	1,1±0,01	3	<0,05
КДР, мм	5,2±0,05	5,1±0,06	2	<0,05
ИОТС	0,4±0,007	0,4±0,005	1	≥0,5
ФВ, %	66,1±0,5	64,0±2,4	3	≥0,1

нормализовалась трансформация ЛПОНП в ЛПНП, в результате чего содержание ХсЛПОНП в крови уменьшилось (на 38%), при этом содержание ЛПНП статистически достоверно не изменилось. Отмечалось снижение триглицеридов (ТГ) на 27%, общего холестерина (ХС общий) на 10%. Коэффициент атерогенности уменьшился на 25% (табл. 4).

Следует подчеркнуть, что попытка повлиять на показатели липидного обмена была основана на многофакторном воздействии: влияние гипохолестериновой диеты, коррекция физической активности, назначение препаратов группы тиазолидиндионов, статинов. И полученные результаты являются статистически значимыми и оправдывают данный терапевтический подход.

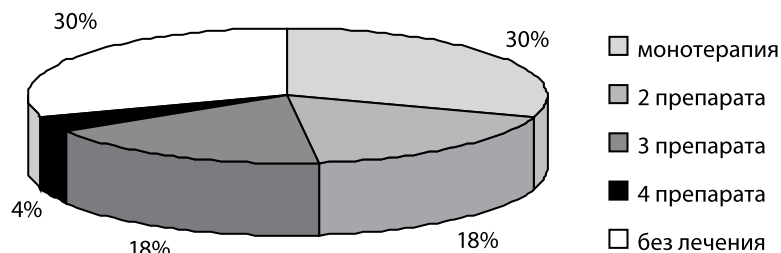
Что касается состояния миокарда: отмечена способность росиглитазона в сочетании с глимепиридом, антиишемической, антигипертензивной терапией оказывать выраженное метаболическое действие в сочетании с отчетливым влиянием на морфо — функциональную активность сердца. По данным ЭХОКГ — отмечалось статистически достоверное улучшение диастолической функции ЛЖ на 17% ($p < 0,01$) в среднем по группе, и через 6 месяцев соотношение $E/A \geq 1$ составило 24% (в сравнении с начальным $E/A \geq 1$ — 12%). В отношении динамики показателя диастолической функции можно сказать следующее: на лечение не отреагировали (без динамики) — 28%, положительная динамика отмечалась в 60% случа-

ев, отрицательная динамика — в 12% случаев. Кроме того, отмечалось статистически достоверное снижение массы миокарда ЛЖ на 7% ($p < 0,001$). На момент скрининга ГЛЖ была выявлена в 92% случаев, к концу исследования — 80% случаев (табл. 5).

По данным суточного мониторирования ЭКГ, до коррекции терапии, был проведен анализ частоты встречаемости нарушений сердечного ритма у пациентов с СД 2 типа. Как видно из представленных данных (рис. 2), наличие аритмических эпизодов было обнаружено в 100% случаев. Наиболее частым нарушением сердечного ритма являлась наджелудочковая экстрасистолия. В динамике за 6 месяцев регистрировалось достоверное снижение частоты возникновения наджелудочковой экстрасистолии на 48% и желудочковой экстрасистолии — на 32%. Также было обнаружено уменьшение количества ишемических эпизодов (депрессия сегмента ST) на 27%, парасистол — на 20%. Были пациенты у которых отмечалась и отрицательная динамика (табл. 6), что, по всей видимости, обусловлено большим стажем сердечно-сосудистых заболеваний и / или плохой комплаентностью больных.

Выводы

1. Сочетанное применение росиглитазона и глимепирида является эффективным методом нормализации углеводного обмена, липидного профиля, снижения инсулинорезистентности.
2. Комплексное лечение (применение росиглитазо-



Монотерапия	В-адреноблокаторы или ингибиторы АПФ	30%
2 препарата	В-адреноблокаторы (блокаторы Са каналов) + ингибиторы АПФ	18%
3 препарата	В-адреноблокаторы (блокаторы Са каналов) + ингибиторы АПФ + статины или антиагреганты	18%
4 препарата	В-адреноблокаторы (блокаторы Са каналов) + ингибиторы АПФ + статины + антиагреганты	4%
Без лечения		30%

Рис. 2. Лечение ишемической болезни сердца и гипертонической болезни.

Таблица 6. Динамика показателей холтеровского мониторирования за 6 месяцев

n=25	ср. ЧСС	НЖЭ	ЖЭ	S-T	парасист.
полож. динам. (уменьш. числа или не регистр.)		48%	32%	27%	20%
без динам.	с 78,6±1,5 до 75,5±3,4	32%	44%		72%
отриц. динам. (увелич. числа)		20%	24%		8%
НЖЭС	наджелудочковая экстрасистолия				
ЖЭ	желудочковая экстрасистолия				

на, глимепирида в комбинации с лечением кардиоваскулярной патологии) способствует существенному улучшению диастолической функции ЛЖ, уменьшению выраженности гипертрофии миокарда, нормализации сердечного ритма.

* Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline. Мнение автора может не совпадать с мнением компании GlaxoSmithKline.

Литература

- 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. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease//Circulation.- 1999.- V. 100.-p. 1132—1133.
- Garde P, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with Type 2 diabetes and microalbuminuria: the Steno Type 2 randomised study. Lancet 1999; 353: 617—22.
- Garde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with Type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348: 383—93.
- Guidelines on diabetes, pre — diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. European Heart Journal (2007) 28, 88—136.
- Александров А. А., «Рекомендации по сахарному диабету, предиабету и сердечно — сосудистым заболеваниям»: комментарии // Consilium medicum.- 2007.- Т.9.- № 11.-с. 62—66.
- Вельков В. В., Свободные жирные кислоты — новый маркер инсулинорезистентности и ишемии http://www.vechnayamolodost.ru/pages/biomedicin/svobodnie_zhirnie_kisloti_noviy_marker_insulinorezistentnosti_i_ishemii.html
- Карпов Ю. А., Лечение стабильной стенокардии: как предупредить осложнения и улучшить качество жизни // Consilium medicum.- 2007.- Т.9.- № 11.-с. 5—9.
- Скибицкий В. В., Артериальная гипертония и сахарный диабет: возможности и преимущества терапии антагонистами рецепторов к ангиотензину II // Consilium medicum.- 2007.- Т.9.- № 9.-с. 34—40.
- Соколов Е. И., Диабетическое сердце.— М.: Медицина.- 2002.— с. 322—354.

СТРОГИЙ КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ — ОСНОВА ПРОФИЛАКТИКИ ТЯЖЕЛОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

В. А. Орлов, С. Р. Гиляревский, Л. М. Азиева, И. И. Кочергина, И. И. Сеницина, Е. В. Доскина, Кафедра клинической фармакологии и терапии, кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО РосЗдрава, Москва

Резюме: Обследовано 63 пациента с сахарным диабетом 2 типа и сердечнососудистыми заболеваниями. Исследовали в динамике (исходно и через 24 месяцев) показатели углеводного обмена, риск развития сердечнососудистых осложнений и смертности от данной патологии. В результате проведенного исследования было выявлено, что применение инсулина Гларгин по сравнению со стандартной терапией пероральными сахароснижающими препаратами способствовало достижению целевых значений гликированного гемоглобина и гликемии натощак и не приводило к увеличению частоты развития осложнений сердечнососудистых заболеваний и смертности, что свидетельствует о безопасности инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 2 типа

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, риск сердечнососудистых осложнений, инсулин Гларгин, пероральные сахароснижающие препараты.

Сахарный диабет (СД) признан экспертами ВОЗ неинфекционной эпидемией и представляет собой серьезную медико-социальную проблему современного общества, что обусловлено высокой заболеваемостью и его распространенностью. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число больных с СД в мире в 2000 г. составило 151 млн, а к 2025 г. их число достигнет 300 млн. ССЗ среди больных с СД 2-го типа имеют большую распространенность, чем в общей популяции. Так, среди больных СД 2-го типа распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) в 2—4 раза, риск развития острого инфаркта миокарда (ИМ) в 6—10 и мозговых инсультов в 4—7 раз выше, чем среди лиц без СД.

Хроническая гипергликемия, являющаяся основным признаком СД, представляет самостоятельный фактор риска возникновения и прогрессирования поражения сердца и сосудов у больных с СД, что требует поиска более эффективных методов гипогликемической терапии.

Цель исследования. Оценить влияние тщательного снижения уровня глюкозы в крови с помощью гипогликемической терапии, включающей инсулин Гларгин, по сравнению со стандартной терапией пероральными гипогликемическими препаратами на риск развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Методы. В исследование были включены 63 больных с СД 2-го типа и ССЗ (34 мужчины и 29 женщин; средний возраст $62,6 \pm 7,2$ года). Продолжительность

течения СД до включения в исследование $5,5 \pm 4,7$ года. В целом исходный уровень HbA_{1c} достигал $7 \pm 1,1$, уровень глюкозы плазмы натощак $8,4 \pm 3$ ммоль/л.

Больные имели следующие ССЗ: артериальная гипертензия ($AD > 130/80$) у 30,2%, ишемическая болезнь сердца у 3,2%, сочетание ИБС и АГ отмечалось у 66,7% больных, инфаркт миокарда ранее переносили 19%, острое нарушение мозгового кровообращения — 7,9% больных.

СД считали компенсированным при уровне глюкозы в крови $\leq 6,0$ ммоль/л и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\leq 6,5$.

Все пациенты прошли обучение в «Школе больных сахарным диабетом», где получили информацию об оптимальном режиме питания, физических нагрузках, а также о подходах к самоконтролю уровня глюкозы в крови и самостоятельному применению инсулина.

Все больные были распределены на 2 группы: группа вмешательства — больные, получающие инсулин Гларгин (Лантус) один раз в день подкожно с подбором дозы для достижения желаемого уровня глюкозы плазмы натощак 5,3 ммоль/л и ниже при необходимости в сочетании с пероральными гипогликемическими препаратами и группа контроля — больные, получающие стандартную терапию, включающую диету, дозированные физические нагрузки и пероральные сахароснижающие препараты (сульфонилмочевины и бигуаниды). Период наблюдения составил 24 месяца.

Результаты. При анализе динамики уровней гликемии и HbA_{1c} у больных группы вмешательства и группы контроля были выявлены следующие изменения. В группе вмешательства через 24 месяца наблюдения отмечалось статистически значимое снижение уровней глюкозы в плазме, в капиллярной крови натощак и HbA_{1c} . В контрольной группе наблюдалась тенденция к снижению уровней глюкозы и HbA_{1c} , однако, эти изменения были недостоверны (см. табл. 1). В группе вмешательства отмечалось снижение уровня глюкозы в крови натощак на 2,7 ммоль/л, в группе контроля на 1,2 ммоль/л и составило 5,5 и 7,3 ммоль/л соответственно. Уровень HbA_{1c} в группе вмешательства уменьшился на 0,7% и на 0,3% в группе контроля. Снижение уровня глюкозы в капиллярной крови натощак наблюдалось в группе вмешательства на 1,6 ммоль/л, в группе контроля на 0,2 ммоль/л и составило 5,6 ммоль/л и 7,2 ммоль/л соотв. Статистически достоверного снижения показателей гликемии

Таблица 1. Динамика уровней гликемии и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) исходно и через 24 месяца у больных группы вмешательства и группы контроля

характеристика	Группа вмешательства			Группа контроля		
	исходно	24 мес	значение p	исходно	24 мес	значение p
Уровень глюкозы в крови натощак, ммоль/л	8,2±2,7	5,5±1,6	0,00002	8,5±3,4	7,3±2,2	0,091
HbA_{1c} , %	6,8±1,1	6,1±0,7	0,005	7,1±1,2	6,8±0,81	0,178
Уровень глюкозы в капиллярной крови натощак, ммоль/л	7,2±1,7	5,6±0,95	0,00008	7,4±2,5	7,2±1,56	0,350

Таблица 2. Анализ летальности и частоты развития осложнений ССЗ в группе вмешательства и контрольной группе через 24 месяца

Характеристика	Группа вмешательства	Группа контроля	Значение p
ОНМК	1 (3,3%)	—	0,298
ИМ	—	2 (6,1%)	0,176
ГК	1 (3,3%)	1 (3%)	0,946
НС	3 (10%)	2 (6,1%)	0,571
ЛИ	1 (3,3%)	3 (9,1%)	0,357

Примечание: ОНМК— острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ— инфаркт миокарда, ГК— гипертонический криз, НС— нестабильная стенокардия, ЛИ— летальный исход

и гликозилированного гемоглобина в группе контроля достигнуто не было. Кроме того, следует отметить, что в группе вмешательства, по сравнению с группой контроля были достоверно более выраженными снижение уровней гликированного гемоглобина, гликемии в плазме крови и капиллярной крови. В группе вмешательства целевых значений гликемии натощак в плазме крови достигли 75,9% больных, в капиллярной крови (самоконтроль) — 66,7%, в группе контроля достигли целевых уровней гликемии в капиллярной крови только 10,5% больных. Кроме того, компенсация углеводного обмена была достигнута ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$) в группе вмешательства у 78,6% больных, в группе контроля — у 33,3% больных.

Снижение уровня глюкозы в капиллярной крови $<4,0$ ммоль/л с появлением клинических симптомов гипогликемии в группе вмешательства было 9 эпизодов, в контрольной группе 4 эпизода.

В ходе наблюдения умерли 4 больных (6,3% от общего числа больных, принимавших участие в исследовании). Из них в группе вмешательства умер 1 больной (3,3% от числа больных в группе вмешательства). В контрольной группе умерло 3 больных (9,1% от числа больных в контрольной группе). Несмотря на то, что частота смертности в контрольной группе превышает частоту смертности в группе вмешательства, различие между группами не достигало статистической значимости ($p=0,357$). Больной из группы вмешательства умер от ОНМК. 1 больной контрольной группы умер внезапно от причин, связанных с заболеванием сердца; 1 больная от злокаче-

ственного новообразования носоглотки и 1 больной умер от ОНМК. Таким образом, в целом от осложнений ССЗ умерли 3 больных (4,8 от общего числа больных): 1 больная в группе вмешательства (3,3% от числа больных в группе вмешательства) и 2 больных в контрольной группе (6,1% от числа больных контрольной группы, см. табл. 2).

В течение 24 месяцев наблюдения в группе вмешательства ОНМК развилось у 1 (3,3) больного, нестабильная стенокардия у 3 (10%) больных, гипертонический криз (ГК) у 1 больного (3,3%). В группе контроля частота развития ИМ достигала у 2 больных (6,1%), ГК у 1 больного (3%), а нестабильная стенокардия развилась у 2 больных (6,1%). Таким образом, как в группе вмешательства, так и в контрольной группе отмечалась одинаковая частота развития осложнений ССЗ — по 5 случаев в каждой группе (см. табл.2).

Выводы. 1. В результате проведенного исследования было выявлено, что применение инсулина Гларгин по сравнению с контролем не приводило к увеличению частоты развития осложнений ССЗ и к увеличению частоты смертности, что, по-видимому, может свидетельствовать о безопасности применения более интенсивной гипогликемической терапии.

2. Анализ результатов данного исследования показал, что применение интенсивной гипогликемической терапии способствовало достижению целевых значений гликированного гемоглобина и гликемии натощак в плазме венозной крови.

РОЛЬ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

А. С. Аметов, И. И. Кочергина, К. А. Уланова,

*Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО
РОСЗДРАВА, Москва*

Резюме: под нашим наблюдением находились 74 пациента с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми осложнениями. Исследовали в динамике (исходно и через 6 месяцев) показатели углеводного и липидного обмена, показатели инсулинорезистентности и риск развития ишемической болезни сердца и смертности от сердечнососудистой патологии. Как показали проведенные нами исследования, инсулиноterapia сахарного диабета 2 типа пролонгированными препаратами инсулина в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами за 6 месяцев лечения приводила к достоверному улучшению состояния углеводного и липидного обмена, выраженному снижению инсулинорезистентности, уменьшению прогрессирования сосудистых осложнений, а также значительному снижению риска развития ишемической болезни сердца и 10-летнего риска смертности от сердечнососудистых заболеваний.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, инсулиноterapia, риск ишемической болезни сердца.

Сахарный диабет 2 типа является одной из наиболее приоритетных и социально значимых проблем медицины, к которой приковано внимание широкого круга специалистов: эндокринологов, кардиологов, терапевтов и др. Это связано с высокой распространенностью и прогрессированием данного заболевания во всех странах мира, в том числе и в России. Сахарный диабет 2 типа чаще всего входит в состав так называемого метаболического синдрома (G. Reaven) [1]. Согласно гипотезе G. Reaven, сочетание артериальной гипертензии, гипертриглицеридемии, низкого уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и нарушения толерантности к глюкозе (НТТ, вплоть до развития сахарного диабета) — носит не случайный, а закономерный характер. В основе патогенеза метаболических нарушений согласно теории G. Reaven лежит инсулинорезистентность [2], которая многократно ускоряет развитие и прогрессирование диабетических осложнений, приводя к ухудшению качества жизни больных и высокой смертности [3—7]. Более 75% пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом погибают от сердечно-сосудистых катастроф (инсульта, инфаркта, сердечной недостаточности, гангрены).

По данным литературы при метаболическом синдроме развитие ишемической болезни сердца (ИБС) и смертность от ИБС в 3 раза выше, от ишемическо-

го инсульта и всех причин смерти в 2 раза выше, чем среди населения в целом [3].

Особенностью клинического развития сахарного диабета 2 типа является длительное бессимптомное течение заболевания, что создает иллюзию мнимого благополучия, однако уже на самых ранних стадиях сахарного диабета 2 типа гипергликемия способствует прогрессирующему снижению секреции инсулина, поражению мелких и крупных сосудов, нарушению микроциркуляции, быстрому развитию атеросклероза. Все это приводит к тому, что диагноз СД 2 типа, по данным международных исследований, опаздывает на 7—12 лет от начала заболевания, а более 50% пациентов в момент выявления сахарного диабета 2 типа уже имеют поздние диабетические осложнения: диабетическую ретинопатию и снижение зрения — 55%, поражение сосудов ног и диабетическую стопу — 25—30%, нефропатию, снижение функции почек — микроальбуминурию (МАУ) — 30%, протеинурию — 5—10%, диабетическую нейропатию — 15% пациентов, артериальную гипертензию — 39%, инфаркт миокарда — 8%, ишемическую болезнь сердца, ишемическую болезнь головного мозга, инсульт — 25—30% (UKPDS) [8].

Многоцентровые проспективные клинические исследования (UKPDS, DECODE, Kumamoto Study, Helsinki Policemen study, и др.) [9] убедительно показали значимость гипергликемии в развитии всех видов осложнений СД 2 типа. Так, хроническая гипергликемия натощак и повышение гликозилированного гемоглобина — HbA1c > 7% (при норме 4—6%) повышает риск инфаркта миокарда в 4—5 раз, а гипергликемия через 2 часа после еды >10 ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности в 2 и более раз, независимо от уровня гликемии натощак. Диабетические осложнения возникают на фоне длительной декомпенсации сахарного диабета, постепенно прогрессируют, существенно снижают качество жизни и сокращают её продолжительность.

С другой стороны, в исследовании UKPDS [8] было установлено, что улучшение гликемического контроля и снижение уровня HbA1c на 0,9% (менее 1%) приводило к снижению частоты: всех заболеваний, связанных с диабетом — на 12%; заболеваний мелких сосудов (микроангиопатий) — на 25%; инфаркта миокарда — на 16%; ретинопатии — на 21%; нефропатии — на 33%.

Современные принципы лечения СД 2 типа согласно Методическим рекомендациям Федераль-

ной целевой программы «Сахарный диабет» (2002 г) и Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2006 г) включает: изменение образа жизни (диетотерапию и физические нагрузки), пероральные сахароснижающие препараты (ПСП) и инсулинотерапию.

Диета и физические нагрузки — это два краеугольных камня, лежащих в основе лечения сахарного диабета. На ранних стадиях нарушения углеводного обмена изменение образа жизни может уменьшить риск развития сахарного диабета 2 типа у лиц с НТГ на 58% (DPP, Diabetes Prevention Program). Однако на более поздних стадиях СД 2 типа, когда он чаще всего и выявляется, достичь приемлемых показателей HbA1c (<7%) удалось лишь у 6% пациентов [11]. Как показывает практика, подавляющему большинству пациентов требуется активная медикаментозная терапия поскольку для профилактики прогрессирования диабетических осложнений необходима быстрая компенсация сахарного диабета. Постепенно прогрессирующее нарушение секреции инсулина β -клетками приводит сначала к относительному, а затем и к абсолютному дефициту инсулина. Поэтому, если на лечении ПСП не достигаются целевые значения гликемии натощак (< 8 ммоль/л), то к лечению добавляется инсулин (комбинированная терапия) или полностью переходят на инсулинотерапию. По данным международных исследований 60—70% пациентов с СД 2 типа нуждаются в инсулинотерапии, однако ни пациенты, ни врачи-эндокринологи не торопятся переходить на инсулинотерапию, увеличивая тем самым риск развития ИБС и смертности от сердечнососудистых катастроф у больных СД 2 типа.

Согласно рекомендациям Европейской Группы по Формированию Политики в области СД 2 типа (European Diabetes Polisy Group, 1998—1999) и Феде-

ральной целевой программы «Сахарный диабет» рекомендуются следующие терапевтические цели при СД 2 типа для снижения риска развития сосудистых осложнений (табл. 1):

Показаниями к назначению инсулинотерапии при СД 2 типа являются:

- неэффективность диеты и ПСП
- HbA1c > 7,5%
- гликемия натощак > 8 ммоль/л и ИМТ < 25 кг/м²
- кетоацидоз.

Согласно алгоритму лечения СД 2 типа рекомендуется своевременный переход на инсулинотерапию. Возможны 2 варианта перехода на инсулинотерапию:

- **Вариант 1 — комбинированная терапия — добавление инсулина к ПСП** (назначение инсулина НПХ 12—16 часового действия 1—2 раза в сутки +ПСП или назначение аналога инсулина 24—29 часового действия-Гларгина+ПСП)
- **Вариант 2 — монотерапия инсулином с отменной ПСП** (назначение смешанных инсулинов 30/70 2 раза в сутки или интенсивная инсулинотерапия пролонгированным и коротким инсулином в 4—5 инъекций в сутки).

Цель инсулинотерапии: достижение гликемии натощак \leq 6,5 ммоль/л, гликемии через 2 часа после еды < 9 ммоль/л, HbA1c < 7,5%.

Материал и методы. Обследовали 74 больных с сахарным диабетом 2 типа (49 женщин и 25 мужчин) в возрасте от 36 до 78 лет. Исследование проводилось на базе эндокринологического отделения ГУ «Республиканская больница им. П. П. Жемчужева», Калмыкия, г. Элиста в период с 2003 по 2006 годы (табл. 2). Исследовали в динамике (исходно, через 3 и 6 месяцев) показатели углеводного и липидного обмена, микроальбуминурию (МАУ), степень выраженности инсулинорезистентности, риск развития ИБС и 10-летний риск смертности от сердечнососудистой патологии

Таблица 1. Цели лечения СД 2 типа. (European Diabetes Polisy Group, 1998—1999)

Показатель	Степень риска		
	низкий риск ангиопатии	риск макроангиопатии	риск микроангиопатии
Показатели углеводного обмена			
HbA1c (%)	< 6,5	> 6,5	> 7,5
Гликемия натощак (ммоль/л) в плазме венозной крови в капиллярной крови (самоконтроль)	< 6,0	> 6,0	> 7,0
	< 5,5	> 5,5	> 6,0
Постпрандиальная гликемия (через 2 часа после еды) (ммоль/л) в плазме венозной крови в капиллярной крови (самоконтроль)	< 7,5	> 7,5	> 9,0
	< 7,5	> 7,5	> 9,0
Показатели липидного обмена			
Общий холестерин (ммоль/л)	< 4,8	4,8—6,0	> 6,0
Холестерин ЛПНП	< 3,0	3,0—4,0	> 4,0
Триглицериды (ммоль/л)	< 1,7	1,7—2,2	> 2,2
Холестерин ЛПВП	> 1,2	1,0—1,2	> 1,0
Показатели контроля артериального давления			
АД (мм рт. ст.)	< 130/80	< 140/85	> 140/85
Индекс массы тела (кг/рост в м ²)	Муж. < 25	< 27	> 27
	Жен. < 24	< 26	> 26

Таблица 2. Клиническая характеристика больных СД 2 типа на момент включения в исследование

Показатель	M±m
Число больных (n)	74
Мужчин, n (%)	25 (33,8%)
Женщин, n (%)	49 (66,2%)
Возраст (годы)	56,28±2,58
Длительность сахарного диабета (годы)	9,34±1,12
Длительность артериальной гипертензии (годы)	10,86±0,72
Рост (см)	165±3,79
Вес (кг)	75,38±2,61
ИМТ (кг/м ²)	27,68±1,83

Таблица 3. Исходные показатели НОМА и ИРИ натощак

Показатель	M±m
ИРИ натощак мкед/мл (норма — 3,00—17,00 мкед/мл)	10,85±0,79
НОМА < 2,27 (в норме) n,(%)	10 (12,5%)
НОМА > 2,27 (выше нормы) n,(%)	65 (87,5%)
НОМА (в среднем)	5,17±0,45
Индекс инсулинорезистентности CARO (в норме < 0,33)	0,96

у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне инсулинотерапии.

Результаты и их обсуждение. У всех пациентов на момент включения в исследование имелись различные осложнения сахарного диабета: диабетическая ретинопатия — у 87,8% (n=65); диабетическая полинейропатия — у 82,4% (n=61); диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии (МАУ) — у 70,2% (n=52); ангиопатия нижних конечностей — у 78% (n=58); ожирение и избыточная масса тела — у 82,4% (n=61) пациентов. Достаточная степень компенсации СД 2 типа, одним из критериев которой считается уровень HbA1c менее 6,5%, была лишь у 2 пациентов — 2,7%, в остальных наблюдениях — у 9,5% пациентов (n=7) имела место субкомпенсация углеводного обмена (HbA1c — 7,1—7,5%), а у подавляющего большинства наблюдаемых больных — у 87,8% (n=65) — декомпенсация углеводного обмена (HbA1c >7,5%). В целом по всей группе пациентов средний уровень HbA1c составил 9,70±0,46%, уровень гликемии натощак (ГН) — 10,51±0,41 ммоль/л, постпрандиальной (через 2 часа после еды) гликемии (ППГ) — 12,84±0,34 ммоль/л, что свидетельствовало о выраженной декомпенсации сахарного диабета на стадии включения в исследование.

На фоне декомпенсации сахарного диабета 2 типа имелись выраженные нарушения липидного обмена: повышение общего холестерина (6,34±0,27 ммоль/л, при норме <5,2), триглицеридов (2,71±0,31 ммоль/л, норма <1,7) и холестерина ЛПНП (3,89±0,14 ммоль/л, норма <3,0), на фоне некоторого снижения холестерина ЛПВП (1,15±0,06 ммоль/л, норма >1,0 М, >1,2 Ж), что свидетельствовало о высоком риске развития ангиопатии.

Степень выраженности инсулинорезистентности оценивали по уровню иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак, индексу НОМА, основанном

на анализе модели гомеостаза (HOMeostasis Model Assessment — НОМА)[10] и индексу инсулинорезистентности CARO (глюкоза натощак/ИРИ натощак). Результаты представлены в табл. 3.

У подавляющего большинства пациентов — у 87,8% (у 65 из 74 пациентов) по индексу НОМА была выявлена инсулинорезистентность (индекс НОМА был в среднем 5,17±0,45 при норме <2,27). Однако, у большинства пациентов ИР не сопровождалась гиперинсулинемией. Только у 8 пациентов (10,8%) с резко выраженной инсулинорезистентностью (НОМА > 10) наблюдалась гиперинсулинемия. У 9 пациентов из 74 (12,2%) не было выявлено ИР.

Исследование функции почек показало наличие микроальбуминурии (МАУ) у 73% (n=54) пациентов. Уровень МАУ в среднем составил 0,12±0,03 г/л, что свидетельствовало о прогрессировании макроангиопатии и сердечнососудистых осложнений.

У 47,3% (n=35) больных СД 2 типа уровень АД при включении в исследование был >140/85 и составлял в среднем 145/87 мм. рт. ст., у 52,7% пациентов (n=39) АД было в пределах целевых значений: <130/80. Все пациенты с артериальной гипертензией получали различные препараты ингибиторов АПФ.

Риск развития ангиопатии и сердечнососудистой патологии у больных СД 2 типа оценивали по нескольким показателям, так как на прогрессирование диабетических макрососудистых осложнений влияет множество факторов: степень компенсации углеводного обмена, наличие нарушений липидного обмена (повышение общего холестерина (ОХ), ТГ, ЛПНП, снижение ЛПВП), уровень индекса атерогенности (ИА), выраженность инсулинорезистентности.

Риск развития ИБС рассчитывали по уровню ИА, отношению ОХ/ЛПВП, ЛПНП/ЛПВП, а также по индексу SCORE, который включает 10-летний фатальный риск сердечнососудистых заболеваний (ССЗ)

Таблица 4. Характеристика факторов риска больных СД 2 типа на момент включения в исследование

Показатель	М±m	Норма
Индекс атерогенности (ИА) по Климову Н. А.	4,51±0,32	≤4,0
Риск ИБС по соотношению ОХ/ЛПВП	5,51±0,26	≤ 5,5
Риск ИБС по соотношению ЛПНП/ЛПВП	3,78±0,13	<3,5
SCORE (10-летний риск ИБС и смертности от ССЗ)	4,0±0,25%	<1%



Рис. 1

в Европейских регионах с высоким риском ССЗ на основании пола, возраста, систолического АД (САД), ОХ и статуса курения. Клиническая характеристика факторов риска на момент включения в исследование представлена в табл. 4. Как видно из табл. 4, все наши пациенты на момент включения в исследование имели высокий риск развития макрососудистых осложнений СД 2 типа, атеросклероза, ИБС, острого инфаркта миокарда и смертности от сердечнососудистых заболеваний.

Дизайн исследования. После проведения исходного комплекса исследований пациенты были переведены на 1-й вариант инсулинотерапии (комбинированную терапию ССП + пролонгированный инсулин): 35 пациентам был назначен генноинженерный пролонгированный человеческий инсулин НПХ (Протафан) 12—16 часового действия 2 раза в сутки, 39 пациентам — беспииковый аналог пролонгированного инсулина человека 24—29 часового действия Гларгин (Лантус) 1 раз в сутки. В качестве ПСП наши пациенты получали наиболее широко распространенные препараты — Манинил или Сиофор.

Распределение пациентов на подгруппы представлено на рис. 1

Доза инсулина НПХ (Протафана) составляла исходно 0,37±0,06 с последующей коррекцией до 0,48±0,02 ЕД/кг/сутки (колебания от 0,3 до 07), доза инсулина Гларгин (Лантус) составила исходно 0,34±0,09 ед/кг/сутки с последующей коррекцией до 0,44±0,05 ЕД/кг/сутки (колебания от 0,2 до 0,65);

Основные лабораторные и инструментальные обследования проводились на старте, через 3 и 6 месяцев терапии. Через 3 месяца по большинству исследуемых показателей динамика была достоверной, поэтому мы приводим сравнительные данные на стадии включения в исследование и через 6 месяцев инсулинотерапии+ПСП.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ «Statistica for Windows» v. 6.0 и «Microsoft Excel» v. 7.0., StatSoft Inc. (США). Анализ количественных данных, изменяющихся в динамике, осуществляли с помощью критерия Стьюдента. Результаты представлены в виде М±m, где М — выборочное среднее, m — ошибка средней. Статистически значимыми считались отличия при p<0,05 (95%-й уровень значимости) и при p<0,01 (99%-й уровень значимости).

Результаты, полученные через 6 месяцев инсулинотерапии, представлены в табл. 5. Как видно из табл. 5 на фоне лечения инсулином Гларгин (Лантус) динамика по всем показателям была достоверной: p<0,001, 0,01,* p<0,05, тогда как при лечении инсулином НПХ (Протафан) два показателя — индекс атерогенности и отношение ЛПНП/ЛПВП имели выраженную тенденцию к снижению, однако результаты были недостоверными (**p>0,05). Оба пролонгированных инсулина приводили к улучшению всех показателей углеводного обмена, однако Гларгин был более эффективным.

Под влиянием инсулинотерапии уровень МАУ снизился за 6 месяцев до 0,03±0,01 г/л в сутки (p<0,01). Распространенность МАУ уменьшилась с 73% до 27% (p<0,01), что свидетельствует об уменьшении прогрессирования сосудистых диабетических осложнений под влиянием инсулинотерапии.

Сравнение безопасности аналога человеческого инсулина Гларгина (Лантуса) и инсулина НПХ (Протафана) в комбинированной терапии с ПСП у больных сахарным диабетом 2 типа по числу гипогликемий показало значительное преимущество Гларгина перед инсулином НПХ. Так, до включения в исследование пациенты были декомпенсированы и у них не было зафиксировано гипогликемий. На фоне терапии беспииковым аналогом инсулина Гларгином

Таблица № 5. Эффективность инсулинотерапии в сочетании с ПСП у больных СД 2 типа за 6 месяцев лечения

Показатель	Исходно	Протафан+ПСП через 6 месяцев	Δ% 0—6 мес.	Лантус+ПСП через 6 месяцев	Δ% 0—6 мес.
HbA1c, %	9,70±0,46	7,60±0,20	-21,6%	7,45±0,21	-23,2%
ГН, ммоль/л	10,51±0,41	7,00±0,31	-33,4%	6,80±0,19	-35,3%
ППГ, ммоль/л	12,84±0,34	8,30±0,28	-35,4%	8,25±0,29	-35,7%
ОХ, ммоль/л	6,34±0,27	5,42±0,17*	14,5%	4,78±0,21	-24,6%
НОМА	5,17±0,45	3,60±0,40	-30,4%	3,50±0,50	-32,3%
CARO	0,96±0,10	0,65±0,12	-32,3%	0,66±0,11	-31,2%
МАУ, г/л	0,12±0,03	0,03±0,01	-75%	0,03±0,01	-75%
ИА	4,51±0,32	3,81±0,18**	-15,5%	2,45±0,18	-45,6%
ОХ/ЛПВП	5,51±0,26	4,81±0,12*	12,7%	3,41±0,14	-38,1%
ЛПНП/ЛПВП	3,78±0,13	3,22±0,25**	-14,8%	2,43±0,16	-35,7%
SCORE,%	4,00±0,25	1,60±0,10	-60,0%	1,50±0,12	-62,5%
Гипогликемии на 1 чел. в месяц	0	0,13		0,01	

Динамика по всем показателям была достоверной: $p < 0,001$, $0,01$,* $p < 0,05$, кроме ** $p > 0,05$.

(Лантусом) в комбинации с ПСП количество гипогликемий составило 0,01 на человека в месяц, а на фоне лечения Протафаном+ПСП число гипогликемий составило 0,13 на человека в месяц. Следует отметить, что гипогликемии на обоих режимах были легкими, быстро проходили после приема пищи и возникали обычно при нарушении режима питания.

Заключение. Как показали проведенные нами исследования, добавление пролонгированного инсулина к пероральным сахароснижающим препаратам у пациентов с СД 2 типа за 6 месяцев лечения приводило к достоверному улучшению состояния углеводного и липидного обмена; значительному снижению инсулинорезистентности (по индексу НОМА на 30—32%, по индексу CARO на 31—32%); уменьшению прогрессирования диабетических сосудистых осложнений, (о чем свидетельствовало снижение микроальбуминурии с $0,12 \pm 0,03$ г/л до $0,03 \pm 0,001$ г/л и уменьшение её распространенности почти в 3 раза), а также значительное снижение риска развития ишемической болезни сердца и 10-летнего риска смертности от сердечнососудистых заболеваний в популяциях с высоким риском сердечнососудистых заболеваний, к которым относятся пациенты с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом.

Таким образом, на основании проведенных нами исследований, можно рекомендовать более ранний переход к инсулинотерапии для улучшения качества жизни пациентов, профилактики прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений и снижению риска развития ИБС и смертности от сердечнососудистой патологии.

Сравнительные исследования двух пролонгированных инсулинов показали, что оба инсулина были высоко эффективными, однако более эффек-

тивным и безопасным был аналог пролонгированного инсулина человека 24 часового действия — Гларгин (Лантус).

Литература

1. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. // Diabetes — 1988 — Vol. 37. — p.1595—1607
2. Ferranini E., Natali A., Capaldo en al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the study of insulin resistance (EGIR).// Hypertension. — 1997- Vol. — 30.-p.1144—9
3. Lakka HM, Laaksonen DE, et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-age men. // JAMA — 2002 — Dec 4; 288 (21): 2709—16
4. Fruhbeek G., Salvador J., // Relation between leptin and regulatic of glucose metabolism // Diabetologia — 2000—43(1): 3—12
5. Trujillo ME, Scherer PE Adiponectin: journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome.// J Intern Med — 2005—257: 167—175
6. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity/// J Am Soc Nephrol — 2004—15: 2792—80
7. Sevter CP, Digby JE, at al., Regulation of tumor necrosis factor-alpha release from human adipose tissue in vitro // J Endocrinol — 1999 — Vol. 163- p.33—38.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS) Lancet — 1998—352: 854—65
9. Tuomilehto J., Lindstrom J., Ericsson J. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance.// N Eng J Med — 2001—344: 1343—50
10. Wallase TM, Levy JS, Mattheus DR. Use end abuse of HOMA modeling/ Diabetes Care, 2004, 27(6):1487—95.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА У РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

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

Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

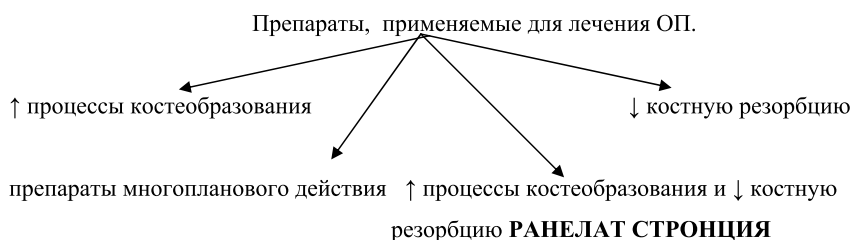
Сахарный диабет (СД) является одной из важнейших медико-социальных проблем здравоохранения. По прогнозам эпидемиологов, к 2025 году число больных СД увеличится до 300 млн. человек. При этом, в связи с удлинением продолжительности жизни больных, на первый план выступают проблемы, связанные с развитием поздних осложнений СД, что и является на сегодняшний момент основной причиной инвалидизации и смертности пациентов. Одним из наименее изученных осложнений является диабетическая остеопатия [2]. Большинство исследователей [4,10,11] полагают, что причиной снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) является абсолютный или относительный дефицит инсулина и связанные с этим метаболические изменения. Инсулин оказывает анаболическое действие на метаболизм костной ткани, обладая как прямым стимулирующим действием на остеобласты (активизируя выработку коллагена и гиалуроната), так и опосредованным, стимулируя дифференцировку и рост остеобластов посредством воздействия факторов роста (ИФР-1, ИФР-2) [11]. Помимо этого, в связи с ингибированием цАМФ, снижается активность паратиреоидного гормона. Таким образом, гипоинсулинемия негативно влияет на костный метаболизм, угнетая формирование костной ткани и снижая её минеральную плотность. Определённую роль играет глюкозотоксичность [3], а также недостаток активных метаболитов витамина Д, вызванный диабетическим поражением почек, микрососудистыми осложнениями диабета и т. д. В ряде исследований [2,4] выявлено повышение костной резорбции на фоне сахарного диабета. Однако все эти данные получены при исследовании преимущественно пациентов с СД 1 типа. Чрезвычайно мало работ, посвящённых данной проблеме у больных СД 2 типа. Таким образом, вопрос о влиянии СД 2 типа на развитие остеопороза (ОП) остаётся

недостаточно изученным [3]. По данным различных авторов [3,5], костные изменения развиваются у 7—70 больных с СД.

Проблема ОП, как первичного, так и вторичного, на сегодняшний момент привлекает внимание многих исследователей. По данным ВОЗ, ОП входит в четвёрку заболеваний, лидирующих по смертности и инвалидизации населения, наравне с сердечнососудистыми заболеваниями, диабетом и новообразованиями различной локализации [1]. При переломе шейки бедра смертность в течение первых 6 месяцев после перелома составляет 25—30%. Только 20—50 пациентов могут вернуться к прежнему уровню подвижности, остальные не в состоянии обходиться без посторонней помощи [7]. Наиболее распространённой формой является постменопаузальный ОП (ПМОП), в основе которого лежит дефицит половых гормонов и как следствие — повышение костного обмена с преобладанием процессов разрушения — разрушения костной ткани.

На современном фармацевтическом рынке представлен широкий спектр лекарственных препаратов, однако большинство имеют однонаправленное действие — либо на костеобразование, либо на резорбцию кости (схема 1) [1, 3, 6—8, 10, 12—15].

Существующая антирезорбтивная терапия ОП подавляет активность остеокластов, что приводит к снижению костного метаболизма и уменьшает глубину резорбтивных полостей, что способствует увеличению прочности кости и увеличивает её минерализацию [7, 8]. Однако при уменьшении костной резорбции отмечается снижение и костеобразования, таким образом, антирезорбтивная терапия консервирует, но не восстанавливает разрушенную микроархитектонику. В тяжёлых случаях этого может быть недостаточно [6]. Таким образом, необходимы препараты, стимулирующие



Примечания - ↑- активизирующее влияние, ↓ - торможение процессов.

Схема 1.

костеобразование, однако наиболее эффективных группа — фрагменты паратиреоидного гормона — на Российском фармацевтическом рынке пока не представлена.

На этом фоне выделяется недавно появившийся совершенно новый препарат Бивалос (Strontium ranelate — Стронция ранелат) (Les Laboratoires Servier Industrie, Франция). Бивалос одновременно стимулирует образование кости и подавляет костную резорбцию, в результате чего происходит изменение костного метаболизма в пользу образования новой, более прочной, кости, что связано с улучшением микроархитектуры, как на трабекулярном, так и на кортикальном уровне [13,14,15].

Цель работы — изучить метаболические изменения костной ткани у больных СД 2 типа, отягощённым ПМОП, выявить факторы риска развития ОП, оценить эффективность и переносимость терапии препаратом Бивалос у данной группы пациенток.

Материалы и методы. Обследовано 44 женщины в возрасте старше 50 лет, находящиеся в постменопаузальном периоде климактерия, разделённые на 2 группы: в 1 группе — 27 пациенток с верифицированным ранее с диагнозом сахарного диабета 2 типа, получающих пероральную сахароснижающую терапию. Во 2 группе рандомизировано 17 человек без СД. Все пациентки дали согласие на участие в исследовании. У каждой больной выявлено снижение минеральной плотности костной ткани по Т-критерию на уровнях поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Так, по данным DEXA, отмечены показатели МПК ниже $-2,0$ SD или менее $-1,0$ SD в сочетании с патологическими переломами в анамнезе. Критериями исключения являлись патологии, приводящие к развитию

вторичного остеопороза (исключением являлся СД 2 типа), а также систематический приём препаратов, влияющих на костный обмен. Все женщины относились к одной социально-экономической группе (по характеру питания, экономическим показателям, жилищно-бытовым условиям и т. д.), а также не имели профессиональных вредностей. В табл. 1 приведена клиническая характеристика обследуемых пациенток.

На рис. 1 представлен дизайн исследования.

Лабораторные исследования включали:

- Определение ионизированного кальция (Ca) и фосфора (P) (они выполнялись в лаборатории ООО «Научный Центр Экологии Физкультуры и Спорта», директор — Л. В. Костина). Активность ионизированного Ca оценивалась с помощью ионоселективного электрода, P крови — колориметрическим методом с использованием молибдата аммония;
- Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c%) определялся методом жидкостной хроматографии под давлением на аппарате DREW DS 5 (диастат BIO — RAD) (исследование проводилось в лаборатории кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУДПО РМАПО, зав. кафедрой А. С. Аметов)
- Показатели гликемии натощак и постпрандиально определялись глюкометрами Accu-Chek Active (исследование проводилось в лаборатории кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУДПО РМАПО, зав. кафедрой А. С. Аметов)
- Маркеры костного ремоделирования — b-CrossLaps и Остеокальцин определялись на автоматическом анализаторе ELECSYS с помощью электрохе-

Дизайн исследования

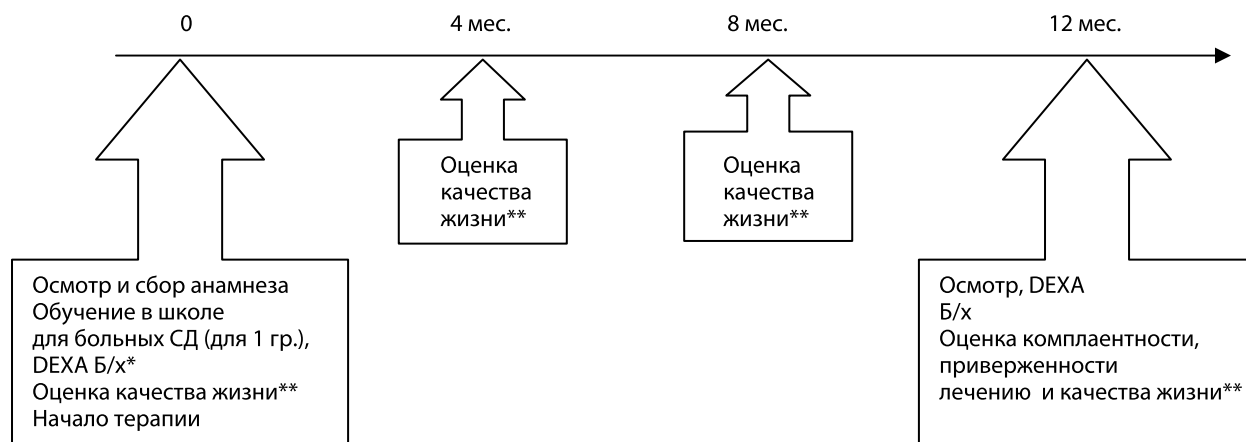


Рис. 1.

Примечания: * Б/х – биохимическое исследование включает определение маркеров костной резорбции и показателей углеводного обмена

** оценка качества жизни проводилась по следующим параметрам: 100-миллиметровая визуальная аналоговая шкала (ВАШ), тестирование с помощью опросника EuroQol EQ-5D.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Показатель			1 гр.	2 гр.
Количество больных/п			27	17
Возраст/годы			65,48±1,37	65,35±1,5
Время наступления менопаузы/годы			47±1,1	48,12±1,1
Стаж менопаузы/годы			18,1±1,4	17,06±1,5
Сопутствующая патология со стороны	сердечно-сосудистой системы	Ишемическая болезнь сердца	14,80%	23,50%
		Артериальная гипертензия	59,30%	94,10%
		Нарушение ритма	7,40%	11,80%
	желудочно-кишечного тракта	Гастрит	11,10%	17,70%
		Язвенная болезнь	7,40%	11,80%
		Панкреатит	11,10%	17,70%
		Желче-каменная болезнь	7,40%	11,80%
		Полип желчного пузыря	3,70%	5,90%
	опорно-двигательной системы	Остеохондроз	48,20%	76,50%
		Артроз	29,60%	47%
		Артрит	7,40%	11,80%
	эндокринной системы	Аутоиммунный тиреоидит	14,80%	23,50%
		Другое	7,40%	11,80%
	мочевыводящей системы	Пиелонефрит	3,70%	5,90%
		Мочекаменная болезнь	7,4%	11,80%
		Киста почки	3,70%	5,90%
	других систем	Варикозная болезнь	14,80%	23,50%
		Мастопатия	11,10%	17,70%
Псориаз		3,70%	5,90%	
Без терапии		3,70%	5,90%	
Сопутствующая терапия	1 препарат	3,70%	47,10%	
	2 препарата	14,80%	17,70%	
	3 препарата	18,50%	0	
	4 препарата	29,60%	23,50%	
	5 препаратов	18,50%	0	
	6 препаратов	7,40%	0	
	Более 6 препаратов	3,70%	0	
ИМТ,%	До 18	0	0	
	18—25	11,10%	23,50%	
	25—30	48,20%	64,70%	
	30 и более	40,70%	11,8%	

Примечание: ИМТ вычисляется по формуле Bray G, 1998

миллюминесцентного анализа, наборы ELECSYS b-CrossLaps и ELECSYS N-MID Osteocalcin соответственно (выполнялись в лаборатории ООО «Научный Центр Экологии Физкультуры и Спорта», директор — Л. В. Костина)

- Исследование МПК поясничных позвонков и проксимального отдела бедренной кости проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на костном денситометре «Prodigy» компании GE Lunar Corporation, США.

Для оценки интенсивности боли в начале исследования и далее каждые 3 месяца до окончания исследования применялась 100-миллиметровая визуальная аналоговая шкала (ВАШ), где за 0 принималось отсутствие боли, 100 мм — наибольшая интенсивность. Достоверность различий при сравнении с ис-

ходными данными равна 0,05. Для оценки качества жизни каждые 4 месяца применялось тестирование с помощью опросника EuroQol EQ-5D.

Медикаментозная коррекция проводилась препаратами:

- Бивалос (strontium ranelate производство Les Laboratoires SERVIER INDUSTRIE Франция, регистрационный номер ЛС-000092 от 30.03.05) в дозе 2 г в сутки;
- Кальций Д3 Никомед (calcium carbonate, colecalciferol, производство Nycomed Pharma) — 2 таблетки в сутки.

Статистический анализ осуществлялся с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel. Различия в группах до и после лечения анализировали с использованием коэффициента Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке

статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение:

При анализе анамнестических данных (табл. 2) выявлено, что у 100% пациенток имеют место различные факторы риска развития остеопороза. У большинства женщин 1 и 2 гр. (88,9% и 78,2% соотв.) отмечено сочетание от 2 до 5 факторов (помимо СД у женщин в 1 группы). Доминирующими факторами (рис. 2, 3), общими для 1 и 2 гр., являлись наследственность (33% и 47% соотв.) и позднее менархе (66% и 52% соотв.). В группе больных с СД также часто встречающимся фактором риска была ранняя менопауза (у 44), в то время как во 2 группе — астеническое телосложение (у 47%). При этом у 66,7% пациенток с СД в анамнезе уже отмечены переломы различной локализации (рис.4), что значительно выше чем у пациенток без сопутствующей патологии — СД 2 типа.

При анализе лабораторно-инструментальных данных отмечается взаимосвязь средней силы меж-

ду уровнем гликемии натощак и данными DEXA поясничного отдела (корреляция — 0,39—0,47, $p=0,05$), а так же между стажем СД и результатами денситометрии того же отдела (корреляционная связь — 0,35—0,45, $p=0,05$).

Назначение данным пациентам препарата Бивалос (в дозе 2 г/сутки) было обусловлено патогенетическим подходом к лечению данных пациентов. При динамическом исследовании DEXA оценка производилась с учётом назначенной терапии. Через 12 месяцев терапии отмечено достоверное улучшение показателей МПК ($p=0,05$) (табл. 3): в 1-й группе на 4,09 в поясничном отделе, и на 5,6% в верхнем отделе бедренной кости. Важно отметить, что улучшение показателей выявлено в обоих исследуемых отделах, что выгодно отличает препарат от других фармакологических групп, применяемых для лечения ОП, т. к. одним из наиболее уязвимых аспектов лечения ОП в современной медицине является недостаточное воздействие (или его отсутствие) на дистальный отдел бедренной кости. У пациенток 2 группы изменения показателей

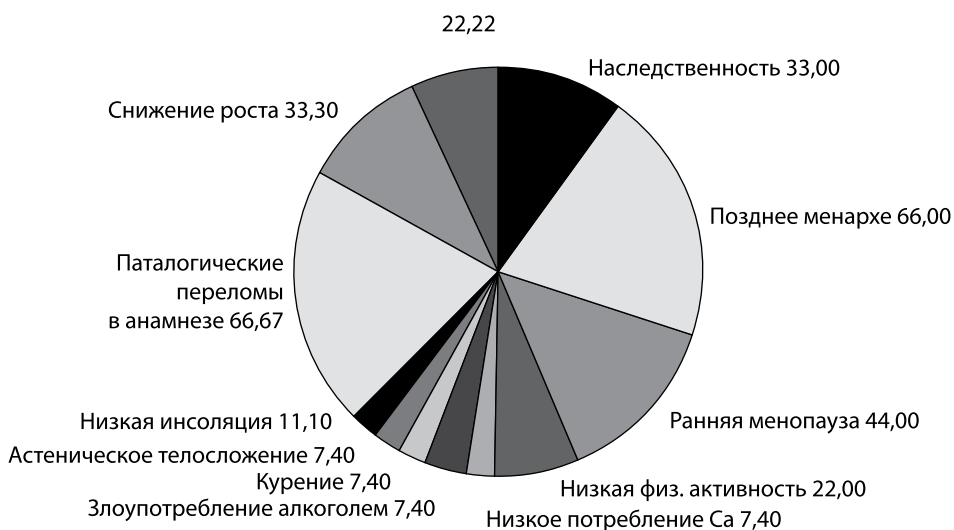


Рис. 2. Частота встречаемости факторов риска развития ОП в 1 группе

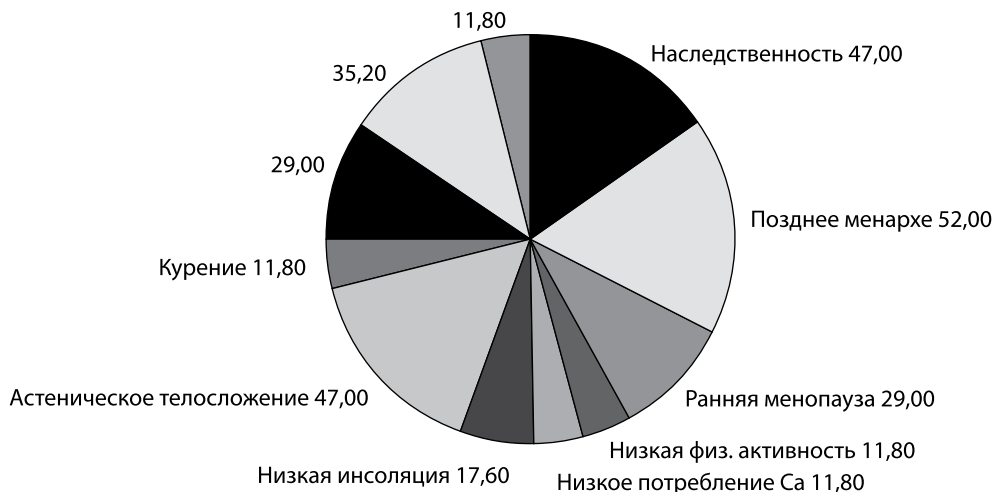


Рис. 2. Частота встречаемости факторов риска развития ОП во 2 группе

Таблица 2. Анамнестические данные пациентов

Параметры		1 гр.	2 гр.
Факторы риска ОП	нет	0	0
	от 1 до 5	88,90%	78,20%
	более 5	11,10%	21,80%
Количество предшествующих переломов	нет	33,30%	70,60%
	от 1 до 3	63%	29,40%
	более 3	3,70%	0
Длительность лактации	нет	25,70%	11,80%
	1—6 мес.	22,20%	41,20%
	6—12 мес.	29,60%	29,40%
	Более года	22,20%	17,60%
Изменение роста		33,00%	35,30%
Наличие болевого синдрома		77,80%	82,40%
Стаж ОП	До 12 мес.	25,90%	41,20%
	От 1 до 5 лет	51,90%	41,20%
	Более 5 лет	22,20%	17,60%
Предшествующая терапия ОП	отсутствовала	29,60%	52,90%
	препараты Са и витД	63%	41,20%
	препараты, ↓ резорбцию	7,40%	5,90%
Стаж СД		8,15±1,2	нет
Осложнения СД	1 осложнение	44,40%	нет
	2 осложнения	33,30%	нет
	3 осложнения	11,10%	нет
	не отмечено	11,10%	нет

Таблица 3. Динамика показателей денситометрии, p=0,05

№ группы	Показатель		L2-L4	Neck	Ward	Troch	Total
	1	T-score	до лечения	-2,2±0,2	-1,6±0,15	-2,5±0,16	-0,9±0,22
после лечения			-1,6±0,26	-1,3±0,18	-2,1±0,2	-0,66±0,26	-0,98±0,21
МПК, г/см ²		до лечения	0,936±0,03	0,786±0,02	0,578±0,02	0,695±0,03	0,843±0,19
		после лечения	1,001±0,03	0,823±0,02	0,605±0,02	0,725±0,03	0,877±0,03
МПК, % прироста			4,09%	5,6%	6,2%	6,61%	5,6%
2	T-score	до лечения	-2,5±0,25	-2,04±0,2	-2,7±0,19	-1,32±0,22	-1,5±0,03
		после лечения	-1,9±0,3	-1,54±0,22	-2,2±0,24	-0,55±0,25	-0,88±0,2
	МПК, г/см ²	до лечения	0,859±0,04	0,720±0,03	0,537±0,03	0,636±0,03	0,808±0,03
		после лечения	0,93±0,04	0,776±0,03	0,608±0,04	0,724±0,03	0,882±0,03
	МПК, % прироста		8,6%	9%	14,48%	12,45%	9,2%

Таблица 4. Динамика изменений лабораторных показателей

№ гр.	Время исследования	Лабораторные показатели				
		Са ионизир. (норма 1,05—1,3 ммоль/л),	Р крови (норма 0,8— 1,55 моль/л)	Щелочная фосфатаза (норма менее 104 Ед/л)	Остеокальцин (норма 11—43 нг/мл)	b-CrossLaps (норма ниже 0,58 нг/мл)
1	до начала терапии	1,17±0,01	1,1±0,04	88,96±5,54	25,55±1,97	0,506±0,04
	через 12 месяцев	1,15±0,01	1,19±0,05	99,38±8,5	25,5±2,38	0,45±0,05
	динамика	-0,1%, нед.	0,7%, нед.	12,5%, нед.	-4%, недост.	-9,4%, нед.
2	до начала терапии	1,15±0,01	1,16±0,04	87,72±4,12	36,15±3,3	0,74±0,09
	через 12 месяцев	1,13±0,02	1,23±0,05	77,5±7,05	31,02±3,73	0,498±0,05
	динамика	-0,98%, нед.	2,3%, нед.	-12,54%, нед.	-14,17%, нед.	-32,8%, дост.

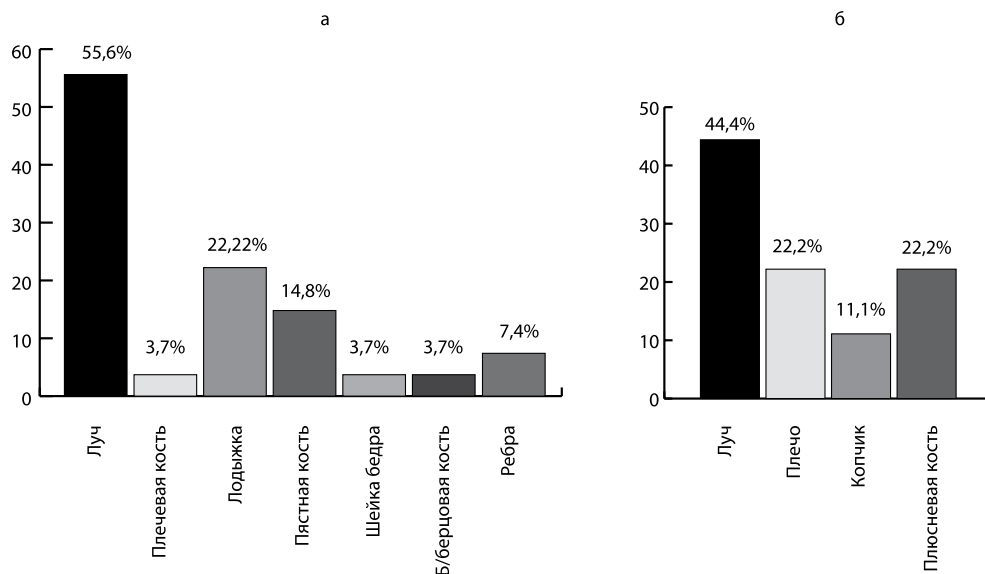


Рис. 4. Частота встречаемости патологических переломов в анамнезе
а — 1 группа; б — 2 группа

в поясничном и тазобедренном отделах более выраженные, так прирост МПК составляет 8,6% и 9,2% соответственно. Учитывая, что данные группы отличались наличием СД в 1 группе можно сделать заключение, что данное заболевание значительно влияет на результаты лечения, тормозя положительную динамику. Важным фактом является разностороннее влияние препарата на различные отделы скелета — позвоночник и бедренная кость. Так динамика повышения МПК хоть и несколько снижена по сравнению со 2 гр., но всё равно остаётся на достаточно хорошем уровне.

Анализ лабораторных исследований (Са, Р) позволяет отметить отсутствие выраженных изменений (табл. 4).

В процессе следования оценивались 3 маркёра костного обмена: 1 маркёр резорбции кости (b-CrossLaps) и 2 маркёра образования кости (остеокальцин ОК и ЩФ). Исходно в группе пациенток с СД 2 типа, отмечалось повышение b-CrossLaps у 33,3% (во 2 гр. — у 41,2%), при этом на фоне лечения через 12 месяца выявлена тенденция к снижению данного показателя, однако достоверных изменений, в отличие от женщин 2 группы не отмечено. Вероятно, это связано с тем, что, по данным других исследователей [6, 9, 13, 15], данный показатель максимально снижается через 3 месяца после начала лечения Бивалосом, а к 12 месячному курсу терапии значения b-CrossLaps приближаются к уровню начальных значений. При анализе результатов исследования ОК в 1 группе выявлено, что исходно этот показатель был как повышен, так и снижен в одинаковой пропорции (у 3,7% пациенток), за весь период терапии достоверных изменений у данного показателя не выявлено. Аналогичная ситуация наблюдалась и у женщин 2-й группы, однако у 17,6% отмечено повышение ОК до начала терапии. Полученные данные совпа-

дают с результатами, полученными в большинстве российских исследований. При анализе результатов исследования ЩФ достоверной динамики в обеих группах отмечено не было. При назначении антирезорбтивной терапии наблюдается снижение как маркёров костеобразования, так и маркёров разрушения кости. В данном исследовании выявлено снижение маркёров разрушения и стабилизация маркёров образования кости, что обусловлено двунаправленным действием Бивалоса. Важно отметить, что в группе пациенток с СД колебания исследуемых показателей происходят с меньшей амплитудой. Вероятно, это вызвано более сложным и неоднозначным метаболизмом у данных пациенток.

Большинство пациенток 1 и 2 групп (77,8% и 82,4% соответственно) жаловались на боли в костях различной локализации. При этом у пациенток с СД 2 типа снижение или исчезновение болевого синдрома на фоне лечения отмечено у большего количества пациенток (59,9% и 41% соответственно), динамика их снижения в течение года была более плавной, а начало на более ранних сроках (рис. 5).

При анализе данных полученных при анкетировании пациенток при помощи опросника EuroQol EQ-5D было отмечено достоверное ($p=0,05$) улучшение качества жизни по сравнению с исходными данными. В 1 и во 2 группах улучшились такие показатели как привычная повседневная деятельность, снизилась тревожность и депрессия, боль и дискомфорт. Показатели — подвижность и уход за собой, статистически достоверно не изменились. Отмечено улучшение качества жизни по суммарной оценке всех показателей ($p=0,05$). У 29,6% человек в 1 группе и у 41,2% человек из 2 группы изменений, как отрицательных, так и положительных, не отмечено. В то же время 22% — пациенток 1 группы и 35% — из 2 не предъявляли никаких жалоб до начала терапии.

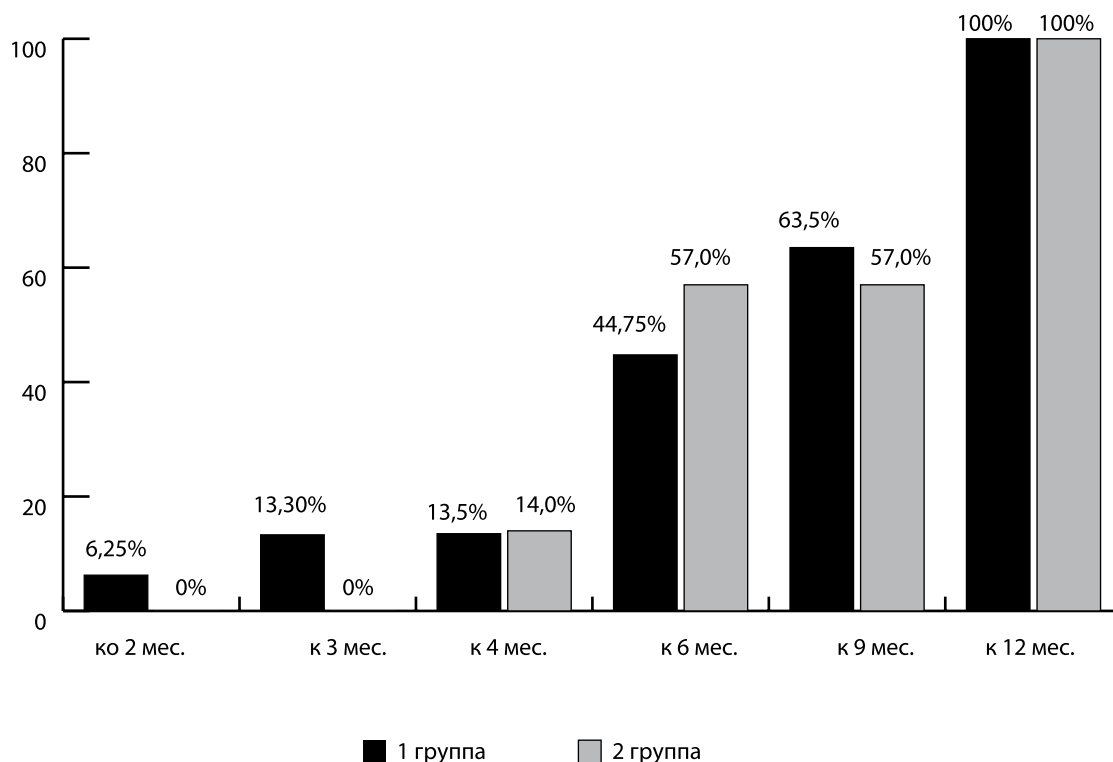


Рис. 5. Динамика снижения болевого синдрома за время исследования в 1 и 2 группах

Таблица 5. Динамика показателей углеводного обмена у пациенток 1 группы

Время исследования	Гликемия натощак, ммоль/л	Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	HbA1c
До лечения	8,2±0,69	10,58±0,95	7,2±0,3
После лечения	7,5±0,5	9,4±0,54	6,9±0,24
Динамика	-14,70%	-16,25%	-7%

На фоне терапии отмечена хорошая переносимость препарата Бивалос. Побочные явления выявлены у 11% пациенток 1 группы и у 14,5% из 2. Превалировали диспепсические явления лёгкой степени, которые самостоятельно регрессировали в течение 1—3 дней и не требовали отмены основного препарата.

При оценке комплаентности более низкие её показатели (47%) отмечены среди женщин группы без СД, т. е. с менее тяжелым состоянием. Т. о. можно отметить, что чем более выражено «соматическое неблагополучие», тем более ответственно пациентка относится к назначенной терапии, даже несмотря на большее количество принимаемых препаратов. При этом у 62,96% пациенток с СД имела место 100% комплаентность в приеме препарата Бивалос, остальные пациентки отмечали перерывы в приёме, однако общее количество пропусков в год не превышало 5,92±1,5 дней из 365 планируемых, что статистически не должно влиять на качество лечения. Через 12 месяцев лечения препаратом Бивалос 82,8% больных выразили готовность продолжить данную терапию, мотивируя свое решение следующим:

- высокой эффективностью препарата,
- улучшением качества жизни,

- снижением болевого синдрома на фоне его приёма
- хорошей переносимостью,
- удобством применения.

За время лечения в группе пациенток с сопутствующим диагнозом СД 2 типа изменения сахароснижающей терапии не производилось. До рандомизации все женщины прошли обучение в школе для больных сахарным диабетом, где основное внимание было уделено правильному питанию. Через год терапии (табл. 5) отмечено достоверное улучшение показателей — гликемия натощак снизилась на 14,7%, постпрандиальная гликемия — на 16,25%, гликированный гемоглобин — на 7% ($p=0,05$). У 40,7% пациенток, имеющих повышенный ИМТ, отмечено снижение массы тела на 2,0±0,39 кг (это составило от 1 до 5 кг). Данные изменения связаны, несомненно, с обучением больных, а также более тщательным диетологическим контролем и мотивацией пациентов. Так же определённую роль играют особенности приёма Бивалоса. Препарат принимался перед сном, при этом 2 часа до этого и через час после пациент не должен употреблять никаких пищевых продуктов. В результате исключался факт «наедания на ночь», что и способствовало снижению массы тела у ряда пациенток, а так же улучшению показателей гликемии натощак

и, как следствие, средней гликемии в течение дня. При проведении самоконтроля ни одна пациентка не отмечала выраженной гипергликемии или учащения эпизодов гипогликемии. За период наблюдения никто из пациентов не находился на стационарном лечении по поводу ухудшения течения СД 2 типа.

Выводы

1. У 100% пациентов с ОП выявлены факторы риска развития ОП. Доминирующими являются наследственность и поздняя менархе (в обеих группах). У пациенток с СД также часто встречающимся фактором была ранняя менопауза, в группе 2 — астеническое телосложение. При этом у подавляющего большинства пациенток выявлено сочетание от 1 до 5 факторов риска.

2. При постменопаузальном остеопорозе у женщин с СД 2-го типа терапия препаратом Бивалос в дозе 2 г 1 раз в сутки в сочетании с препаратом Кальций Д3 Никомед, 2 таблетки в день, достоверно повышает МПК как в поясничном отделе (на 4,09%), так и в дистальном отделе бедренной кости (на 5,6%). При этом в группе пациенток без СД отмечается более выраженная лучшая динамика.

3. При применении препарата Бивалос отмечалось снижение маркёра костной резорбции b-CrossLaps и отсутствие отрицательной динамики маркёров костеобразования (ОК, ЩФ), что соотносится с данными о двойном механизме действия Бивалоса. Таким образом, препарат относится к патогенетической терапии при ПМОП у пациенток с СД.

4. На фоне лечения препаратом Бивалос возможно снижение болевого синдрома уже ко второму месяцу терапии, а к 12-му месяцу лечения данный эффект отмечается у 59,9% пациенток.

5. На фоне терапии препаратом Бивалос качество жизни улучшается у 51,7%, более выражено у пациенток без сопутствующего СД 2 типа.

6. Препарат Бивалос хорошо переносится больными обеих групп, побочные явления возникают редко, быстро регрессируют и не требуют отмены препарата.

7. В связи с особенностями приёма препарата в группе с СД у части пациенток отмечается улучшение показателей гликемии и снижение веса.

Литература

- Аметов А. С., Доскина Е. В. Заболевания эндокринной системы и остеопороз. Русский медицинский журнал, 2004 г., № 17, стр. 1130—1136
- Белых О. А., Кочеткова Е. А., Гельцер Б. И., Состояние кальций-фосфорного обмена у больных сахарным диабетом 1 типа. // Остеопороз и остеопатии 1.2005, с.12—15
- Вартанян К. Ф. Оптимизация диагностики и терапии диабетической остеопатии: Дис. Д.м.н. М., 2003
- Вербовая Н. И., Косарева О. В., Минеральная плотность костной ткани и её метаболизм при сахарном диабете 2 типа у больных старших возрастных групп // Клиническая геронтология, т.9, № 4 2003
- Дедов И. И., Балаболкин М. И. Генетические аспекты сахарного диабета. // Сахарный диабет 2000, с.2—9
- Доскина Е. В. «Влияние стронция ранелата на частоту переломов тел позвонков при остеопорозе в зависимости от факторов риска» Остеопороз и остеопатия № 3 2006. с. 31—35
- Ершова О. Б., Семёнова О. В. Социальные последствия остеопороза и качество жизни больных. Возможности профилактики. // Медицина. Качество жизни. Болезни костно-мышечной системы. 3.2003, с. 46—48
- Рожинская Л. Я., Беляева А. В., Белая Ж. Е., Ранелат Стронция (Бивалос) — препарат двойного действия на костную ткань; новые подходы к лечению остеопороза // Остеопороз и остеопатии, № 1, 2006 г., стр. 34—43
- Рожинская Л. Я. и соавторы, Результаты Российского многоцентрового исследования эффективности и переносимости Бивалоса (Стронция ранелата) у женщин с постменопаузальным ОП // Остеопороз и остеопатии 3.2007, с.24—30
- Российская ассоциация по остеопорозу. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Проф.Беневоленской Л. И., проф. Лесняк О. М. // 2005
- Чечурин Р. Е. Метаболические изменения костной ткани у больных сахарным диабетом 1 типа: Дис. К.м.н. М. 2000
- Blac D. M., Cumming S. R., Karpf D. B., et. al.: Randomized trail of effect of alendronat on risk of fracture in women with existing vertebral fractures // J. Lancet, 1996, Vol.348, pp.1535—1541
- Kleerekoper M., Nelson D.A/, Peterson E. L. et al. Reference data for bone mass, calciotropic hormones, and biochemical markers of bone remodeling in order (55—75) postmenopausal white and black women. J/Bone Mineral Research 1994, Vol. 9 p. 1267—1276
- Meunier P. J., Reginster J. Y. «Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis» Osteoporos Inter. 2003 14 (suppl. 3) p. 66—76
- Reginster J. Y., Seeman E. Et al. «Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment Of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study» The Journal of clinical endocrinology and metabolism may 2005, vol. 90, № 5, p. 2816—2822

ОЦЕНКА ОПТИМАЛЬНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ РАННЕЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Л. Н. Богданова, О. А. Кандалицева, Я. В. Зинкова,

Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

Резюме: сахарный диабет является наиболее актуальной проблемой эндокринологии в силу значительной инвалидизации и смертности пациентов в результате тяжелых осложнений данного заболевания. Для уменьшения риска развития осложнений необходимо эффективный гликемический контроль. Предпочтение отдается комбинированной терапии, влияющей на различные звенья патогенеза СД. Из всех возможных комбинаций, предлагаемых в настоящее время, наиболее широко используется сочетание метформина с производными сульфонилмочевины в силу доказанной эффективности, экономичности и доступности. Преимущество имеют комбинированные препараты и препараты длительного действия, как наиболее удобные в применении. Сочетание метформина с гликлазидом МВ, в сравнении с Глибометом, обеспечивает лучший гликемический контроль при минимальном риске побочных эффектов. На данной комбинации, как и на монотерапии Гликлазидом МВ, отмечена наименьшая вариабельность гликемии, в отличие от Глибомета и инсулина НРН.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, гликемический контроль, метформин, производные сульфонилмочевины, гликлазид МВ, система непрерывного мониторинга глюкозы (CGMS).

Сахарный диабет (СД) 2 типа является наиболее актуальной проблемой современной эндокринологии. Его высокая медико-социальная значимость определяется выраженной частотой и тяжестью осложнений, высокой стоимостью лечения, сокращением продолжительности жизни пациентов и ростом смертности. Результаты многих длительных крупномасштабных исследований доказано, что сроки возникновения и темпы прогрессирования макро — и микрососудистых осложнений СД 2 типа зависят от степени компенсации углеводного обмена. Поэтому основной лечебной задачей является эффективный контроль гликемии с целью предотвращения развития и замедления прогрессирования хронических осложнений [1].

Основными показателями, которые используются для оценки оптимальности гликемического контроля, являются гликированный гемоглобин (Hb A1c), уровень гликемии натощак и через 2 часа после еды, целевые значения которых постоянно пересматриваются и уже приближаются к показателям здорового человека. По наиболее строгим рекомендациям, в терапии пациентов с СД необходимо стремиться к уровню Hb

A1c до 6,5%, гликемии натощак — до 5,5 ммоль/л и через 2 часа после еды — до 7,8 ммоль/л. Не только цели лечения становятся «жестче», но и подходы — агрессивнее. Если несколько лет назад к лекарственным препаратам прибегали при низкой эффективности диетотерапии, то теперь их рекомендуется назначать сразу, одновременно с коррекцией образа жизни и питания. Чаще всего лечение начинают с монотерапии, и, при отсутствии противопоказаний, препаратом выбора является метформин [2]. Он подавляет глюконеогенез в печени, замедляет кишечную абсорбцию глюкозы, снижает или стабилизирует массу тела, нормализует липидный обмен, усиливает процессы фибринолиза. На фоне приема препарата не возникает гипогликемических реакций, поэтому он может применяться уже на стадии нарушенной толерантности к глюкозе. При наличии противопоказаний к терапии метформином, а также в случае ее непереносимости, назначаются препараты других групп. Чаще остальных применяются производные сульфонилмочевины, эффективность и безопасность которых подтверждены опытом многолетнего использования. В данной группе появились современные препараты, которые, помимо однократности приема, отличаются от представителей прошлых поколений и другими преимуществами. Одним из таких препаратов является гликлазид МВ. Высокая аффинность, обратимость связи с рецепторами, отсутствие активных метаболитов определяют его хорошую эффективность, переносимость и минимальный риск развития побочных эффектов [6]. Это единственный препарат, который обеспечивает близкий к физиологическому профиль секреции инсулина за счет восстановления ее 1 фазы. Гликлазид МВ обладает β -клеточной селективностью, а, следовательно, может применяться у пациентов с кардиальной патологией. Нейтральность в отношении массы тела, его антиагрегационное и антиоксидантное действия, значимы для отсрочки развития поздних осложнений сахарного диабета. Благодаря перечисленным особенностям, данный препарат достаточно широко используется как в монотерапии, так и в различных комбинациях. Его часто добавляют к метформину в случае недостаточной эффективности последнего. Ведь известно, что потребность в комбинированной терапии со временем возникает у большинства пациентов, так как сахарный диабет является прогрессирующим заболеванием. Сочетание препаратов, действующих на различные звенья патогенеза СД, позволяет обеспечить лучший гликемический контроль. Наиболее часто

используется комбинация метформина с производными сульфонилмочевины, в силу ее доказанной эффективности, доступности, безопасности и экономичности. Но увеличение количества принимаемых лекарственных средств и многократность их приема снижает приверженность пациентов лечению. Поэтому, при необходимости сочетанной терапии, выбор делается в пользу длительно действующих и комбинированных препаратов. Их применение решает сразу несколько проблем. Уменьшение кратности приема позволяет снизить вероятность побочных эффектов и повысить выполняемость пациентом врачебных рекомендаций, а многофакторное действие способствует лучшему гликемическому контролю.

Целью нашего исследования стало сравнение эффективности и безопасности двух современных комбинаций — метформина с препаратом длительного действия, гликлазидом МВ, и фиксированной низкодозовой комбинацией глибенкламида и метформина (Глибомет) при их назначении пациентам, не имевшим компенсации СД на монотерапии метформином. Кроме того, с помощью системы непрерывного мониторинга гликемии (CGMS) мы сравнили разные виды ранней сахароснижающей терапии для выявления той, которая позволяет добиться наиболее оптимального гликемического контроля.

Материалы и методы

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе сравнивали эффективность и безопасность двух современных комбинаций метформина с производными сульфонилмочевины при их назначении больным сахарным диабетом 2 типа, не достигшим компенсации на монотерапии метформином (Hb A1c $\geq 6,5\%$). Для этого оценивались: влияние терапии на углеводный, липидный обмен, и вес пациентов, а также риск гипогликемических реакций и переносимость препаратов. На втором этапе с помощью системы CGMS оценивали оптимальность гликемического контроля в 4 группах больных СД 2 типа, достигших уровня Hb A1c $\leq 6,5\%$ на различной са-

роснижающей терапии.

В 1 этапе исследования участвовало 24 пациента (6 мужчин и 18 женщин) с сахарным диабетом 2 типа, в возрасте от 58 до 78 лет (в среднем $67 \pm 1,75$ лет). Стаж СД с момента постановки диагноза составил от 1 до 6 лет (в среднем $4,9 \pm 0,81$ лет). Все больные имели избыточный вес или ожирение, ИМТ исходно составил от 26,3 до 40,5 (в среднем $33,5 \pm 1,9$ кг/м²). Пациенты до включения в исследование не менее 6 месяцев получали монотерапию метформином в суточной дозе 2000 мг, на которой не были компенсированы (Hb A1c $\geq 6,5\%$) и нуждались в комбинированной терапии. Исходно среднее значение гликированного гемоглобина составило $7,2 \pm 0,12\%$. Показатели гликемии натощак в капиллярной крови варьировали от 4,5 до 7,5 ммоль/л (в среднем $6,45 \pm 0,32$ ммоль/л). Пациенты имели легкую или среднюю степень тяжести СД, поздние диабетические осложнения у всех отсутствовали. Критериями исключения были заболевания крови, хроническая почечная и печеночная недостаточность, клинически значимая энцефалопатия. Методом простой рандомизации обследуемые были разделены на 2 группы по 12 человек. В 1 группе к получаемой терапии добавлен гликлазид МВ в стартовой дозе 30 мг (1 таблетка) в сутки. 2 группе обследуемых была назначена фиксированная низкодозовая комбинация глибенкламида с метформином (Глибомет) в стартовой дозе 1 таб. 2 р/д. Далее доза препаратов титровалась в зависимости от уровня гликемии. Целью терапии было достижение уровня Hb A1c $\leq 6,5\%$. В случае появления гипогликемических реакций титрование дозы прекращалось даже в том случае, если цель терапии не была достигнута. Период наблюдения после титрования дозы составлял 12 недель. У всех больных исходно и в конце исследования оценивались антропометрические данные (рост, вес, ИМТ), показатели углеводного обмена (глюкоза капиллярной крови натощак, гликированный гемоглобин) и липидного обмена (холестерин, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП). На 2 этапе исследования с помощью системы CGMS сравнивали оптималь-

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра

Показатель	1 группа		2 группа		P
	Исходное (M \pm m)	Конечное (M \pm m)	Исходное (M \pm m)	Конечное (M \pm m)	
Общий холестерин, (ммоль/л)	5,51 \pm 0,27	5,27 \pm 0,19	6,1 \pm 0,62	5,99 \pm 0,24	>0,05
Триацилглицериды, (ммоль/л)	1,45 \pm 0,24	1,28 \pm 0,21	2,1 \pm 0,43	2,1 \pm 0,5	>0,05
ЛПВП, (ммоль/л)	1,49 \pm 0,09	1,5 \pm 0,09	1,2 \pm 0,04	1,4 \pm 0,87	>0,05
ЛПНП, (ммоль/л)	3,34 \pm 0,27	3,24 \pm 0,24	4,0 \pm 0,7	3,65 \pm 0,16	>0,05
ЛПОНП, (мм/л)	0,7 \pm 0,13	0,65 \pm 0,1	0,85 \pm 0,16	0,83 \pm 0,13	>0,05

Таблица 2. Данные непрерывного мониторинга гликемии

Группа	1	2	3	4
Терапия	Метформин и гликлазид МВ	Глибомет	гликлазид МВ	Инсулин NPH
Нормогликемия, % (M \pm m)	90,25 \pm 3,94	80,12 \pm 6,31	87,12 \pm 2,10	66,53 \pm 5,58
Гипогликемия, % (M \pm m)	1,43 \pm 1,13	3,60 \pm 1,34	1,23 \pm 1,15	37,7 \pm 1,73
Гипергликемия, % (M \pm m)	9,71 \pm 4,17	17,25 \pm 2,46	12,38 \pm 2,13	29,69 \pm 5,06

ность гликемического контроля в 4 группах пациентов с уровнем Hb A1c $\leq 6,5\%$, получавших различные виды терапии. Группы включали по 12 человек и были сопоставимы по уровню гликированного гемоглобина, стажу диабета, возрасту обследуемых. В 1 группу вошли пациенты на терапии метформинотерапией и гликлазидом МВ, обследуемые 2 группы получали Глибомет, 3 группы — гликлазид МВ, 4 группы — инсулин НРН 2 инъекции в сутки. Всем пациентам в течение 3 суток проводилось непрерывное мониторирование гликемии. Сенсор, устанавливаемый подкожно, улавливал колебания глюкозы в интерстициальной жидкости и передавал их на монитор, фиксирующий среднее значение за 5 мин. Система производила 288 измерений в сутки. После передачи данных на компьютер оценивали среднюю продолжительность нормо-, гипер- и гипогликемий в каждой группе пациентов. За диапазон нормогликемии принимались значения $3,3\text{--}7,8$ ммоль/л, установленные на основании рекомендуемых «жестких» критериев компенсации СД максимально приближенных к показателям здорового человека. Под гипергликемией понимался уровень глюкозы более $7,8$ ммоль/л, под гипогликемией — уровень глюкозы менее $3,3$ ммоль/л.

Результаты

После завершения 1 этапа исследования у пациентов, получавших терапию метформинотерапией и гликлазидом МВ, Hb A1c снизился до $6,3 \pm 0,08$, в среднем, а уровень глюкозы в капиллярной крови натощак — с $6,9 \pm 0,4$ ммоль/л до $5,6 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$). Всем обследуемым удалось достичь цели терапии. Переносимость препаратов была хорошей, симптомов гипогликемии не отмечалось. Индекс массы тела за время исследования достоверно не изменился, но имел тенденцию к снижению: до $33,35 \pm 2,3$ кг/м² после $33,3 \pm 2,9$ кг/м² ($p > 0,05$). У пациентов 2 группы, получавших Глибомет, гликированный гемоглобин снизился до $6,4 \pm 0,12$ в среднем, а уровень гликемии натощак — с $7,3 \pm 0,45$ до $5,9 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$). Но целевого значения Hb A1c в этой группе достигли не все. У двух пациентов титрование дозы было прекращено в связи с повторяющимися гипогликемиями в дневное время. Уровень гликированного гемоглобина в конце исследования у них составил $6,6\%$. Переносимость препарата была хорошей. На фоне данной терапии отмечено увеличение ИМТ обследуемых: до $33,0 \pm 1,99$ кг/м², после $34,18 \pm 2,2$ кг/м² ($p < 0,05$). Показатели липидного спектра в двух группах за время исследования достоверно не изменились, но отмечена тенденция к снижению атерогенных фракций липидов (табл. 1).

На 2 этапе исследования установлено, что наибольшая продолжительность нормогликемии и наименьшая частота гипогликемий отмечалась в группах, получавших монотерапию гликлазидом МВ и его комбинацию с метформинотерапией (табл. 2). Гликемический профиль данных обследуемых был наиболее близок к колебаниям глюкозы крови здорового человека. Па-

циенты, получавшие Глибомет, отличались большей вариабельностью гликемии. Но самые выраженные колебания гликемии имели пациенты, находившиеся на терапии инсулином НРН.

Обсуждение

Из приведенных данных следует, что у пациентов, не достигших компенсации на монотерапии метформинотерапией, его сочетание с производными сульфонилмочевины позволяет значительно улучшить гликемический контроль. Динамика показателей углеводного обмена в двух группах говорит о хорошей эффективности исследуемых комбинаций. Но риск побочных эффектов оказался выше на терапии Глибометом, т. к. на фоне его приема регистрировались гипогликемии и отмечена достоверная прибавка веса, в отличие от пациентов, получавших метформинотерапию и гликлазид МВ. Кроме того, двум пациентам, принимавшим Глибомет, не удалось достичь целевого значения гликированного гемоглобина именно по этой причине. То есть даже на фоне приема эффективного препарата можно не добиться компенсации СД по причине «жесткого» сахароснижающего действия, ограничивающего возможность титрования дозы. Чем ближе цели к показателям здорового человека и чем уже диапазон желаемых колебаний гликемии, тем сложнее на фармакотерапии достичь поставленных задач без побочных эффектов. Поэтому выбор препарата имеет большое значение, что и подтвердили данные непрерывного мониторирования гликемии. Максимально близок к физиологическому был гликемический профиль пациентов, получавших гликлазид МВ, и его комбинацию с метформинотерапией, что подтверждает соответствие данной терапии высоким современным требованиям и позволяет рекомендовать ее, как удобную, эффективную, и наиболее «мягкую». Самая высокая вариабельность гликемии выявлена в группе больных, получающих инсулин НРН, поэтому этот вариант терапии наименее предпочтителен из всех исследуемых. Что же касается липидного спектра, то мы не получили достоверных данных за снижение атерогенных показателей в двух группах, в отличие от результатов ряда существующих исследований. Возможно, отсутствие положительной динамики связано с тем, большинство больных имело исходно нормальные значения общего холестерина, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП.

Выводы

Преимущество комбинации метформина и гликлазида МВ, в сравнении с Глибометом, при доказанной эффективности двух вариантов терапии, в меньшем риске гипогликемий и отсутствии отрицательного влияния на ИМТ. При достижении целевых значений гликированного гемоглобина менее $6,5\%$ на различных видах лечения, наиболее оптимальный гликемический контроль отмечен у пациентов, получавших гликлазид МВ или его сочетание с мет-

форминном, что делает данный вид терапии наиболее предпочтительным и рекомендуемым.

Литература

1. UKPDS Group. Glycaemic control with diet, sulfonylureas, metformine, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPD 49). JAMA 1999; 281:2005—12.
2. А.Н. Редькин, Д. Е. Колода Эндокринология. Справочник практикующего врача. М 2005.
3. М. Б. Анциферов, А. Ю. Майоров, Л. Г. Дорофеева. Опыт использования комбинированного сахароснижающего препарата глибомета в практике лечения сахарного диабета 2 типа. //Фарматека. 2006. № 3 С. 1—4.
4. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999;104:787.
5. Демидова И. Ю. Применение пероральных сахароснижающих средств в лечении инсулиннезависимого сахарного диабета. //Русский медицинский журнал. 1998. Т 6. № 12 С. 774—778.
6. О. М. Смирнова. Новые возможности эффективного и безопасного лечения сахарного диабета 2 типа. Диабетон МВ: от физиологического механизма к сердечно-сосудистой защите. //РМЖ. 2003 Том 11

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Р. А. Манушарова, Э. И. Черкезова, А. С. Аметов,

Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Клиника Гинекологии и Андрологии, Москва

Гиперандрогения развивается у женщин под влиянием избытка мужских половых гормонов и проявляется ростом волос на лице и теле по мужскому типу, угревой сыпью, себореей, выпадением волос, огрубением голоса, гипертрофией клитора, маскулинизацией фенотипа.

Источником мужских половых гормонов (андрогенов) в организме женщины являются надпочечники, яичники. Кроме того, андрогены образуются в результате периферического метаболизма в печени, мышцах, коже, жировой ткани.

Основным андрогеном надпочечников является дегидроэпандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭА-С); яичников — тестостерон и андростендион.

В физиологических условиях андрогены выполняют роль анаболических факторов. Гиперандрогения бывает функционального и опухолевого характера.

К функциональной гиперандрогении относится синдром поликистозных яичников. Этот синдром обнаруживается примерно у 6—10% всех гинекологических больных и развивается в период менархе или вскоре после него. В настоящее время синдром поликистозных яичников (СПКЯ) рассматривается как метаболический синдром при котором имеются эндокринные, метаболические нарушения, инсулинорезистентность, дислипидемия, гипертензия, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания.

Изучение регуляции стероидогенеза в яичниках показало участие инсулиноподобных факторов роста в этой регуляции, что дало начало концепции о роли инсулинорезистентности в патогенезе СПКЯ. Взаимосвязь гиперинсулинемии и гирсутизма у больных с СПКЯ впервые описали Burghen С и соавт.(1).

В настоящее время появилось большое число исследований, посвященных инсулинорезистентности и СПКЯ.

Патофизиологические параметры включают в себя нарушения регуляции тека клеток и клеток гранулезы, в результате чего развивается гиперандрогенемия и хроническая ановуляция. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия еще более усугубляют проявления вышеперечисленных нарушений. Наличие указанных патофизиологических механизмов приводит к развитию в яичниках стромальной гиперплазии и к увеличению числа незрелых фолликулов.

Гиперандрогенемическая ановуляция характеризуется поликистозными изменениями в яичниках, повышением уровня свободного тестостерона в крови с одновременным снижением уровня сексостероидсвязывающего глобулина (ССГ), изменением соотношения ЛГ/ФСГ и инсулинорезистентностью различной степени выраженности. Существуют два варианта гиперандрогенемии. Первый у женщин с нормальной массой тела (и нормальным уровнем инсулина в сыворотке крови). Этот вариант, как правило, имеет более тяжелое течение. При этой форме СПКЯ как консервативные, так и оперативные методы лечения мало эффективны. И второй вариант — у женщин с избыточной массой тела, у которых можно достичь овуляции и фертильности за счет снижения массы тела (с одновременным снижением повышенной концентрации инсулина в крови). Эта форма СПКЯ имеет менее тяжелое течение и лучше поддается консервативным методам коррекции.

Несмотря на то, что основной патофизиологический дефект при СПКЯ еще не определен у этих больных выявляется инсулинорезистентность, а последнюю еще более усиливает избыточная масса тела.

В последние годы появилось много работ, в которых приводятся данные лечения СПКЯ препаратами, снижающими инсулинорезистентность.

В настоящее время основными методами лечения СПКЯ являются:

1. консервативный, включающий в себя лечение современными эстроген — гестагенными препаратами, антиандрогенами, чистыми гестагенами в циклическом режиме, стимуляторами овуляции — кломифеном, агонистами дофамина или сочетанием вышеперечисленных препаратов.
2. Оперативный — лапароскопическая резекция или электрокаутеризация яичников.
3. Сочетание консервативных и оперативных методов лечения при неэффективности каждого из них.

У 40—60 женщин с СПКЯ выявляется инсулинорезистентность.

Инсулинорезистентность является состоянием, при котором нормальная концентрация инсулина в крови вызывает сниженный биологический ответ.

У больных с инсулинорезистентностью может наблюдаться повышенный уровень инсулина в сочетании с нормальным или повышенным содержанием глюкозы. Для состояния инсулинорезистентности характерно нарушение инсулинозависимой утилизации глюкозы периферическими тканями. Причины изменения периферической чувствительности, ее роль в нарушении углеводного обмена при СПКЯ, связь с клиническим течением заболевания, возможности и способы ее коррекции остаются недостаточно изученными.

Повышение уровня мужских половых гормонов, которое наблюдается при СПКЯ может вызвать легкую инсулинорезистентность. Однако инсулинорезистентность при СПКЯ не всегда является следствием гиперандрогении. Так по данным некоторых исследований подавление уровня андрогенов у женщин, принимавших агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, не сопровождается снятием инсулинорезистентности. Эти данные подтверждают предположение о том, что гиперинсулинемия при СПКЯ является причинным фактором, сопровождающим гиперандрогению, а инсулинорезистентность играет одну из ведущих ролей в патогенезе СПКЯ.

Имеется большое число исследований, указывающих на то, что гиперинсулинемия, а не инсулинорезистентность на яичниковом уровне является одним из ключевых факторов, стимулирующих секрецию андрогенов яичниками при СПКЯ.

Не все женщины с СПКЯ имеют избыточную массу тела или ожирение. Около 20—50 больных с СПКЯ имеют нормальную массу тела или ее дефицит.

Ранее предполагалось, что СПКЯ у этих женщин является результатом гипоталамо-гипофизарных нарушений, приводящих к избыточной секреции ЛГ и что этот процесс не связан с действием инсулина. В последнее время показано, что женщины с СПКЯ и нормальной массой тела имеют особую форму инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, заключающийся в повышении активности яичникового

P450c17a, связанного с наличием гиперинсулинемии, а гиперинсулинемия стимулирует активность яичникового P450c17a у женщин с СПКЯ без ожирения. Остается непонятным тот факт, что инсулин обладает способностью стимулировать секрецию мужских половых гормонов яичниками у женщин, резистентных к его действию. Предполагается, что сигнальная трансдукционная система при инсулинорезистентности и СПКЯ остается интактной и функционирует при инсулинорезистентности.

Инсулин влияет на состояние гиперандрогении не только вследствие прямого действия на метаболизм яичниковых андрогенов, но и опосредованно, регулируя уровень циркулирующих секс-стероидсвязывающих глобулинов (ССГ). Регуляция циркулирующих ССГ инсулином является важным дополнительным механизмом, посредством которого инсулин влияет на состояние гиперандрогении. Снижение концентрации ССГ является фактором риска развития сахарного диабета II типа как у мужчин, так и у женщин. Изложенное выше дает основание предположить, что снижение уровня ССГ в крови может свидетельствовать о субклинической или ранней стадии легкой инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии даже у относительно здоровых женщин.

Одним из основных симптомов СПКЯ является ановуляция. В свете последних данных предполагается, что именно гиперинсулинемия способствует овуляторным нарушениям у больных с СПКЯ. Инсулин оказывает стимулирующее влияние на стероидогенез гранулезных клеток как нормальных, так и поликистозных яичников и обладает либо синергическим, либо стимулирующим взаимодействием с ЛГ. Гиперинсулинемия влияет на преждевременную блокаду роста фолликулов, приводя к хронической ановуляции у женщин с СПКЯ, а взаимодействие инсулина с ЛГ является ключевым параметром этого процесса. Инсулин также может способствовать усилению ЛГ-индуцированной секреции андрогенов тека клетками, что и объясняет наличие клинически выраженной гиперандрогении у больных с ожирением и СПКЯ. Показано, что у пациенток с ожирением и СПКЯ выявлена обратная корреляционная зависимость между инсулинорезистентностью и уровнем ЛГ, что также возможно свидетельствует о взаимосвязи этих двух факторов.

В то же время современные методы антиандрогенного лечения эстроген-гестагенными препаратами, снижающих уровень андрогенов в крови, приводят лишь к частичному снижению инсулинорезистентности.

В настоящее время наиболее распространенным препаратом, оказывающим влияние на инсулинорезистентность, является метформин гидрохлорид. Одним из механизмов действия метформина является усиление утилизации глюкозы в мышечной ткани за счет снижения периферической инсулинорезистентности. В России метформин представлен препа-

ратом сиофор («Берлин — Хеми», Германия). Кроме основного механизма действия, метформин тормозит печеночный глюконеогенез, снижает скорость резорбции глюкозы в тонкой кишке и подавляет аппетит. К другой группе препаратов, влияющих на инсулинорезистентность, относятся тиазолидиндионы. Но указанные препараты не влияют на ИМТ и опыта применения этих препаратов в России пока мало.

Учитывая наличие инсулинорезистентности при СПКЯ, предполагается, что назначение метформина могло бы оказать значительное влияние на течение заболевания. Механизм действия метформина при СПКЯ и избыточной массе тела до конца не ясен. Считается, что снижение влияния инсулина на яичники, за счет уменьшения ими секреции андрогенов и влияния на печень (повышение уровня глобулинов, связывающих половые стероиды), оказывает положительное влияние и приводит к клиническому улучшению. Анализ данных литературы показывает, что снижение уровня инсулина в крови с сопутствующим улучшением инсулинорезистентности, сопровождается снижением активности яичникового энзима P450c17a и соответственно андрогенов. Это относится к группе женщин как с ожирением и СПКЯ, так и без избыточной массы тела. Выраженность гиперандрогении при СПКЯ может быть значительно снижена при уменьшении уровня инсулина в крови.

Лечение метформином (сиофором) в течение 3—6 месяцев приводит к снижению уровня инсулина как натощак, так и после стимуляции глюкозой. Снижение содержания инсулина при приеме сиофора, вероятно, и приводит к уменьшению активности P450c17a, а также базальной и стимулированной секреции ЛГ, уровня свободного тестостерона в крови и повышению уровня ССГ. Это, по-видимому, связано с тем, что повышенный уровень инсулина увеличивает активность P450c17a у женщин с избыточной массой тела за счет прямой стимуляции яичникового стероидогенеза и/или непрямого стимуляции секреции гонадотропных гормонов гипофиза. Однако, по данным некоторых исследований, не отмечено значительного снижения уровня андрогенов и инсулина крови после терапии сиофором у женщин с выраженным ожирением и СПКЯ. Авторы считают, возможным связывание указанного факта с большой выраженностью метаболических нарушений при резко выраженном ожирении. Тем не менее восстановление менструального цикла вскоре после начала терапии метформином (сиофором) отмечается у значительно числа больных с СПКЯ. По-видимому, прием метформина (сиофора) способствует снижению уровня свободного андрогенов, приводя к восстановлению нормального овуляторного менструального цикла. При этом уровень инсулина положительно коррелирует с содержанием тестостерона. Кроме того по данным некоторых зарубежных исследований, терапия метформином (сиофором) приводит к снижению концентрации лептина в крови женщин с СПКЯ в со-

четании с избыточной массой тела, что также является патогенетическим обоснованием к использованию данного препарата. Установлено, что у 60 женщин вне зависимости от предшествовавшей массы тела и при выраженном повышении уровня инсулина натощак при наличии СПКЯ назначение сиофора приводит к нормализации менструального цикла. При наличии избыточной массы тела отмечалось достоверное ее снижение.

У женщин с СПКЯ наиболее часто встречается ожирение при котором количество мышечной ткани превышает количество жировой в отличие от алиментарных форм ожирения, когда количество жировой ткани может в 2—3 раза превышать количество мышечной. Как показали исследования, терапия метформином (сиофором) приводит к значительному снижению жировой ткани, что оказывает положительное влияние на выраженность инсулинорезистентности. Уменьшение содержания жира в мышечной ткани, возможно, улучшает процесс инсулинозависимой утилизации глюкозы в скелетных мышцах, оказывая положительное влияние на инсулинорезистентность.

Современная женщина около трети своей жизни проводит в постменопаузе. В этой возрастной группе наиболее часто встречается сахарный диабет II типа и ожирение, при котором имеет место развитие инсулинорезистентности. Последняя является стойким и независимым фактором, увеличивающим риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, что оказывает значительное влияние на качество жизни женщины и повышает показатели летальности в этом возрасте.

С возрастом происходит снижение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и нарушение периферической чувствительности к нему (инсулинорезистентность). По мере старения отмечается тенденция к увеличению уровня глюкозы натощак и после еды. При этом снижается секреция инсулина и прогрессирует периферическая инсулинорезистентность. Старение является инсулинорезистентным состоянием, так как для поддержания уровня глюкозы натощак и после еды необходима определенная гиперинсулинемия.

Сахарный диабет II типа представляет собой гетерогенную группу нарушений, при которых повышение уровня глюкозы в крови развивается вследствие нарушения секреции инсулина на введение глюкозы и снижение его действия (инсулинорезистентность) на уровне мышечной ткани и печени. Сахарный диабет II диагностируется обычно у людей старше 40 лет, но также может встречаться и у лиц в более молодом возрасте. Частым метаболическим нарушением в период постменопаузы также является значительное повышение постпрандиального уровня глюкозы в крови, в то время как ее уровень натощак повышается незначительно. Однако до настоящего времени не полностью выяснено, связано ли какое-либо из этих нарушений углеводного обмена с про-

цессом старения или с увеличением количества общей и висцеральной жировой массы, что типично для пожилых людей, особенно женщин старшей возрастной группы. Кроме того, установлено, что у этих женщин имеется более низкий уровень ССГ и повышенное содержание свободного тестостерона в крови одновременно с инсулинорезистентностью. Низкие концентрации ССГ и висцеральное ожирение могут оказать дополнительное неблагоприятное действие на инсулинорезистентность. В то же время гиперандрогения у женщин в постменопаузе может самостоятельно вызывать инсулинорезистентность, а последняя также может привести к гиперандрогении за счет продукции андрогенов яичниками и снижения выработки ССГ печенью на фоне гиперинсулинемии. При физиологическом старении (особенно в период менопаузы) отмечается увеличение количества висцерального жира, который может оказывать влияние на метаболические процессы вне зависимости от степени выраженности подкожной жировой клетчатки. Наиболее приемлемым методом оценки висцеральной жировой ткани является определение объема талии и коэффициента ОТ/ОБ. Увеличение объема талии более 94 см у мужчин и 74 см у женщин, а также увеличение отношения ОТ/ОБ более 0,88 у женщин и более 1 у мужчин является одним из критериев висцерального ожирения и ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний и гипертензии.

Как следует из приведенных выше данных в настоящее время установлено, что при гиперандрогении, как правило, имеется инсулинорезистентность и при лечении указанных состояний используются препараты, оказывающие лечебное воздействие на инсулинорезистентность. К ним относятся бигуаниды и тиазолидиндионы. Одним из наиболее изученных препаратов, который эффективно действует на инсулинорезистентность, является метформин (сиофор), который усиливает поглощение глюкозы скелетными мышцами, снижает скорость резорбции глюкозы в тонкой кишке, подавляет печеночный

глюконеогенез, уменьшает количество висцеральной жировой ткани, подавляет аппетит, что способствует снижению массы тела.

Использование современных комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин в постменопаузе восполняет дефицит эстрогенов, снижает уровень тестостерона, повышает содержание ССГ, улучшает показатели липидного спектра и не оказывает неблагоприятного воздействия на углеводный и жировой обмен. В то же время прием ЗГТ не оказывает терапевтического воздействия на инсулинорезистентность. В ряде работ указано, что комбинированное применение ЗГТ и сиофора оказывает благоприятный терапевтический эффект в отношении коррекции инсулинорезистентности и восполнения дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузе как с избыточной, так и нормальной массой тела, имеющих какие-либо нарушения углеводного обмена.

Таким образом, постменопауза является инсулинорезистентным состоянием при котором имеется увеличение ИМТ, изменение отношения ОТ/ОБ, повышение уровня базального инсулина.

У 60% женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и избыточной массой тела также выявляется инсулинорезистентность. На фоне приема сиофора в обеих группах больных отмечается снижение уровня глюкозы, инсулина крови, свидетельствующие об уменьшении инсулинорезистентности, что сопровождается нормализацией массы тела за счет уменьшения жировой ткани. При этом у большинства больных репродуктивного возраста восстанавливается менструальный цикл и фертильность, а у женщин постменопаузального периода наблюдаются положительные сдвиги углеводного и жирового обмена. Применение ЗГТ наряду с сиофором приводит к снижению уровня тестостерона, тем самым, оказывая благоприятное воздействие на показатели атерогенности, липидного спектра, и не ухудшает показатели углеводного и жирового обмена.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ГЛИБОМЕТ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

А. С. Аметов, Я. В. Зинкова, Л. Н. Богданова,

Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, г. Москва

Сахарный диабет представляет собой серьезную социальную и медицинскую проблему, что обусловлено тенденцией к росту количества пациентов с хроническим течением заболевания. Большинство больных пребывает в состоянии хронической декомпенсации углеводного обмена, что ускоряет риск развития и прогрессирования макро- и микроанги-

опатий. В основе развития сахарного диабета лежит сочетание нескольких патофизиологических дефектов: дисфункция бета-клеток островков поджелудочной железы, нарушение регуляции и дефект секреции инсулина, инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани. В подавляющем большинстве сахарный диабет 2 типа развивается при сочетании этих

основных патофизиологических дефектов, каждый из которых играет важную роль. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность способствуют развитию дислипидемии, артериальной гипертензии и появлению поздних осложнений сахарного диабета, таких как ретинопатия, нейропатия и нефропатия.

В подавляющем большинстве сахарный диабет 2 типа развивается при сочетании этих основных патофизиологических дефектов, каждый из которых играет важную роль. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность способствуют развитию дислипидемии, артериальной гипертензии и появлению поздних осложнений сахарного диабета, таких как ретинопатия, нейропатия и нефропатия.

Учитывая появление новых современных возможностей более детально изучить различные схемы сахароснижающей терапии, была поставлена цель исследовать и теоретически обосновать эффективность препарата Глибомет у больных, с впервые выявленным СД 2 типа. В 2001 г. изучалась его эффективность. 60 больных с длительностью заболевания от 3 месяцев до 15 лет принимали Глибомет в течение 12 недель.

В процессе исследования отмечалось достоверное снижение среднего уровня гликемии натощак с $9,3 \pm 2,4$ до $8,4 \pm 2,3$ ммоль/л ($p < 0,05$)

Таблица 1. Распределение больных по уровню гликемии до и после лечения Глибометом.

Гликемия натощак, ммоль/л	Исходно	В конце исследования
<7,8	23%	45%
7,8—10,0	37%	33%
>10—15,0	40%	22%

Также наблюдалось достоверное снижение уровня HbA1c с $7,9 \pm 0,8$ до $7,3 \pm 0,8$ ($p < 0,001$).

HbA1c, %	Исходно	В конце исследования
<7,5	28%	59%
7,5—9,0	54%	36%
>9,0	18%	5%

Основной задачей исследования было изучить терапевтическую возможность фиксированной низкодозовой комбинации производного сульфонилмочевины и метформина у больных с анамнезом СД 2 типа менее 1 года, ранее не получавших медикаментозную терапию.

В исследование было включено 40 больных и назначен препарат Глибомет с начальной суточной дозой 1 или 2 таблетки перед едой с последующим титрованием дозы. Пациенты принимали Глибомет 2 раза в сутки: утром и вечером перед едой. Дозы препарата титровались под контролем гликемии натощак и через 2 часа после еды до достижения уровня, не превышающего натощак — 5,5 ммоль/л и через 2 часа после еды — 7,5 ммоль/л. Максимальная суточная доза Глибомета составляла 4 таблетки, увеличение дозы происходило на 0,5—1 таблетки в неделю.

Основные задачи исследования состояли в изучении терапевтических возможностей препарата, а именно фиксированной низкодозовой комбинации производного сульфонилмочевины и метформина у больных с анамнезом СД 2 типа менее 1 года, ранее не получавших медикаментозную терапию; исследовать влияние терапии на углеводный обмен, риск развития гипогликемических состояний, определить индивидуальные критерии компенсации заболевания; оценить липидный спектр крови до и после лечения; изучить полученные результаты, разработать алгоритм назначения Глибомета у больных с впервые выявленным СД 2 типа.

Программа обследования включала следующие лабораторные и антропометрические данные:

1. исследовались антропометрические показатели (масса тела, рост, индекс массы тела).
2. исследование глюкозы в цельной капиллярной крови по глюкометру натощак и через 2 часа после еды;
3. суточное мониторирование глюкозы с помощью системы CGMS;
4. определение гликозилированного гемоглобина (HbA1C);
5. исследование иммунореактивного инсулина (ИРИ);
6. исследование липидного спектра крови (холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды).

Семейный анамнез по СД 2 типа отягощён у 29% пациентов. Среди обследуемых пациентов у 50% (20 из 40) отмечалось ожирение, у 45% (18 из 40) — избыток массы тела. Подробная клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование представлена в таблице.

Параметры	Результаты
Общее количество больных, из них	40
-мужчины	13 (32,5%)
-женщины	27 (67,5%)
Возраст больных	60,18 +3,53
Рост (м)	1,68 +0,08
Вес (кг)	85,07+10,92
ИМТ (кг/м ²)	30,0+3,0
Гликемия натощак (ммоль/л) (цельная капиллярная кровь)	9,275+1,016
Гликемия через 2 часа после еды (ммоль/л)	11,63+1,15
HbA1c (%)	9,32+0,86
ИРИ (мЕд/мл)	16,99+7,88 норма (2,1—27)
Индекс Хома	7,1+3,7

Липидный спектр крови у наблюдаемых больных СД 2 типа на момент включения в исследование.

Параметры (единицы измерения)	Норма	Результат
Холестерин (ммоль/л)	3,1—5,2	6,61±0,96
ЛПВП (ммоль/л)	более 1,42	1,096±0,2
ЛПНП (ммоль/л)	менее 3,5	3,83±0,66
ЛПОНП (ммоль/л)	0,26—1,04	1,69±0,56

При взятии под наблюдение все пациенты находились на диетотерапии и до момента включения в исследование сахароснижающую терапию не получали. Необходимость назначения медикаментозного лечения продиктована повышенными показателями гликемии натощак и после еды, что подтверждается высокими уровнями HbA1c (9,32±0,86).

Забор крови проводился между 8—10 часами утра из локтевой вены. Концентрация глюкозы в цельной капиллярной крови фотометрическим методом экспресс-анализом на глюкометре «One Touch Ultra».

Также с целью более тщательного контроля гликемии в течении суток использовалась система постоянного мониторинга глюкозы CGMS фирмы Medtronic, позволяющий определять уровень глюкозы в межклеточной жидкости глюкозооксидазным методом. Измерения производятся гибкими электродом, установленным под кожу. После установки сенсор работает в течении 3 суток. Автоматическое измерение уровня глюкозы в подкожной клетчатке проводится 288 раз в сутки. Прибор производит автоматическую калибровку при введении в его память четырёх измерений глюкозы, сделанных при помощи глюкометра. Данные считываются с помощью компьютера посредством использования СОМ-станции

В исследование были включены 40 пациентов, средний возраст 60,175±3,53. У всех пациентов имел место избыток массы тела или ожирение — индекс массы тела (ИМТ) в среднем по группе 30,0±3,0 кг/м².

Исходно наблюдалась декомпенсация углеводного обмена: повышение гликемии натощак (н/т) до 9,27±1,016 ммоль/л., гликемия постпрандиально (п/п) — до 11,63±1,15 ммоль/л и уровня HbA1c — до 9,32±0,86%. У 95% пациентов выявлено повышение индекса НОМА IR до 7,1±3,7, уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) составил 16,99±7,88 мкЕд/мл, у 15 пациентов выявлена гипер-

синсулинемия натощак. Срок терапии Глибометом 8 месяцев.

На фоне проведённой терапии Глибометом ИМТ снизился на 4,5% до 28,45±2,59 кг/м² (p<0,001).

Отмечалось статистически значимое улучшение гликемического профиля: снижение гликемии н/т на 18,4% до 7,57±1,79 ммоль/л (p<0,005), п/п на 28,2% до 8,35±0,84 ммоль/л (p<0,001), HbA1c на 20,7% до 7,41±0,92% (p<0,001). Уровень ИРИ в группе снизился на 18% до 14,15±5,3 мкЕд/мл (p<0,005), индекс НОМА IR на 32,2% до 4,9±2,4 (p<0,001). Произошло достоверное снижение показателей липидного фона в группе: снижение уровня ОХС на 12,4% до 5,81±0,79 ммоль/л (p<0,001), ЛПНП на 17,4% до 3,16±0,71 ммоль/л (p<0,001), ЛПОНП на 7,5% до 1,6±0,55 (p<0,001), ТГ на 19% до 1,7±0,61 ммоль/л (p<0,001), повышение уровня ЛПВП на 5,3% до 1,13±0,2 ммоль/л (p<0,001).

Результаты, полученные в результате исследования с помощью системы CGMS. В исследовании принимали участие 50% обследуемых пациентов, точное мониторирование глюкозы проводилось в течении трёх суток.

В итоге по данным суточного мониторирования глюкозы крови при заданном min 3,3- max 7,8 ммоль/л продолжительность времени нормогликемии на терапии Глибометом составил 84%, выше предела — 12%, ниже предела 4%.

По перечисленным результатам можно сделать выводы о том, что при лечении сахарного диабета 2 типа с целью коррекции метаболических нарушений наиболее фармакотерапевтически обоснованной является комбинация производных сульфонилмочевины и метформина. Основные преимущества комбинированной терапии выражаются в обеспечении оптимального контроля гликемии; снижении массы тела; предотвращении развития гиперинсулинемии; снижении инсулинорезистентности и риска гипогликемических состояний.

ДИНАМИКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО НЕПРЕРЫВНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Т. Ю. Демидова, Л. П. Иванова, Е. Л. Круглова,

Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

Резюме: в течение 96-ти недель были обследованы клинически, а также с использованием лабораторных и инструментальных методов 100 пациентов с висцеральным ожирением. Больным была назначена гипокалорийная диета, через 12 недель при недостаточной ее эффективности добавлена медикаментозная терапия ожирения.

При исследовании гормонального статуса у 60% пациентов были выявлены уровни ТТГ, кортизо-

ла и пролактина в пределах нормальных значений, у 40% больных отмечены гипертиреотропинемия, гиперпролактинемия, гиперкортизолемиа. 28 человек из 40 (28% обследованных) имели повышенный уровень всех трех гормонов.

У 14 пациентов (40%) при обследовании причиной повышения уровней гормонов явились эндокринные заболевания, эти больные были исключены из статистического анализа. У остальных 26 пациентов (60%)

нарушения гормонального статуса принято было считать функциональными, и они продолжили терапию ожирения.

При изучении динамики гормонального статуса у пациентов с ожирением достоверное снижение уровня ТТГ, ПРЛ и кортизола имело место через 48 недель терапии ожирения при уменьшении ИМТ и ОТ более, чем на 5%.

Нормализация гормональных нарушений отмечена у пациентов через 96 недель непрерывного комбинированного лечения с потерей веса более, чем на 14 от исходного.

Ключевые слова: ожирение, гипертиреотропинемиа, гиперкортизолемиа, гиперпролактинемия.

Ожирение и связанные с ним метаболические нарушения являются актуальной проблемой современной медицины, поскольку ассоциируются с развитием ряда серьезных заболеваний. Сочетание инсулинорезистентности, ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии в рамках метаболического синдрома является «смертельным квартетом», значительно повышая риск развития ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний [2, 3].

Неуклонный рост распространенности избыточной массы тела обусловлен несоответствием эволюционно сложившихся нейрогормональных и метаболических механизмов поддержания энергетического гомеостаза с образом жизни и питанием современного человека. Известно, что гормональные, и в частности, нейроэндокринные нарушения наряду с генетическими факторами и индивидуальными особенностями питания играют существенную роль в развитии ожирения. В то же время, некоторые из этих расстройств могут развиваться вторично по мере увеличения массы тела и, следовательно, снижение веса способствует ликвидации гормонально обусловленных проявлений заболевания. [7, 8, 17, 19].

Многие исследования были посвящены изучению изменений эндокринной системы у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, однако результаты их противоречивы. Однозначного объяснения отклонений в уровне гормонов при нарушениях жирового обмена не найдено. В нашем исследовании мы оценивали показатели св.Т3, св.Т4, ТТГ, пролактина и кортизола, так как их повышение является наиболее выявляемыми отклонениями у больных с ожирением. [1, 4, 5, 6].

В организме человека нет системы органов, на которую не влиял бы дефицит или избыток тиреоидных гормонов. Активно участвуя в энергетическом обмене, гормоны щитовидной железы изменяют массу тела. Считают, что у пациентов с абдоминально-висцеральным ожирением повышение уровня ТТГ связано в большей степени с индексом ОТ/ОБ, нежели ИМТ, то есть зависит от фенотипа ожирения. Сложность взаимоотношений внутри гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и нарушение корреляций между гормонами щитовидной железы

и ТТГ затрудняют интерпретацию обнаруживаемых гормональных нарушений. Допускают, что ТТГ способен оказывать самостоятельное воздействие на жировую ткань, влияя на метаболизм в ней и распределение в организме [8,10]. В своей работе мы изучали изменение уровня ТТГ при снижении ИМТ в период лечения ожирения.

Влияние глюкокортикоидных гормонов на углеводный обмен, связанное с увеличением синтеза и активности ферментов глюконеогенеза, является общепризнанным, чего нельзя сказать о метаболизме жиров. Лейтес С. М. писал, что глюкокортикоиды препятствуют липолитическому действию катехоламинов и тормозят мобилизацию жира из жировых депо [6]. Однако, существует и другая версия: глюкокортикоиды угнетают липогенез и опосредованно, через катехоламины, усиливают липолиз в адипоцитах, повышая уровень триглицеридов и свободных жирных кислот в крови [12]. Влияние глюкокортикоидов на метаболизм липидов имеет тканевую специфичность, зависит от длительности и выраженности гиперкортицизма, уровня других гормонов — соматотропного, тиреоидных, катехоламинов, инсулина, лептина. Отмечена взаимосвязь повышенного уровня кортизола с ИМТ и зависимость гиперкортизолемии от фенотипа ожирения [17, 18].

Гиперпролактинемия в 40—60 случаев сопровождается увеличением массы тела, которое объясняется физиологическими эффектами пролактина (ПРЛ), обладающего прямым стимулирующим действием на бета-клетки поджелудочной железы и участвующего в развитии тканевой инсулинорезистентности. Гиперпролактинемия нередко сопровождается гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью с последующим развитием ожирения. Пролактин может напрямую влиять на клетки жировой ткани, стимулируя пролиферативные и метаболические процессы в адипоцитах, приводя к увеличению количества жировой ткани и развитию лептинорезистентности. [19,21]. В нашей работе мы исследовали уровень пролактина у пациентов с ожирением и изменения уровня этого гормона в динамике лечения ожирения.

Целью настоящего исследования была оценка состояния гормонального статуса у пациентов с избыточной массой тела на фоне длительного комбинированного лечения ожирения.

Материалы и методы

Были отобраны 100 пациентов с висцеральным ожирением (87 женщин и 13 мужчин) в возрасте от 23 до 58 лет, которые наблюдались в поликлиниках № 23 г. Москвы и № 1 г. Люберцы. В исследование были включены пациенты без тяжелой сопутствующей патологии. 28 больных страдали сахарным диабетом 2 типа, 14 — артериальной гипертензией, 3 — ишемической болезнью сердца, 18 — заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Все получали адекватную терапию сопутствующих заболеваний.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов в исследовании (n=100)

показатель	M±STD
возраст, кол-во лет	38,6±8,2
вес тела, кг	102,8±13,9
ИМТ, кг/м ²	36,9±3,1
ОТ, см	100,30±5,82
ОБ, см	109,10±5,82
ОТ/ОБ	0,92±0,04
длительность ожирения, кол-во лет	8,4±1,7

Пациенты были обследованы клинически, а также с использованием лабораторных и инструментальных методов. Оценка антропометрических данных проводилась стандартными методиками с расчетом индекса массы тела (ИМТ) и соотношения окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ). Лабораторное обследование включало определение гликемии натощак, общего холестерина, св.Т4, св.Т3, тиреотропного гормона, кортизола и пролактина в сыворотке крови в ранние утренние часы. Объем инструментальных исследований определялся индивидуально. По показаниям проводилось УЗИ щитовидной железы, магнитнорезонансная и компьютерная томография области гипофиза и надпочечников.

Мероприятия, направленные на снижение веса, имели характер общего и медикаментозного воздействия. Больным были даны рекомендации по изменению образа жизни и питания. Назначалась гипокалорийная диета с дефицитом 500—600 ккал от исходной с содержанием жиров < 30%, углеводов — 50—55%, белков — 15—20%. Через 12 недель при недостаточной эффективности диеты добавляли медикаментозную терапию ожирения. Методом произвольной выборки, с учетом показаний и противопоказаний, были назначены сибутрамин (препарат «Меридиа») либо орлистат (препарат «Ксеникал»), через 24 недели при недостаточной эффективности монотерапии — комбинация этих препаратов. Орлистат назначался в постоянной дозе 120 мг с каждым основным приемом пищи, сибутрамин — в дозе 10 мг в сутки утром до еды с увеличением дозы до 15 мг при необходимости. Плановые визиты к врачу проводились 1 раз в 3—4 недели, на которых оценивались клинические и антропометрические показатели. Лабораторные

гормональные исследования повторяли 1 раз в 24 недели, инструментальные обследования — по необходимости. Общая продолжительность наблюдения составила 96 недель, длительность активной терапии ожирения — 84 недели. 34 пациента получали сибутрамин, 30 пациентов — орлистат, 36 пациентов — сибутрамин и орлистат одновременно.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Microsoft Excel 7.0 с использованием вложенного пакета статистической обработки данных. Результаты представлены в виде M±STD, где M — выборочное среднее, STD — выборочное стандартное отклонение. Достоверность различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования

Исходный гормональный статус пациентов с ожирением. В результате обследования у части пациентов были выявлены гормональные нарушения в виде уровней ТТГ, кортизола и пролактина превышающих предел нормальных значений. 60 обследованных (60) имели нормальные показатели ТТГ, кортизола и пролактина, 40 (40%) — повышенные.

28 больных из 40 (28%) имели повышенный уровень всех трех гормонов.

Чаще всего встречалась гипертиреотропиемия — у 36 обследованных (36). У 6 больных (6) было изолированное повышение ТТГ, у 2 (2) — повышение ТТГ и пролактина, у 28 пациентов (28) — повышение ТТГ, пролактина и кортизола одновременно.

На втором месте по частоте выявляемости была гиперпролактинемия — 32. У 2 пациентов (2) она была изолированной, еще у 2 имело место повышение пролактина и ТТГ, и у 28 человек (28%) — сочетание с повышенным уровнем ТТГ и кортизола.

На третьем месте по частоте встречаемости находилась гиперкортизолемия, которая была изолированной у 2 пациентов (2% обследованных).

Гипертиреотропиемия. Пациенты с повышенным уровнем ТТГ (n=36) характеризовались выраженным ожирением висцерального характера: исходный вес — $104,70 \pm 13,30$ кг, ИМТ $37,4 \pm 2,9$ кг/м², ОТ у женщин — $100,4 \pm 3,7$ см, у мужчин — $103,8 \pm 1,1$ см, ОТ/ОБ у женщин $0,92 \pm 0,03$, у мужчин — $0,97 \pm 0,02$. У 7 из них

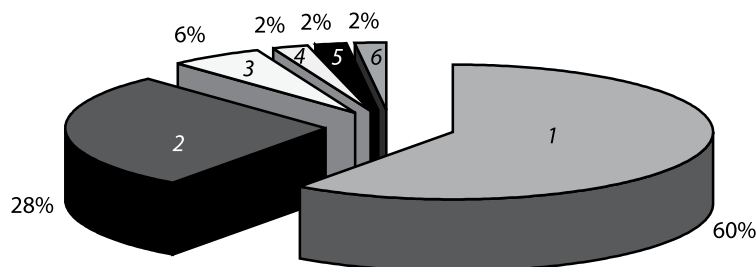


Рис. 1. Гормональные показатели больных ожирением, включенных в исследование:

1 — нормальный гормональный статус; 2 — сочетанное повышение ТТГ, пролактина и кортизола; 3 — изолированное повышение пролактина и ТТГ; 4 — повышение ТТГ; 5 — повышение пролактина; 6 — повышение кортизола

(19,4%) был диагностирован первичный гипотиреоз и начата терапия препаратами тиреоидных гормонов. Они были исключены из дальнейшего анализа. У оставшихся 29 пациентов органической патологии со стороны щитовидной железы не было выявлено. Средний уровень ТТГ составил $12,36 \pm 2,28$ МЕ/л, св.Т3 $14,6 \pm 1,1$ пмоль/л, св.Т4 $17,3 \pm 1,9$ пмоль/л. Клинически пациенты находились в состоянии эутиреоза. Им рекомендовали первичное снижение массы тела с последующим наблюдением.

Гиперпролактинемия. Исходно пациенты с гиперпролактинемией ($n=32$) имели выраженное висцеральное ожирение: исходный вес — $103,50 \pm 12,55$ кг, ИМТ — $37,6 \pm 3,1$ кг/м², ОТ у женщин — $101,19 \pm 4,20$ см, у мужчин — $102,6 \pm 2,7$ см, ОТ/ОБ у женщин $0,92 \pm 0,03$, у мужчин — $0,97 \pm 0,02$. У 7 из них в процессе наблюдения и лечения ожирения не было отмечено значимого снижения уровня пролактина (исходно $1851,8 \pm 173,8$ мкМЕ/мл), этим пациентам был назначен препарат «Парлодел» и они были исключены из статистического анализа. Остальным 25 больным было предложено продолжить наблюдение в рамках исследования. Таким образом исходный уровень пролактина в группе наблюдения составил $1409,30 \pm 329,27$ мкМЕ/мл.

Гиперкортизолемиа. Пациенты с гиперкортизолемией ($n=30$) на старте характеризовались выраженным ожирением висцерального характера: исходный вес — $102,35 \pm 12,95$ кг, ИМТ $37,5 \pm 3,0$ кг/м², ОТ у женщин $100,6 \pm 3,8$ см, ОТ у мужчин — $106,2 \pm 5,5$ см, ОТ/ОБ у женщин $0,91 \pm 0,03$, у ОТ/ОБ мужчин — $0,97 \pm 0,02$. Объективный осмотр и инструментальное обследование не выявили органной патологии на уровне надпочечников и гипофиза. Отклонения были расценены как функциональные на фоне выраженного многолетнего ожирения, в связи с чем больным была предложена комплексная программа снижения веса. На 72-й неделе наблюдения у 4 из них (13,3%) при повторной компьютерной томографии надпочечников были выявлены объемные образования. Им рекомендовали оперативное лечение, и исключили из статистического анализа. Средний уровень кортизола в группе наблюдения составил $679,53 \pm 5,52$ нг/мл.

Состояние гормонального статуса у пациентов с ожирением на фоне 96 недель непрерывного комбинированного лечения. Предполагается, что в развитии ожирения, помимо семейной предрас-

положенности, индивидуальных особенностей питания и нарушения энергетического баланса, большую роль играют нейроэндокринные нарушения. Изменения в эндокринной системе могут развиваться вторично по мере увеличения массы тела и, следовательно, ее снижение должно способствовать ликвидации гормональных нарушений [14, 15]. Исходя из этого для прослеживания связи изменений гормонального статуса с избыточной массой тела концентрации ТТГ, пролактина и кортизола были исследованы через 24, 48, 72 и 96 недель непрерывного лечения ожирения.

Динамика гипертиреотропинемии. Через 24 недели комплексного лечения ожирения статистически достоверного снижения массы тела добиться не удалось, однако, отмечалось достоверное снижение ОТ до $97,79 \pm 3,59$ см (Δ 3,1). Концентрация ТТГ через 24 недели комплексной терапии ожирения снизилась незначительно. Так как уровни св. Т3 и св.Т4 оставались в пределах нормальных значений, пациенты продолжили лечение ожирения по выбранной схеме.

Статистически достоверное снижение оцениваемых антропометрических показателей и ТТГ было отмечено через 48 недель терапии ожирения: Δ ИМТ составила $2,0$ кг/м², Δ ОТ — $4,2$ см, уровень ТТГ — $8,82 \pm 2,51$ МЕ/л. При повторном обследовании патологии со стороны щитовидной железы не было выявлено. Через 96 недель комбинированного лечения ожирения вес составил $91,10 \pm 11,86$ кг (Δ 13,6 от исходного, $p < 0,05$), ИМТ $31,1 \pm 2,00$ кг/м² (Δ 6,3 от исходного, $p < 0,05$), ОТ — $89,64 \pm 3,86$ см (Δ 11,25, $p < 0,05$), концентрация ТТГ — $4,01 \pm 1,93$ МЕ/л. Уровень ТТГ нормализовался у 23 пациентов из 29 (79,3%), динамика снижения веса в этой подгруппе составила —14,8%. У больных с повышенным ТТГ вес уменьшился в среднем на 9,8%, после 96 недель непрерывной медикаментозной терапии им было предложено контролировать массу тела правильным питанием и физической нагрузкой, а также исследовать ТТГ каждые 6 месяцев.

Динамика гиперпролактинемии. Через 24 недели комплексного лечения ожирения у пациентов с гиперпролактинемией статистически достоверного снижения массы тела не удалось добиться. ИМТ в среднем по группе снизился незначительно — до $36,7 \pm 3,09$ кг/м² (Δ 0,9, $p > 0,05$). Отмечено достоверное уменьшение ОТ со $101,41 \pm 4,00$ см до $99,47 \pm 3,65$ см

Таблица 2. Динамика антропометрических показателей и ТТГ за период лечения ожирения ($n = 29$)

показатель	исходно	период лечения			
		24 недели	48 недель	72 недели	96 недель
ИМТ, кг/м ²	$37,40 \pm 2,94$	$36,30 \pm 3,06$ $p > 0,05^*$	$35,40 \pm 2,75$ $p < 0,05$	$33,60 \pm 2,38$ $p < 0,05$	$31,10 \pm 2,00$ $p < 0,05$
ОТ, см	$100,89 \pm 3,64$	$97,69 \pm 3,4$ $p < 0,05$	$96,50 \pm 3,4$ $p < 0,05$	$93,33 \pm 3,74$ $p < 0,05$	$89,64 \pm 3,86$ $p < 0,05$
ТТГ, МЕ/л (N 0,3—5,0)	$12,36 \pm 2,40$	$11,20 \pm 2,40$ $p > 0,05$	$8,82 \pm 2,51$ $p < 0,05$	$7,12 \pm 2,13$ $p < 0,05$	$4,00 \pm 1,93$ $p < 0,05$

* p — относительно исходного уровня

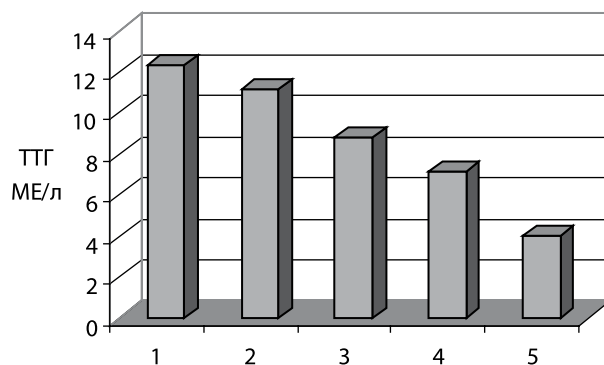


Рис. 2. Динамика ТТГ у пациентов с гипертиреотропинемией на фоне комплексной терапии ожирения. 1 — на старте; 2 — через 24 недели; 3 — через 48 недель; 4 — через 72 недели; 5 — через 96 недель

(Δ 1,94, $p < 0,05$). Концентрация пролактина в сыворотке крови снизилась с $1409,3 \pm 329,27$ мкМЕ/мл до $1224,6 \pm 300,19$ мкМЕ/мл (Δ 174,7, $p > 0,05$).

Через 48 недель непрерывного активного лечения ожирения было отмечено статистически достоверное улучшение антропометрических показателей. В среднем ИМТ был $35,8 \pm 3,04$ кг/м² (Δ 1,8 от исходного, $p < 0,05$), ОТ — $98,44 \pm 4,15$ см (Δ 2,97 от исходного, $p < 0,05$). На этом фоне была отмечена положительная динамика пролактина. Средний показатель составил $1069,73 \pm 278,72$ мкМЕ/мл (Δ 339,57, $p < 0,05$). Патологии со стороны гипофиза не было выявлено.

Через 72 недели ИМТ составил в среднем $33,8 \pm 2,53$ кг/м² (Δ 3,8, $p < 0,05$), ОТ $94,03 \pm 3,61$ см (Δ 6,8, $p < 0,05$). Показатели пролактина также значительно снизились и составили в среднем $954,43 \pm 260,87$ мкМЕ/мл (Δ 444,87, $p < 0,05$). Через

96 недель комплексного лечения ожирения: вес — $90,67 \pm 14,42$ кг (Δ 12,83 от исходного, $p < 0,05$), ИМТ — $31,30 \pm 2,09$ кг/м² (Δ 6,3), ОТ — $90,50 \pm 3,71$ см (Δ 10,91), пролактин — $797,14 \pm 252,67$ мкМЕ/мл (Δ 612,24).

При анализе динамики гиперпролактинемии на фоне лечения было отмечено, что у 8 пациентов из 25 (32%) она исчезла, еще у 8 (32%) — значительно снизилась и достигла отметки < 1000 мкМЕ/мл. Этим 16 пациентам, добившимся отличных результатов по снижению массы тела (на 14,1%) было рекомендовано продолжать контролировать вес тела, соблюдая рекомендации по диете и режиму физических нагрузок. У 9 пациентов (36%) уровень гормона остался выше 1000 мкМЕ/мл, динамика снижения их веса составила — 8,9%. Им было рекомендовано наблюдение эндокринологом с повторным клинико-инструментальным обследованием.

Таблица 3. Динамика антропометрических показателей и пролактина за период лечения ожирения ($n = 25$).

показатель	исходно	период лечения			
		24 недели	48 недель	72 недели	96 недель
ИМТ, кг/м ²	$37,60 \pm 3,06$	$36,40 \pm 3,13$ $p > 0,05^*$	$35,40 \pm 2,84$ $p < 0,05$	$33,80 \pm 2,53$ $p < 0,05$	$31,30 \pm 2,09$ $p < 0,05$
ОТ, см	$101,41 \pm 4,00$	$98,13 \pm 3,70$ $p < 0,05$	$97,06 \pm 3,53$ $p < 0,05$	$94,03 \pm 3,61$ $p < 0,05$	$90,50 \pm 3,71$ $p < 0,05$
Пролактин, мкМЕ/мл (N 72—511)	$1409,30 \pm 329,27$	$1224,60 \pm 300,19$ $p > 0,05$	$1069,73 \pm 278,72$ $p < 0,05$	$954,43 \pm 260,87$ $p < 0,05$	$797,14 \pm 252,67$ $p < 0,05$

* p — относительно исходного уровня

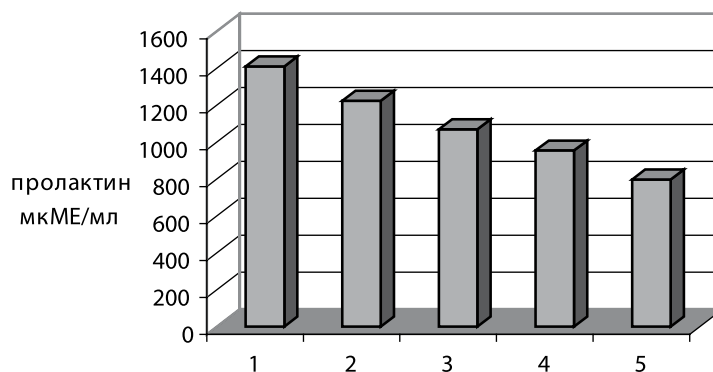


Рис. 3. Динамика концентрации пролактина у пациентов с гиперпролактинемией на фоне комплексной терапии ожирения:

1 — на старте; 2 — через 24 недели; 3 — через 48 недель; 4 — через 72 недели; 5 — через 96 недель

Динамика гиперкортизолемии. Через 24 недели комплексной терапии ожирения статистически достоверного снижения массы тела не было: ИМТ в среднем по группе составил $36,6 \pm 3,17$ кг/м² ($\Delta 1,13$, $p > 0,05$). Отмечено достоверное снижение ОТ до $98,73 \pm 4,27$ см ($\Delta 1,53$, $p < 0,05$). На этом фоне уровень кортизола существенно не изменился, однако, была зарегистрирована тенденция к уменьшению гиперкортизолемии: среднее значение $588,11 \pm 178,46$ нг/мл ($\Delta 91,42$). Всем пациентам была продолжена терапия ожирения.

Через 48 недель отмечено статистически достоверное уменьшение ИМТ — $35,3 \pm 2,86$ кг/м² ($\Delta 2,2$ от исходного) и ОТ — $97,77 \pm 4,54$ см ($\Delta 3,83$). Индекс ОТ/ОБ практически не изменился. На этом фоне снизился уровень кортизола и составил $489,52 \pm 192,05$ нг/мл ($\Delta 190,01$, $p < 0,05$).

Через 72 недели комплексного лечения ожирения было зарегистрировано дальнейшее улучшение исследуемых показателей, через 96 недель их средние значения были следующими: вес — $89,30 \pm 12,96$ кг ($\Delta 13,05$ от исходного, $p < 0,05$), ИМТ — $33,8 \pm 3,17$ кг/м² ($\Delta 3,7$, $p < 0,05$), ОТ — $90,69 \pm 3,95$ см ($\Delta 10,99$, $p < 0,05$), кортизол — $258,98 \pm 100,38$ нг/мл ($\Delta 420,55$, $p < 0,05$).

При детальном рассмотрении оказалось, что у 15 пациентов из 26 (57,8%) масса тела уменьшилась на 14,3%, уровень кортизола достиг нормы и составил $171,98 \pm 50,66$ нг/мл. У 11 (42,3%) пациентов было отмечено значимое снижение кортизола до $377,61 \pm 113,41$ нг/мл, но он не достиг нормальных значений, а динамика снижения веса тела составила только 9,1%. Этой группе пациентов было рекомендовано дальнейшее наблюдение эндокринологом.

Необходимо еще раз отметить, что на каждом этапе динамического наблюдения пациентов с ожирением и нарушениями в гормональном статусе использовались инструментальные методы для выявления органной патологии. Положительная динамика нарушений гормонального статуса в ходе активного лечения ожирения свидетельствует скорее в пользу их функциональной природы, и остается решить будут ли достигнуты лучшие результаты в их коррекции, если лечение самого ожирения на каком-то этапе удастся сочетать с другими возможностями устранения выявленных гормональных сдвигов.

Выводы

1. У 40% пациентов с ожирением выявлены нарушения гормонального статуса в виде повышения базальных уровней ТТГ, ПРЛ и кортизола, в 28% случаев имела место сочетанная гипертиреотропин-гиперпролактин-и гиперкортизолемиа.
2. В 40% случаев причиной нарушений гормонального статуса у пациентов с ожирением явились эндокринные заболевания, в 60% случаев изменения носили функциональный характер.
3. Достоверное снижение уровня ТТГ, ПРЛ и кортизола отмечено через 48 недель комплексной терапии ожирения при уменьшении ИМТ и ОТ более, чем на 5%.
4. Нормализация гормональных нарушений отмечена только у пациентов с потерей веса более, чем на 14 от исходного на фоне непрерывного комбинированного медикаментозного лечения ожирения.

Таблица 4. Динамика антропометрических данных и уровня кортизола за период лечения ожирения ($n = 26$).

показатель	исходно	период лечения			
		24 недели	48 недель	72 недели	96 недель
ИМТ, кг/м ²	$37,50 \pm 3,04$	$36,60 \pm 3,17$ $p^* > 0,05$	$35,70 \pm 2,91$ $p < 0,05$	$34,60 \pm 2,94$ $p < 0,05$	$33,80 \pm 3,17$ $p < 0,05$
ОТ, см	$101,60 \pm 4,58$	$98,73 \pm 4,27$ $p < 0,05$	$97,77 \pm 4,54$ $p < 0,05$	$94,60 \pm 3,65$ $p < 0,05$	$90,69 \pm 3,95$ $p < 0,05$
Кортизол, нг/мл (N 50—250)	$679,53 \pm 186,52$	$588,11 \pm 178,46$ $p > 0,05$	$489,52 \pm 192,05$ $p < 0,05$	$359,18 \pm 126,05$ $p < 0,05$	$258,98 \pm 100,38$ $p < 0,05$

* p — относительно исходного уровня

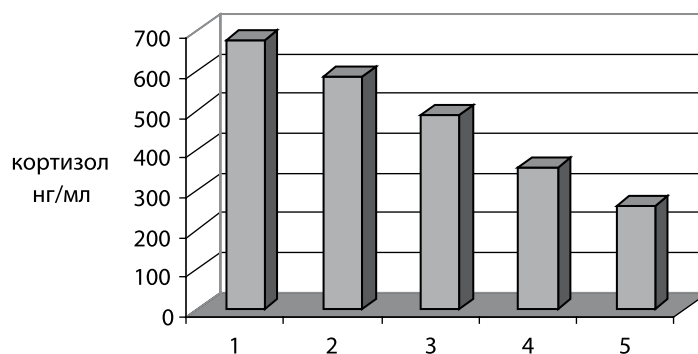


Рис. 4. Динамика базального уровня кортизола у пациентов с гиперкортизолемией на фоне комплексной терапии ожирения:

1 — на старте; 2 — через 24 недели; 3 — через 48 недель; 4 — через 72 недели; 5 — через 96 недель

Литература

1. Атанасова И., Асланова Н., Ганкова П. и соавт. Возрастные изменения регуляции уровня глюкокортикоидных рецепторов у здоровых людей. Вопросы геронтологии. (Киев) — 1988 — № 10 — с.50—55.
2. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Русский медицинский журнал. — 2000. — № 5 — с.56—60.
3. Демидова Т. Ю., Аметов А. С., Пархонина Е. С. Ожирение — основа метаболического синдрома. Леч. Врач — 2002 — № 5 — с.28—31.
4. Коваленко А. Н. Влияние экзогенного адреналина на концентрацию кортикотропина и кортизола в периферической крови людей разного возраста. Физиология человека. — 1987 — № 4 — с.621—626.
5. Лейтес С. М., Чжоу-Су. Роль надпочечников и симпатической нервной системы в мобилизации жира при состоянии стресса. Проблемы эндокринологической гормонотерапии. — 1963 Т.9 с.30—35.
6. Лейтес С. М., Лаптева Н. Н. Очерки по патофизиологии обмена веществ и нейроэндокринной системы. — М: Медгиз, 1967.-424 с.
7. Мельниченко Г. А. Ожирение в практике эндокринолога. Русская мед. Ж. — 2001 — Т.9 — № 2 — с.82—90.
8. Молдобаева М. С. Функциональное состояние щитовидной железы у больных ожирением. 3-й Всесоюзный Съезд эндокринологов: Тез.докл. — Ташкент: Медицина, УзССР, 1989 — с.518.
9. Олейник В. А. Глюкокортикоидная функция надпочечников у больных гипоталамическим ожирением в зависимости от степени его. Физиология, биохимия и патология эндокринной системы. Республиканский межведомственный сборник. Вып.5. Надпочечные железы — Киев. 1975 — с.157—161.
10. Руюткина Л. А., Бондарева З. Г., Галенок В. А., Ануфриенко Е. В., Метаболический синдром и щитовидная железа. Консилиум. — 2003 — № 1 (28) — с.31—35.
11. Светлакова А. В., Яманова М. В., Махалова Н. А., Филиппов О. С. Особенности гормонального статуса у женщин с абдоминально-висцеральным и глютеофеморальным ожирением. Проблемы репродукции. — 2001 — № 3 — с. 16—19.
12. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринологической системы: Пер. с англ. — М: Мир, 1989—656 с.
13. Терещенко И. В. Эндокринная функция жировой ткани. Проблемы лечения ожирения. Клин. Мед. — 2002 — № 7 — с.9—14.
14. Юдаев Н. А., А. Афиногенова, А. А. Булатов и др. Биохимия гормонов и гормональной регуляции. — М: Наука, 1976.-380 с.
15. Ahima R. S., Prabakaran D., Mantzoros C., et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. — Nature. — 1996 — Vol. 382-N 6588 — P.250—252.
16. Astrup A., Buemann B., Toubro S. et al. Low resting metabolic rate in subjects predisposed to obesity a role for thyroid status. Am J. Clin. Nutr. — 1996 — Vol 63 — № 6 — P.879—883.
17. Bjorntorp P. Neuroendocrine abnormalities in the metabolic syndrome. The metabolic syndrome. Eds.M. Hanefeld, W. Leonhardt Jena Germany.- Verlag,1997. — P.54—61.
18. Bjorntorp P. Endocrine abnormalities in obesity. Diabetes Rev.—1997. —Vol. 5. — № 1 —P.52—68.
19. Holly J., Sabin M., Perks C., Shield J. Adipogenesis and IGF-1. Metabolic syndrome and related disorders. Vol.4(1):43—50,2006.
20. Konturek PC et al. Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanism and clinical implications. J Physiol and Pharmacol. 56, Supp. 6:5—25,2005.
21. Lombardi G., Tauchmanova L., Di Somma C., Mussella T., Rota F., Savanelli MC. Somatopause: dimetabolic and bone effects. J Endocrinol Invest., 28(10 Suppl): 36—42, 2005.
22. Sahu A., Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. Endocrinology 145(60):2613—2620,2004.
23. Konturek PC et al. Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanism and clinical implications. J Physiol and Pharmacol. 56, Supp. 6:5—25,2005.

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ФОНЕ МОНОТЕРАПИИ ГЛИМЕПИРИДОМ

А. С. Аметов, М. Р. Исакова,

*Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО
РОСЗДРАВА, Москва*

Резюме: исследование основано на анализе показателей непрерывного суточного мониторинга глюкозы у пациентов находящихся на монотерапии глимепиридом (глемазом). Анализ проведен в заданном диапазоне экскурсий гликемии от 3,3 ммоль/л до 7,8 ммоль/л. Монотерапия глимепиридом (глемаз) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа обеспечила устойчивую компенсацию показателей углеводного

обмена, с хорошим комплайенсом при проведении систематической терапии. Суточный мониторинг показал отсутствие значимых колебаний уровня гликемии по абсолютным значениям, продолжительности и частоте, особенно в сочетании с рациональной диетой и двигательной активностью.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, глимепирид, глемаз, непрерывное суточное мониторирование.

Введение

Основной причиной инвалидизации и снижения продолжительности жизни при СД 2 типа являются сердечно-сосудистые осложнения, обусловленные развитием микро- и макроангиопатий. В развитии диабетической микроангиопатии ведущую роль играют гипергликемия и оксидативный стресс [1]. Гипергликемия приводит к интенсивному образованию свободных радикалов — соединений, способных соединяться с молекулами липидов, что способствует раннему развитию атеросклероза. По данным Krolewsky A. et al. (1991), у больных СД 2 типа резко повышается частота острого инфаркта миокарда: у мужчин в 2 раза, а у женщин в 2—3 раза, в зависимости от продолжительности заболевания [3]. Согласно данным UKPDS, повышение уровня гликированного гемоглобина выше 7% увеличивает риск ОИМ в 4,5—6 раз [4]. Острые состояния при СД чаще развиваются на фоне декомпенсации СД, что связывают с активацией агрегации тромбоцитов, снижением фибринолиза [4].

Таким образом, обязательным условием профилактики и снижения уровня острых и угрожающих жизни осложнений является своевременная и стабильная компенсация углеводного обмена [4, 5, 6]. Как показали исследования European Diabetes Policy, большая часть больных сахарным диабетом не обеспечивает удовлетворительный контроль сахарного диабета [4].

Несмотря на относительную сохранность секреции инсулина и большой выбор сахароснижающих препаратов, качество лечения данных больных остается неудовлетворительным [2, 5].

Целью исследования являлось изучение роли системы суточного мониторинга в оценке динамики параметров углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне монотерапии глимепиридом.

Материалы и методы

В исследование было включено 20 пациентов с СД 2 типа (средний возраст — $58,63 \pm 1,98$ года). Учитывая возраст, следует отметить относительно низкую двигательную активность пациентов, проблемы с контролем гликемии. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой ранее терапии. В группу 1 вошли пациенты ($n=10$), ранее находившиеся на диете. Сахароснижающий препарат был назначен впервые. Группа 2 представлена пациентами ($n=10$), ранее получавшими терапию манинилом. Названные подгруппы не имели отличий ни в возрастном аспекте, ни в длительности заболевания. Длительность СД 2 типа составила в среднем по группам — $5,7 \pm 1,98$ лет. Средний ИМТ $28,73 \pm 1,04$ кг/м².

Непрерывное суточное мониторирование уровня гликемии проводили с помощью прибора CGMS (Medtronic Mini Med). Оценку проводили в течение 3 суток по наиболее значимым показателям:

- уровень гликемии в 3 часа ночи;

- прандиальной гликемии: за 1 час до приема пищи и через 2 часа после приема пищи;
- суммарной гликемии за все дни исследования: среднее значение, минимальное и максимальное;
- количество подъемов и снижений уровня гликемии (пики гипо- и гипергликемии).

В начале исследования всем больным проведен мониторинг исходного состояния, затем мониторинг состояния гликемии через 3 месяца терапии глимепиридом.

Одновременно с мониторингом всем пациентам проходили лабораторный контроль показателей углеводного обмена: гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, уровень гликированного гемоглобина по общепринятым методикам.

Результаты исследования

У всех больных на момент начала протокола исследования имели место клинические признаки гипергликемии, подтвержденные лабораторными данными, из них в 11,86% также присутствовали жалобы, характерные для гипогликемического состояния. По тяжести течения заболевания преобладала средняя степень (96,61%). В 84,7% у пациентов присутствовали микрососудистые осложнения заболевания в виде полинейропатии (62,71%), ретинопатии (71,18%), катаракты (10,17%).

Исходно отмечался неудовлетворительный контроль гликемии: гликемия натощак составляла $7,38 \pm 0,59$ ммоль/л в группе 1; $7,63 \pm 0,65$ ммоль/л в группе 2; постпрандиально $9,68 \pm 0,75$ ммоль/л в группе 1; $9,87 \pm 1,1$ ммоль/л в группе 2, уровень HbA_{1c} — $8,59 \pm 0,83\%$ в группе 1; $8,61 \pm 0,97\%$ в группе 2. Терапию всем пациентам начинали с дозы глемазома (глимепирид) 1 мг в сутки, далее титровали, добавляя по 1 мг каждые 2 недели.

Показатели мониторинга оценивали в заданном диапазоне экскурсий гликемии от 3,3 ммоль/л до 7,8 ммоль/л. Средние показатели по группам представлены в таблице 1.

Стабильная компенсация углеводного обмена по данным стандартного лабораторного обследования у пациентов достигнута сахароснижающей терапией в течение 8 недель. При анализе диаграмм уровней гликемии на фоне терапии глемазом выявлены удовлетворительные показатели углеводного обмена у всех больных. Среднее значение уровня гликемии составило $6,44 \pm 0,79$ ммоль/л, колебание значений гликемии определено в диапазоне от $3,75 \pm 0,49$ до $9,73 \pm 1,89$ ммоль/л в группе 1; $6,72 \pm 0,7$ ммоль/л с колебаниями от $3,34 \pm 0,8$ до $11,61 \pm 2,0$ ммоль/л в группе 2. Продолжительность периодов гипергликемии составила 1,5%, нормогликемического периода — 96,8% времени мониторинга, гипогликемии — 0,3% в группе 1; в группе 2 соответственно 3,7%, 93,7%, 1,2%. При этом эпизоды гипогликемии зафиксированы в среднем по 2 в течение всего периода мониторинга, преимущественно за час до обеда, были кратковременными и не сопровождались клиническими

Таблица 1. Результаты суточного мониторинга гликемии у больных СД 2 типа

Группа больных	Группа 1 (n=10)		Группа 2 (n=10)	
	до глемаза	на фоне глемаза	до глемаза	на фоне глемаза
Среднее значение гликемии (моль/л)	8,12±1,48	6,44±0,79	8,23±1,35	6,72±0,7
Минимальное значение гликемии (моль/л)	4,23±1,08	3,75±0,49	4,23±1,08	3,34±0,8
Максимальное значение гликемии (моль/л)	15,27±2,39	9,73±1,89	13,55±1,57	11,61±2,0
Среднее количество эпизодов гипогликемии (п)	0	0,6	2,4	1,0
Продолжительность гипергликемии (%)	29	1,5	21	3,7
Продолжительность нормогликемии (%)	69,6	96,8	77,8	93,7
Продолжительность гипогликемии (%)	0	0,3	2,6	1,2
Ночная гипергликемия (число больных)	8	0	6	1
Ночная гипогликемия (число больных)	0	1	3	1
Препрандиальная гипогликемия (число больных)	0	0	1	0
Препрандиальная гипергликемия (число больных)	4	0	6	1
Постпрандиальная гипергликемия (число больных)	10	6	10	8

проявлениями. Выявлена связь указанных состояний с повышенной двигательной активностью пациентов в указанный период времени.

Повышенные уровни гликемии чаще выявлялись через 2 часа после завтрака. Наиболее вероятна связь гипергликемии в указанный период с нарушением диеты и недостаточной двигательной активностью. Более стойкая кривая гипергликемии наблюдалась преимущественно у пациентов с низкой физической активностью и нарушением диеты в обеих группах. В группе пациентов, ранее не получавших сахароснижающих препаратов, регистрировали более стабильный уровень гликемии в течение суток.

Таким образом, монотерапия глимепиридом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа обеспечила устойчивую компенсацию показателей углеводного обмена, с хорошим комплаенсом при проведении систематической терапии. Суточный мониторинг показал отсутствие значимых колебаний уровня гликемии по абсолютным значениям, продолжительности и частоте, особенно в сочетании с рациональной диетой и двигательной активностью, которую в состоянии обеспечить лица пожилого возраста.

Выводы

Проведение суточного мониторинга уровня гликемии показало особую его значимость на этапе подбора адекватной сахароснижающей терапии.

Исследование позволяет выявить наиболее вероятные причины пиков гликемии в течение суток, их

характер и продолжительность. Эти данные обеспечивают своевременную коррекцию гликемического контроля у части больных путем повышения двигательной активности, пересмотра диеты, перевода на комбинированную терапию.

Данный метод абсолютно показан у пациентов с неустойчивой компенсацией углеводного обмена при проведении монотерапии сахароснижающими препаратами.

Литература

1. Аметов А. С., Грановская — Цветкова А. М. Пероральная терапия инсулиннезависимого сахарного диабета/УТер. Архив. 1994. Т.66, № 10.-С.17—19
2. Аметов А. С., Кондратьева Л. В. Система «Флексидоза» — новые технологические возможности в управлении сахарного диабета 2 типа//РМЖ. — 2006. — Том 14, № 4. — С. 1—4
3. Krolewsky A. et al.//Am.J. Med. — 1991. — Suppl.2A.56—61s
4. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS), XXXI11. — 1998. — P. 1—42
5. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS), XXXV111: Tight blood pressure control and risk of macro vascular and micro vascular complications in type 2 diabetes//BMJ/- 1998. — Vol. 7160. — P.703—713
6. UKPDS Group. Association of glycemic with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observation study//JMB 2000. — Vol.321. — P.405—412

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РОСИГЛИТАЗОНОМ В СОЧЕТАНИИ С ИНСУЛИНОМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

О. А. Кандалицева, А. С. Аметов, Л. Н. Богданова,

Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

Резюме: в открытое нерандомизированное исследование были включены 63 пациента с СД 2 типа на фоне терапии базальным инсулином в возрасте от 45 до 70 лет. Пациенты были распределены на две группы. В первой группе к лечению добавлялся росиглитазон 4 мг 1 раз утром, а во второй продолжалось лечение базальным инсулином. Лечение продолжалось в течение 24 недель. Через 24 недели показатель HbA1c снизился с $8,16 \pm 0,23$ до $6,82 \pm 0,18\%$ ($p < 0,05$), гликемия натощак — с $9,68 \pm 0,48$ до $6,4 \pm 0,32$ ммоль/л, гликемия постпрандиально — с $12,3 \pm 0,44$ до $8,4 \pm 0,56$ ммоль/л, индекс НОМА-IR — с $7,65 \pm 1,12$ до $4,26 \pm 0,59$. У пациентов 2 группы после 24 недель терапии также выявлено достоверное снижение HbA1c (с $7,84 \pm 0,15$ до $7,49 \pm 0,17$, $p < 0,05$), гликемии натощак с — $9,21 \pm 0,65$ до $8,38 \pm 0,50$ ммоль/л, гликемии постпрандиально с — $11,92 \pm 0,53$ до $9,97 \pm 0,45$ ммоль/л, индекс НОМА-IR — с $6,77 \pm 0,79$ до $5,73 \pm 0,63$. На фоне комбинированной терапии отмечалась положительная динамика показателей липидного обмена: снижение уровня ОХ с $6,37 \pm 0,36$ до $5,67 \pm 0,32$ ммоль/л ($p < 0,005$), ТГ — с $2,46 \pm 0,64$ ммоль/л до $1,82 \pm 0,46$ ммоль/л ($p < 0,005$), ЛПНП — с $3,99 \pm 0,40$ до $3,58 \pm 0,37$ ммоль/л. Кроме того, в группе комбинированной терапии потребность в инсулине снизилась на 10% по сравнению с исходной. Результаты исследования подтвердили, что применение росиглитазона в комбинации с инсулином НПХ обладает хорошим профилем безопасности и переносимости у больных с СД 2 типа.

Ключевые слова: росиглитазон, сахарный диабет 2 тип, инсулин НПХ.

Сахарный диабет (СД) занимает третье место среди причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Согласно современным прогнозам эпидемия сахарного диабета не остановлена и заболеваемость возрастает в геометрической прогрессии. Сахарный диабет 2 типа — прогрессирующее гетерогенное заболевание, при котором одновременно действуют два основных патогенетических механизма: резистентность к инсулину и дисфункция β — клеток поджелудочной железы [1]. Снижение чувствительности периферических тканей (мышечной, печеночной, жировой) к вырабатываемому поджелудочной железой инсулину обозначается как инсулинорезистентность (ИР). Инсулинорезистентность бывает врожденной и приобретенной, очень часто сопутствует ожирению, малоподвижному образу жизни, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, пожилому возрасту. ИР

на уровне жировой ткани приводит к накоплению свободных жирных кислот (СЖК), которые в избыточном количестве поступают в печень и блокируют биологические эффекты инсулина. С другой стороны, СЖК становятся источником формирования атерогенных липопротеидов очень низкой плотности, что способствует развитию атеросклероза. Кроме того, длительное повышение уровня СЖК оказывает прямое повреждающее действие на β клетки, оказывая липотоксический эффект. При снижении эффектов инсулина на уровне печени активизируются процессы распада гликогена до глюкозы, из-за чего в большом количестве продуцируется печеночная глюкоза. ИР на уровне мышечной ткани проявляется замедленным поступлением глюкозы из крови в мышечные клетки, что поддерживает гипергликемию. Долгое время ИР компенсируется избыточной продукцией инсулина β -клетками поджелудочной железы (гиперинсулинемией), что поддерживает углеводный обмен в норме. Чаще всего, несмотря на выраженную компенсаторную гиперинсулинемию, гипергликемия продолжает нарастать, оказывая свое токсическое действие как на β -клетки поджелудочной железы, так и на клетки инсулинзависимых тканей-мишеней, усиливая инсулинорезистентность. Но прогрессирование ИР приводит к тому, что поджелудочная железа не справляется с увеличивающейся нагрузкой глюкозой и постепенно снижает продукцию инсулина. Дальнейшее естественное течение СД 2 типа приводит к прогрессирующему уменьшению β -клеток, в конечном итоге они замещаются амилоидом, а секреция инсулина снижается, его не хватает для подавления продукции глюкозы в печени, развивается дефицит инсулина после еды, формируется хроническая гипергликемия, результатом которой является развитие микро — и макрососудистых осложнений. Для предупреждения и отсрочки поздних сосудистых осложнений необходимо достижение стабильной, хорошей компенсации углеводного обмена. Достичь этого возможно лишь интенсивным терапевтическим воздействием как можно в более ранние сроки одновременно на оба патогенетических звена, вызывающих гипергликемию. К тому же комбинированная терапия создает меньший риск возникновения тяжелых побочных эффектов, чем высокие дозы одного препарата. Таким образом, наиболее актуальными и патогенетически обоснованными методами в комплексном лечении СД 2 типа, с позиции современных знаний, являются мероприятия, направ-

ленные на уменьшение тканевой инсулинорезистентности. Применение препаратов группы тиазолидиндионов, которые также называют инсулиновыми сенситайзерами, представителем которых является росиглитазон, открывает новые возможности в достижении этой задачи. Использование тиазолидиндионов приводит к уменьшению инсулинорезистентности и улучшению функции β -клеток. Росиглитазон является агонистом специфических ядерных PPAR- γ рецепторов, активация которых сопровождается многочисленными эффектами на уровне мышечной, жировой, печеночной тканей [2]. Так, росиглитазон повышает экспрессию GLUT 4, приводя к усилению инсулин-индуцированного захвата глюкозы [3], увеличивает инсулин-зависимое подавление продукции глюкозы печенью [4,5], тем самым снижая концентрацию глюкозы циркулирующей в крови. Кроме того, тиазолидиндионы стимулируют липогенез в жировых клетках, усиливают инсулинстимулированную супрессию липолиза и уменьшают концентрацию циркулирующих в крови СЖК. Следует отметить, что росиглитазон благоприятно влияет на липидный профиль крови (повышает уровень липопротеидов высокой плотности и снижает уровень триглицеридов, изменяет состав липопротеидов низкой плотности в сторону преобладания более крупных, менее атерогенных молекул) [6]. Исходя из этого, большой интерес представляет комбинированная терапия росиглитазоном и базальным инсулином. Данная комбинация имеет значительные преимущества, и в ее основе лежат дополняющие друг друга механизмы действия обоих препаратов. Инсулин продленного действия подавляет продукцию глюкозы печенью, что приводит к снижению уровня гликемии натощак, а росиглитазон действует в присутствии инсулина и улучшает его действие. Результаты недавно проведенных исследований указывают, что у больных СД 2 типа, находящихся на инсулинотерапии, дополнительное назначение росиглитазона приводит к улучшению чувствительности к инсулину и улучшает показатели углеводного и липидного обмена [7]. Однако в литературе в последнее время появились ограничения о возможном применении росиглитазона с интенсивной инсулинотерапией, поскольку в исследованиях, в которых росиглитазон добавлялся к интенсивной инсулинотерапии, зарегистрировано повышение числа случаев сердечной недостаточности и ишемии миокарда [8]. В инструкции по медицинскому применению росиглитазона его совместное применение с инсулином относится к категории «противопоказания» [9]. Тем не менее ассоциация между использованием росиглитазона и сердечно-сосудистыми событиями не оценивались адекватно на популяционном уровне. В связи с чем целью нашего исследования явилась оценка влияния терапии росиглитазоном в сочетании с базальным инсулином на метаболический контроль пациентов с СД 2 типа.

В открытое нерандомизированное исследование было включено 63 пациента с СД 2 типа на фоне тера-

пии инсулином НПХ, из них 43 пациента (68%) получали инъекцию базального инсулина дважды в день и 20 (32%) — вечернюю инъекцию инсулина НПХ однократно, в возрасте от 45 до 70 лет, прошедшие обучение в школе для больных СД.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: уровень HbA1c в пределах 7—11%, возраст от 40 до 70 лет, индекс массы тела (ИМТ) <40 кг/м², использование средств самоконтроля для мониторинга гликемии и мотивация на достижение компенсации углеводного обмена.

Критериями исключения из исследования являлись: повышение печеночных ферментов более чем в 2,5 раза верхней границы нормы, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м², наличие поздних осложнений СД 2 типа в тяжелой форме (по мнению исследователя), анемия (Hb <100 г/л), диабетический кетоацидоз, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность I—IV класса по NYHA, аллергия на росиглитазон, злокачественные новообразования, тяжелые сопутствующие заболевания печени и почек со значительным снижением их функции, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и острый инфаркт миокарда (ОИМ) в предшествующие 6 месяцев. 43 пациента, включенных в исследование, методом произвольной выборки были разделены на две группы: основную, в которой к уже получаемой больными терапии инсулином НПХ 2 раза в день добавлялся росиглитазон 4 мг 1 раз утром, контрольную, где после исходных исследований продолжалось назначение терапии инсулином НПХ. Исходные данные групп были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, степени нарушения углеводного и липидного обмена, наличию инсулинорезистентности, ожирению. Общая характеристика групп больных представлена в табл. 1.

Кроме того, оценивалась эффективность комбинированной терапии однократной инъекции базального инсулина с росиглитазоном у 20 человек с средней длительностью СД $3,54 \pm 0,37$ лет. Во время лечения визиты осуществлялись первые два месяца каждую неделю, затем каждые две недели. Ежемесячно пациенты консультировались кардиологом. Период наблюдения составил 24 недели. Контроль антропометрических параметров и показателей углеводного обмена осуществлялся еженедельно, другие методы дополнительного обследования проводились в течение первого месяца приема препарата и после завершения 6-месячного периода наблюдения. Состояние углеводного обмена оценивали по содержанию глюкозы в капиллярной крови натощак и после приема пищи (глюкозооксидазный метод), показателю HbA1c (автоматический анализатор «Diastat» фирмы Bio — Rad, США). Влияние терапии на инсулинорезистентность оценивали с помощью математической модели HOMA (Homeostasis Model Assessment) [10]. Определение индекса инсулинорезистентности (HOMA — IR) проводилось по следующей формуле: инсулин натощак (мкЕД/мл) \times глюкоза натощак

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных (M±m)

Показатель	Группа 1 (n=21)	Группа 2 (n=22)
Мужчины*	6	9
Женщины*	15	13
Возраст, лет*	57,05±1,28	59,09±1,19
Длительность СД, лет*	8,21±0,85	9,72±1,14
Продолжительность терапии ПССП, лет*	5,07±0,73	5,97±0,93
Продолжительность инсулинотерапии, лет*	2,59±0,38	3,68±0,62
Суточная доза инсулина, ЕД*	38±2,72	32,55±2,22
Масса тела, кг*	87,32±2,70	86,18±2,16
ИМТ, кг/м ² *	33,17±1,11	32,06±0,98
HbA1c, %*	8,16±0,23	7,84±0,15
Концентрация глюкозы плазмы крови натощак, ммоль/л*	9,68±0,48	9,21±0,65

(*) — $p > 0,05$ между группами

(ммоль/л) / 22,5. В норме индекс НОМА не превышает 2,77. Липидный профиль (уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ)) определяли в начале и в конце исследования стандартным лабораторным методом, а липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) по формуле Фридвальда: ЛПОНП=ТГ/2,2; ЛПНП=ОХ — ЛПВП — ЛПОНП. Для оценки инсулинсекретирующей способности β — клеток определяли уровень С — пептида (автоматический анализатор «Elesys» фирмы Roche, Швейцария). Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли натощак в сыворотке венозной крови радиоиммунологическим методом. Частоту развития распознаваемых и нерасознаваемых гипогликемий оценивали при помощи лабораторных методов исследования, индивидуального дневника пациента. Для оценки безопасности применения препарата определялись следующие лабораторные показатели: общий анализ крови; общий анализ мочи, биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, общий билирубин, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась в соответствии с правилами вариационной статистики. Достоверность изменений проверялась с использованием парного t-критерия Стьюдента либо знакового критерия Вилкоксона в зависимости от типа распределения. Парные сравнения проводились с помощью непараметрического теста Манна — Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке полученных статистических данных принимали меньше 0,05. Все данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней ($M \pm m$).

Результаты и их обсуждения

Проведенное исследование показало, что через 24 недели терапии росиглитазоном и инсулином достигнуто снижение всех показателей, характеризующих ИР: уровень ИРИ в сыворотке крови снизился с 18,16±2,78 до 13,41±1,73 мкЕД/мл ($p < 0,05$) и отме-

чалось достоверное уменьшение индекса НОМА-IR с 7,65±1,12 до 4,26±0,59 ($p < 0,05$), причем у 29% больных произошла нормализация индекса НОМА-IR. Это подтверждает высокую эффективность данной комбинации препаратов в отношении коррекции чувствительности периферических тканей к действию инсулина. Исходно индекс НОМА-IR был повышен у 90% пациентов в обеих группах. На фоне монотерапии инсулином НПХ индекс НОМА-IR также статистически достоверно снизился до 5,73±0,63, но только у 14% индекс НОМА-IR был $< 2,77$. Следствием снижения ИР было достижение целевых уровней гликемического контроля и улучшение липидного профиля у большинства пациентов. В 1 группе степень компенсации углеводного обмена через 24 недели терапии росиглитазоном достоверно улучшилась по сравнению с исходным, показатель HbA1c снизился с 8,16±0,23 до 6,82±0,18% ($p < 0,05$), гликемия натощак в среднем по группе — с 9,68±0,48 до 6,4±0,32 ммоль/л, гликемия постпрандиально — с 12,3±0,44 до 8,4±0,56 ммоль/л. У пациентов 2 группы после 24 недель терапии также выявлено достоверное снижение HbA1c (с 7,84±0,15 до 7,49±0,17, $p < 0,05$), гликемии натощак в среднем по группе с — 9,21±0,65 до 8,38±0,50 ммоль/л, гликемии постпрандиально с — 11,92±0,53 до 9,97±0,45 ммоль/л. Следует отметить, что целевых значений HbA1c $< 6,5\%$ достигли 57% больных на комбинированной терапии, и только 14% пациентов — на монотерапии инсулином НПХ. Кроме того, у пациентов 1 группы целевые значения гликемического контроля по всем показателям гликемической триады получены у 37% больных, а у больных 2 группы — 13%. Таким образом, гликемия натощак, постпрандиально, HbA1c достоверно снизились в обеих группах, однако более выраженная динамика этих показателей отмечалась у больных получавших росиглитазон в сочетании с инсулином (табл. 2).

Известно, что 69% пациентов с диабетом имеют нарушения липидного обмена [3]. Кроме того, дислипидемии являются маркером риска сердечно — сосудистых осложнений, которые играют лидирующую роль в смертности больных, страдающих СД 2 типа.

Таблица 2. Показатели углеводного обмена, функционального состояния β-клеток

Показатель	Комбинированная терапия			Монотерапия инсулином		
	до лечения	после лечения	Р	до лечения	после лечения	Р
Гликемия натощак, ммоль/л	9,68±0,48	6,4±0,32	<0,05	9,21±0,65	8,38±0,50	<0,05
Гликемия после приема пищи, ммоль/л	12,3±0,44	8,4±0,56	<0,05	11,92±0,53	9,97±0,45	<0,05
HbA1c, %	8,16±0,23	6,82±0,18	<0,05	7,84±0,15	7,49±0,17	<0,05
ИРИ, мкЕД/мл	18,16±2,78	13,41±1,73	<0,05	17,13±1,79	15,90±1,70	>0,05
С-пептид, нг/мл	2,25±0,28	2,07±0,25	>0,05	2,39±0,26	2,20±0,29	>0,05
НОМА-IR	7,65±1,12	4,26±0,59	<0,05	6,77±0,79	5,73±0,63	<0,05
Суточная доза инсулина, ЕД	38±2,72	34,43±2,66	<0,05	32,55±2,22	32,18±2,29	>0,05

Мы сочли интересным проследить изменения липидного состава крови в исследуемых группах. В течение 24 недель лечения в группах диета не менялась, специального лечения липидных нарушений не проводилось. Исходно пациенты сахарным диабетом 2 типа, включенные в исследование характеризовались изменениями липидного спектра в виде гиперхолестеринемии, повышения уровня холестерина ЛПОНП и ЛПНП, гипертриглицеридемии. Концентрация ЛПВП в нашем исследовании исходно находилась в пределах нормы в обеих группах. На фоне комбинированной терапии отмечалась положительная динамика показателей липидного обмена: снижение уровня ОХ с $6,37 \pm 0,36$ до $5,67 \pm 0,32$ ммоль/л ($p < 0,005$), ТГ — с $2,46 \pm 0,64$ ммоль/л до $1,82 \pm 0,46$ ммоль/л ($p < 0,005$), ЛПНП — с $3,99 \pm 0,40$ до $3,58 \pm 0,37$ ммоль/л ($p < 0,01$), отмечена тенденция к повышению ЛПВП, не достигшая уровня статистической значимости. Снижение уровня ТГ составило в среднем 26% от исходного в группе комбинированной терапии и 7% в группе монотерапии. Следует отметить, что в контрольной группе статистически достоверных изменений уровня липидов не отмечалось. Результаты представлены в табл.3

Таким образом, при сравнительной оценке показателей липидного спектра между группами выявлено, что в группе комбинированной терапии отмечается статистически достоверная динамика показателей липидного обмена.

За время исследования отмечена хорошая переносимость комбинированной терапии росиглитазоном и инсулином НПХ. Отеков на фоне комбинированной терапии зарегистрировано не было. Анализ уровня активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) показал отсутствие клинически значимых изменений на фоне проводимого лечения росиглитазоном и инсулином (табл.4). Интересные результаты были получены при анализе данных изменения массы тела пациентов. Увеличение массы тела у пациентов к моменту завершения исследования отмечалось как в группе комбинированной терапии на 2,18 кг ($p < 0,05$), так и в группе монотерапии инсулином НПХ — на 0,95 кг ($p < 0,05$). Полученные данные совпадают с результатами других исследований. В ряде исследований было показано, что увеличение массы тела на фоне приема росиглитазона сопровождается

перераспределением жировой ткани в сторону уменьшения висцерального и увеличения количества подкожного жира, при этом отмечалось повышение чувствительности к инсулину печени и периферических тканей [11].

Известно, что росиглитазон не вызывает стимуляции секреции инсулина и, следовательно, не способствует развитию гипогликемий при его использовании в качестве монотерапии. По данным различных исследований, гипогликемии наблюдаются в основном при сочетании росиглитазона с препаратами сульфонилмочевины или инсулином. При сравнительном анализе двух групп в течение исследования увеличение количества гипогликемий в группе комбинированной терапии выявлено не было. Все гипогликемические эпизоды были легкой степени тяжести и корректировались снижением дозы инсулина или режимом питания. В связи с этим, лечение росиглитазоном позволило уменьшить потребность в суточной дозе инсулина НПХ с $38 \pm 2,72$ до $34,43 \pm 2,66$ ЕД ($p < 0,05$) на 10,5%, а в группе монотерапии инсулином статистически достоверных изменений суточной дозы инсулина НПХ получено не было.

Отдельно проводился анализ группы, состоявшей из 20 пациентов, в возрасте $56,87 \pm 1,89$ лет, 9 мужчин и 11 женщин, получавших вечернюю инъекцию инсулина НПХ. Исходно группа характеризовалась неудовлетворительной компенсацией сахарного диабета, уровень HbA1c составил $7,74 \pm 0,34\%$, гликемия натощак — $8,42 \pm 0,81$ ммоль/л. Длительность СД составила $3,54 \pm 0,37$ лет. Продолжительность инсулинотерапии до включения в исследование — $0,97 \pm 0,11$ года. Средняя суточная доза инсулина была $12,43 \pm 0,79$ ЕД. Кроме того, обследуемая группа характеризовалась выраженной инсулинорезистентностью, о чем свидетельствовало повышение индекса НОМА-IR в 94% случаев (в среднем по группе $5,06 \pm 0,62$). Анализ полученных данных показал, что через 24 недели комбинированной терапии однократной инъекции базального инсулина и росиглитазона зарегистрировано улучшение показателей гликемического контроля: уровень HbA1c снизился с $7,74 \pm 0,34$ до $6,31 \pm 0,17\%$ ($p < 0,001$), гликемии натощак с $8,41 \pm 0,81$ до $5,57 \pm 0,25$ ммоль/л ($p < 0,001$). Отмечалось достоверное уменьшение индекса НОМА-IR с $5,06 \pm 0,62$ до $2,48 \pm 0,23$ ($p < 0,001$). В данной группе масса тела увеличилась недо-

Таблица 3. Изменение показателей липидного спектра крови в исследуемых группах

Показатель	Комбинированная терапия			Монотерапия инсулином		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Общий холестерин, ммоль/л	6,37±0,36	5,67±0,32	<0,05	5,83±0,28	5,7±0,25	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,09	1,26±0,07	<0,05	1,20±0,07	1,16±0,06	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,99±0,40	3,58±0,37	<0,05	3,62±0,30	3,68±0,24	>0,05
ЛПОНП, ммоль/л	1,13±0,29	0,84±0,21	<0,05	1,08±0,12	0,99±0,07	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,46±0,64	1,82±0,46	<0,05	2,37±0,26	2,19±0,18	>0,05

Таблица 4. Изменение уровня АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, калия, натрия, гемоглобина

Показатель	Комбинированная терапия			Монотерапия инсулином		
	до лечения	после лечения	P	до лечения	после лечения	P
АЛТ, МЕ/л	26,09±4,38	25,18±3,09	>0,05	27,38±2,84	26,45±2,30	>0,05
АСТ, МЕ/л	20,82±2,28	20,77±1,53	>0,05	24,57±2,42	23,89±2,02	>0,05
Мочевина, ммоль/л	5,99±0,46	5,86±0,31	>0,05	6,65±0,33	6,57±0,34	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	83,27±3,83	78,08±4,12	>0,05	88,31±8,02	88,18±7,65	>0,05
Калий, ммоль/л	4,52±0,11	4,58±0,15	>0,05	4,55±0,12	4,69±0,13	>0,05
Натрий, ммоль/л	139,52±0,79	140,30±0,73	>0,05	141,41±0,79	142,41±0,70	>0,05
Гемоглобин, г/л	145,5±5,34	148,88±3,75	<0,05	139,40±3,18	141,40±2,68	>0,05

верно на фоне лечения с 88, 25±2,99 до 88,92±2,85 кг (p<0,16). Нежелательных явлений выявлено не было. На фоне терапии количество гипогликемических состояний не изменилось.

Полученные в нашем исследовании данные убедительно показали, что комбинированная терапия инсулином пролонгированного действия и росиглитазоном способствовала коррекции показателей гликемического и липидного контроля.

Выводы

- 24-недельная комбинированная терапия росиглитазоном в сочетании с базальным инсулином позволила значительно улучшить периферическую чувствительность тканей к действию инсулина у больных СД 2 типа по сравнению с монотерапией инсулином.
- Показано благоприятное воздействие росиглитазона в сочетании с базальным инсулином на показатели липидного спектра: снижение уровня триглицеридов, общего холестерина.
- Усиление терапии росиглитазоном снизило потребность в инсулине на 10% по сравнению с исходной в группе комбинированной терапии.
- Применение росиглитазона в сочетании с различными режимами инсулинотерапии обладает хорошим профилем эффективности и безопасности.

* Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline. Мнение автора может не совпадать с мнением компании GlaxoSmithKline.

Литература

- Аметов А. С. Нарушения жизненного цикла и функции β-клеток поджелудочной железы: центральное звено патогенеза сахарного диабета 2 типа. Учебное пособие. М: 2002.

- Spiegelman BM. PPAR—gamma: adipogenic regulator and thiazolidinone receptor. *Diabetes*. 1998; 47:507—514.
- Young PW, Cawthorne MA, Cottam GP, et al. Repeat treatment of obese mice with BRL 49653, a new potent insulin sensitizer, enhances insulin action in white adipocytes. Association with increased insulin binding and cell—surface GLUT4 as measured by fotoaffinity labeling. *Diabetes*. 1995; 44:1087—1092.
- Miyazaki Y, Matsuda M, Mahankali A, et al. Mechanism of glucose—lowering effect by rosiglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2001; 50 (Supp 12): A 126.
- Oakes ND, Kennedy CJ, Jenkins AB, et al. a new antidiabetic agent BRL 49653, reduces lipid availability and improves insulin action and glucoregulation in the rat. *Diabetes*. 1994; 43: 1203—1210.
- Jones NP, Owen S, et al. Long — term efficacy of rosiglitazone as monotherapy or in combination with metformin. *Diabetologia* 2000; 43 (Supp 1): A192.
- Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J, Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. 2001 A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24(7):1226—1232.
8. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from the cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356:2457—71.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Авандия (США).
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and — cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man *Diabetologia* 1985; 28: 412—419.
- Nakamura T, Funahashi Yamashita S et al Thiazolidinedione derivative improves fat distribution and multiple risk factors in subjects with visceral fat accumulation — double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;54:181—90.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ

Т. Ю. Демидова, О. Р. Галиева,

Кафедра эндокринологии и диабетологии, с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

Резюме: мы наблюдали 20 женщин страдающих ожирением и субклиническим гипотиреозом. Проводили в динамике (исходно и через 6 мес. после нормализации уровня ТТГ на фоне заместительной терапии тироксином L-T4) исследования липидного спектра, показатели углеводного обмена, АД и инсулинорезистентности, степень выраженности и варианты распределения жировой ткани, пробу с физической нагрузкой. Обнаруженные позитивные сдвиги при вышеперечисленных исследованиях позволили нам высказаться в пользу проведения заместительной терапии L-T4 при СГ.

Ключевые слова: ожирение, субклинический гипотиреоз, женщины, метаболический синдром

Субклинический гипотиреоз (СГ или минимальная тиреоидная недостаточность) — клинический синдром, обусловленный стойким пограничным снижением уровня тиреоидных гормонов в организме, при котором определяется нормальный уровень тиреоидных гормонов в сочетании с умеренно повышенным уровнем ТТГ. Распространенность СГ составляет 10—20%. Женщины в 10 раз чаще страдают СГ, чем мужчины. В настоящее время нет единого мнения относительно следующих вопросов, касающихся СГ: нужен ли скрининг, нормы ТТГ, лечить ли СГ, клинические риски СГ. По данным 20-летнего Вигемского исследования, риск развития гипотиреоза у женщин при условии обнаружения у них повышенного уровня ТТГ составляет 2,6% в год, при изолированном повышении уровня антител к компонентам ткани щитовидной железы — 2,1% в год. Этот показатель увеличивается до 4,3% при сочетании двух факторов риска (повышение ТТГ и повышение уровня антител). Об увеличении риска развития явного гипотиреоза при повышении уровня антитиреоидных антител у больных с СГ сообщают многие авторы. Так, по данным Toft A. D., длительное наблюдение за больными с СГ показало, что в течение последующих 4—8 лет явный гипотиреоз развился у 20—50% из них. Сыч Ю. П. и др. показали, что основными факторами риска прогрессирования СГ до манифестного являются повышенный уровень тиреоидных антител и относительно высокий исходный уровень ТТГ (>8); возраст и пол пациентов существенно не влияют на вероятность манифестации явного гипотиреоза. С другой стороны J. J. Diez установил, что у 40% обследованных в течение 12—72 месяцев пациентов с СГ (ТТГ >5 mIU/l и нормальными показателями Т4св.) произошла самопроизвольная нормализация уровня ТТГ. Большинство авторов показанием к назначению

L-тироксина (L-T4) считают уровень ТТГ, равный 10 мЕд/л и выше и в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ между 5—10 мЕд/л. Также, при уровне ТТГ от 5 до 10 мЕд/л важным фактором является наличие антител к компонентам ткани щитовидной железы, увеличенный объем ЩЖ, клинические симптомы гипотиреоза и указания на нарушения липидного профиля, и курение. При наличии двух факторов риска (повышенный ТТГ и повышенные тиреоидные антитела) многие авторы рекомендуют назначать L-тироксин вне зависимости от степени повышения ТТГ сверх нормативных показателей. Целью лечения является нормализация уровня ТТГ.

СГ всё чаще связывают с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью. Во многих исследованиях было показано, что СГ в значительной мере способствует прогрессированию атеросклероза и относится к одному из наиболее значимых факторов риска развития дислипидемии. Учитывая распространенность с одной стороны СГ и противоречивые данные взаимосвязи СГ с заболеваемостью сердечно-сосудистой патологией, эта проблема безусловно очень актуальна. Кроме того, существует ряд противоречий в отношении эффективности заместительной терапии L-T4 в плане нормализации липидных нарушений при СГ. Тем не менее, ряд недавно опубликованных работ вновь выявил повышение уровня и его фракций при СГ и его нормализацию на фоне заместительной терапии L-тироксином.

В настоящее время недостаточно имеющихся данных для того, чтобы сделать окончательный вывод о связи минимальной тиреоидной недостаточности с развитием каких-либо симптомов и осложнений.

Материалы и методы

Мы наблюдали 20 женщин (средний возраст 47,50±2 лет) страдающих ожирением (ИМТ более 30 кг/м²) и СГ (ТТГ=9,66±0,86 мЕд/мл при нормальном уровне Т4св., Т3св. и повышенном уровне тиреоидных антител.). Критериями невключения являлись: недостаточность кровообращения 2Б-3 стадии, пациентки, имеющие признаки тяжелой стенокардии 3—4 ФК и перенесшие ранее инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения, наличие хронических заболеваний легких, сопровождающихся явлениями сердечно-легочной недостаточности, наличие почечной и печеночной недостаточности, наличие ранее диагностированного сахарного диабета (более 1 года).

Проводили в динамике (исходно и через 6 меся-

цев после нормализации уровня ТТГ на фоне заместительной терапии L-тироксином в дозе 50—75 мкг) следующие исследования:

- показатели липидного обмена (общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС ЛПВП-определяли фотометрическим методом по конечной точке с использованием полностью автоматического анализатора фирмы «Architect» (Германия) и реактивов фирмы «Abbott» (США); ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП определяли по формуле Фридвальда: ЛПОНП=ТГ/2,2; ЛПНП=ОХ-ЛПВП-ЛПОНП. Индекс атерогенности (ИА) подсчитывался по формуле, предложенной Климовым Н. А.: $ИА=(ОХ-ХС\ ЛПВП)/ХС\ ЛПВП$ (в норме ≤ 4).
- показатели углеводного обмена (глюкоза капиллярной крови натощак, стандартный пероральный глюкозотолерантный тест с 75 гр глюкозы с помощью глюкометра «Accu-chec Activ» фирмы «Roche» (Швейцария).
- иммунореактивный инсулин (ИРИ), определяли натощак в сыворотке венозной крови радиоиммунологическим методом с набором реактивов «Рио-ИНС-ПГ-125I» (Белоруссия). Для оценки степени резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment-НОМА) с определением индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), рассчитываемого по формуле: $\text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}$: 22,5. Нормальным считается показатель $\text{НОМА-IR} < 2,77$.
- степень выраженности и варианты распределения жировой ткани (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия- DEXA),
- измерение АД,
- проба с физической нагрузкой (тредмил-тест с использованием протокола M-BRUCSE с непрерывно нарастающей нагрузкой, с длительностью каждой ступени 3 минуты).

Учитывались общепринятые абсолютные и относительные противопоказания к проведению теста, критерии прекращения нагрузки, критерии выявления ишемии миокарда.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 6.0, StatSoft Inc. (США). Для сравнения данных использовали парный критерий Стьюдента. Критический уровень значимости (p) при проверке полученных статистических данных принимали меньше 0,05.

Результаты исследования и их обсуждения

Исходно, у обследуемых женщин, страдающих ожирением и СГ, были выявлены нарушения со стороны углеводного и липидного обменов, артериальная гипертензия. Так, у пациенток при проведении ПГТТ, согласно критериям ВОЗ, 1999 г., диагностировали:

- СД 2 типа при уровне глюкозы крови натощак $\geq 6,1$,

через 2 часа $\geq 11,1$ ммоль/л;

- Нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ): при уровне глюкозы крови натощак $< 6,1$, через 2 часа $\geq 7,8 < 11,1$ ммоль/л;
- Нарушенную гликемию натощак (НГН): при уровне глюкозы крови натощак $\geq 5,6 < 6,1$, через 2 часа $< 7,8$ ммоль/л.

Нарушения углеводного обмена (НУО) были выявлены у 12 пациенток (60%), при этом у 3 женщин (15%) — по типу НТГ, у 2 (10%) — по типу СД 2 типа, у 7 (35%) — по типу НГН. Развитие СД 2 типа совпадало с развитием нарушений со стороны тиреоидного обмена, сахароснижающая терапия не назначалась. Уровни ИРИ и НОМА-IR при этом в среднем по группе были в норме ($10,36 \pm 1,39$ мкЕд/мл и $2,55 \pm 0,39$ соответственно). Показатель инсулинорезистентности (НОМА-IR $> 2,77$) наблюдался у 30% (6 человек). У пациенток исходно отмечалось повышение уровней общего ХС ($6,33 \pm 0,33$ ммоль/л), ХС ЛПНП ($4,33 \pm 0,29$ ммоль/л) и ИА ($4,18 \pm 0,25$). Артериальная гипертензия (АГ) была диагностирована у 50% (I ст-у 40%, II ст-у 10%). Развитие АГ совпадало с развитием СГ, т. е. носило симптоматический характер. Дополнительной медикаментозной коррекции АГ кроме заместительной терапии L-T4 не проводилось. Средний уровень АД, измеряемый во время контрольных осмотров пациентов («офисное» АД) составил: САД- $135,00 \pm 3,15$ мм рт ст, ДАД- $85,79 \pm 2$ мм рт ст. Таким образом, у обследуемых пациенток согласно критериям IDF, 2005, метаболический синдром был выявлен у 65% (13 женщин).

Через 6 месяцев после нормализации уровня ТТГ ($1,69 \pm 0,28$ мЕд/мл) на фоне проведения заместительной терапии L-тироксином в средней дозе 50—75 мкг произошло статистически значимое снижение показателей углеводного обмена. Так, нарушения углеводного обмена были выявлены лишь у 25% (5 пациенток). При этом распределение по типам НУО стало следующим: НТГ-у 10% (2 чел), НГН-у 15% (3 чел). 2 пациентки с СД 2 типа после лечения при проведении ПГТТ перешли в группы НТГ и НГН. Динамика изменений НУО представлена на рис. 1. Уровень НОМА-IR в среднем по группе снизился на $0,34 \pm 0,19$, но эта динамика

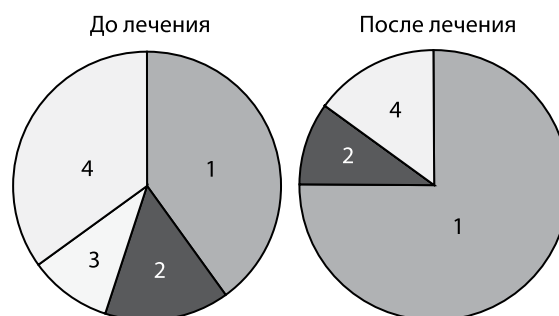


Рис. 1. Динамика нарушений углеводного обмена до и после лечения:
1 — нет НУО; 2 — НТГ; 3 — СД 2 типа, 4 — НГН

Таблица 1. Динамика основных параметров липидного обмена у больных ожирением и СГ на фоне заместительной терапии L-тиоксином

Показатели	Результаты		Норма	P
	до лечения	после		
ОХ (ммоль/л)	6,33±0,33	5,10±0,19	3,1—5,2	<0,05
ЛПВП (ммоль/л)	1,25±0,06	1,29±0,04	0,9—1,9	<0,05
ЛПНП (ммоль/л)	4,33±0,29	3,24±0,16	0,2—1,0	<0,05
ЛПОНП (ммоль/л)	0,77±0,05	0,58±0,04	1,5—3,5	<0,05
ТГ (ммоль/л)	1,7±0,11	1,27±0,08	0,5—2,0	<0,05
ИА по Климову	4,18±0,25	3±0,16	до 4,0	<0,05

Таблица 2. Динамика антропометрических показателей и композиционного состава тела у больных ожирением и СГ на фоне заместительной терапии L-T4

Показатель	До	После	P
Вес (кг)	87,30±1,88	85,86±2,08	<0,05
ИМТ	33,01±0,75	32,54±0,78	<0,05
ОТ	99,60±0,98	97,60±1,26	<0,05
ОТ/ОБ	0,86±0,01	0,84±0,01	<0,05
Масса общей жировой ткани (кг)	36,6±1,7	36,0±1,7	>0,05
Масса висцеральной жировой ткани (кг)	20,2±0,92	19,3±0,94	<0,05
% общей жировой ткани	42,93±1,54	42,2±1,55	>0,05
% висцеральной жировой ткани	23,8±0,87	22,6±0,81	<0,05

не достигла уровня достоверности ($p > 0,05$). НОМА-IR $> 2,77$ был выявлен у 20% (4 человек).

Со стороны липидного обмена также наблюдалась положительная динамика. Произошло статистически значимое ($p < 0,05$) снижение ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, ИА, что отражено в табл. 1.

На фоне лечения масса тела снизилась в среднем на $2,61 \pm 0,52$ ($p < 0,05$). Снижение массы тела сопровождалось уменьшением ОТ в среднем на $2,94 \pm 0,44$ ($p < 0,05$) и соотношения ОТ/ОБ на $0,02 \pm 0,01$. Улучшение антропометрических показателей сопровождалось изменением композиционного состава организма, то есть процентного содержания жировой и висцеральной жировой ткани по данным ДEXA. Данные по степени выраженности и количеству жировой ткани (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, данные ДEXA) представлены в табл. 2.

На фоне лечения отмечалось снижение уровня АД. Так, средние уровни САД и ДАД, измеряемые во время контрольных осмотров снизились на $10,83 \pm 2,78$ мм рт ст ($p < 0,05$) и на $9,44 \pm 2,1$ мм рт ст ($p < 0,05$) соответственно. Динамика по АД на фоне лечения представлена в табл. 3.

Таким образом, после достижения эутиреоидного состояния на фоне заместительной терапии L-T4 у обследуемых пациенток с ожирением и СГ произошло нивелирование некоторых симптомов метаболического синдрома, так диагноз МС после проведенного лечения мог быть установлен лишь у 30% (6 женщин), что отражено в рис. 2.

Также, для оценки необходимости заместительной терапии у обследуемых пациенток проводили пробу с дозированной физической нагрузкой (ФН) на тредмиле исходно и через 6 мес. после достижения

эутиреоза. Результаты тредмил-теста представлены в табл. 4.

На старте исследования толерантность к ФН была: низкая- у 40% (8 женщин), средняя- у 35% (7 человек), высокая- у 25% (5 пациенток). После достижения эутиреоза толерантность к ФН стала следующей: низкая- у 10% (2), средняя- у 15% (3), высокая- у 75% (15).

Выводы

- Субклинический гипотиреоз у больных ожирением является фактором риска развития метаболического синдрома.
- Обнаруженные в динамике на фоне достижения эу-

Таблица 3. Динамика показателей АД у больных ожирением и СГ на фоне заместительной терапии L-тиоксином

Показатель	Субклинический гипотиреоз (до, после лечения)
«Офисное» САД (мм рт. ст.)	135,00±3,15 123,68±1,91 ($p < 0,05$)
«Офисное» ДАД (мм рт. ст.)	85,79±2 76,32±1,37 ($p < 0,05$)

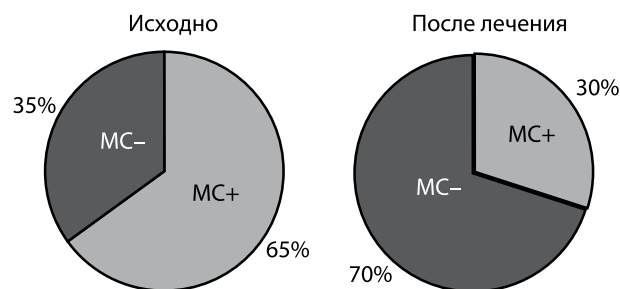


Рис. 2. Частота выявления МС исходно и после лечения

Таблица 4. Динамика тредмил-теста у больных ожирением и СГ на фоне заместительной терапии L-тироксина

Группа	Проба положительная		Проба отрицательная		Проба сомнительная	
	до	после	до	после	до	после
СГ	7(35%)	6(30%)	11(55%)	13(65%)	2(10%)	1(5%)

тиреоза позитивные сдвиги в липидном и углеводном обменах у обследованных женщин позволяют высказаться в пользу проведения заместительной терапии L-тироксина при СГ.

- Заместительная терапия L-тироксина у пациентов с ожирением и СГ способствует достоверному снижению веса, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, массы висцеральной жировой ткани и % висцеральной жировой ткани (по данным DEXA).
- Заместительная терапия L-тироксина у больных ожирением и СГ положительно сказывается на физической работоспособности пациентов.

Литература:

1. Vanderpump M. P., Tunbridge W. M. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 839—847.
2. Toft A. Thyroxine therapy. *The New England journal of medicine* 1994;331(3):174—180.
3. Сыч Ю. П. «Заместительная терапия L-тироксина у пациентов с субклиническим гипотиреозом и ишемической болезнью сердца». Автореферат на соискание уч. степени канд.мед.наук. М., 2005.
4. Diez J., Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4890—4897.
5. Hak A. E., Pols H., Visser T. J., et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132: 270—278.
6. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2005; 2467—2472.
7. Rodondi N., Aujesky D., Vittinghoff E., Cornuz J., et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *The American Journal of Medicine* 2006; 119: 541—551.
8. Efstathiadou Z., Bitsis S., Milionis H. J., et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol* 2001;145:705—710.
9. Danese M. D., Ladenson P. W., Meinert C. L., et al. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. // *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993—3001.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ТИОКТАЦИД БВ НА НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

И. В. Воробьева, М. Ю. Репкина,

Кафедра офтальмологии с курсом детской офтальмологии, офтальмоонкологии и орбитальной патологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Московская офтальмологическая клиническая больница

Резюме: целью настоящей работы явилось изучение эффективности препарата Тиоктацид БВ на характер изменений на глазном дне и биохимические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа с непролиферативной диабетической ретинопатией. Было обследовано 40 пациентов — 12 мужчин (30%) и 28 женщин (70%) в возрасте от 47 до 75 лет (средний возраст 60,6±1,6 лет) с диабетической непролиферативной ретинопатией. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа — 20 пациентов, получавших препарат тиоктацид БВ в дозе 600 мг в сутки; 2 группа (контрольная) — 20 пациентов, получавших традиционную консервативную терапию. Изучались показатели углеводного, липидного обмена в крови и метаболиты оксида азота (NO_2^- и NO_3^-) в слезной жидкости. В основной группе отмечалось повышение остроты зрения в 72,6% случаев, в то время как в контрольной было зарегистрировано только в 30,7%

случаев. Также в 1 группе наблюдалось улучшение офтальмоскопической картины, стабилизация гликозилированного гемоглобина и холестерина. Исследование показало, что препарат Тиоктацид БВ является эффективным в отношении предупреждения прогрессирования начальных форм диабетической ретинопатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, непролиферативная диабетическая ретинопатия, альфа-липовая кислота, метаболиты оксида азота, холестерин, триглицериды.

Введение. По данным ВОЗ в мире насчитывается более 150 млн. больных сахарным диабетом (СД), их количество прогрессивно растет во всем мире и по прогнозам экспертов к 2010 году достигнет 230 млн., также увеличивается и распространенность диабетических осложнений [4]. Диабетическая ретинопатия (ДР) является ранним сосудистым

осложнением и основной причиной слепоты и инвалидизации по зрению у больных сахарным диабетом, среди них велика доля работоспособного населения.

Патогенез ДР сложен и до конца не изучен, поэтому и лечение этого грозного осложнения является сложной задачей. При СД усиливаются процессы гликолиза и в условиях гипоксии под действием свободных радикалов усугубляется функциональное состояние сетчатки, нарушается ее метаболизм и гемодинамика. С целью восстановления и поддержания ретиального гомеостаза в консервативной терапии применяются метаболические препараты, витамины и антиоксиданты, к которым относится особая группа препаратов на основе тиоктовой кислоты. В России в настоящее время зарегистрировано 4 препарата α -липовой кислоты (АЛК): Тиогамма, Берлитион, Тиоктацид и Эспапалон [1].

АЛК — мощный липофильный антиоксидант, классифицируется как витаминоид, может существовать в двух формах — как липовая кислота и дигидролипоевая кислота, последняя и обеспечивает основные терапевтические эффекты, в частности, за счет действия в качестве ловушки основного свободного радикала, формирующего поздние осложнения СД, — супероксида [9,10,11]. Одновременно, липоат способствует регенерации окисленных антиоксидантных систем организма, в частности витамина Е, воздействуя на уровень глутатиона и убихинона. При СД обнаружено снижение уровня АЛК [5,14].

Многочисленные клинические исследования у больных СД показали, что АЛК уменьшает перекисное окисление липидов, увеличивает активность супероксиддисмутазы, улучшает микроциркуляцию, снижает содержание фактора агрегации тромбоцитов, увеличивает утилизацию глюкозы периферическими тканями, ингибирует развитие катаракты, предотвращает поражение гломерулярного аппарата почек, нормализует содержание эндогенного оксида азота и стресс-белков, оказывает антигипертензивный эффект [3,7,12].

АЛК в течение многих лет используется для лечения диабетической полинейропатии. В ряде нескольких крупномасштабных плацебо-контролируемых исследований (Aladin, Sydney, Nathan, Dekan) была доказана клиническая эффективность тиоктовой кислоты на невропатические симптомы [6,8,13,15]. Применение липовой кислоты внутривенно раньше приводило к осложнениям, в том числе тромбофлебитам и аллергическим реакциям. Имеются ограничения для внутривенного введения АЛК: возраст не старше 75 лет, наличие свежих геморрагий на глазном дне и нарушения сердечного ритма.

На сегодняшний день разработана новая форма тиоктовой кислоты — Тиоктацид БВ (Reg.№ 015545/01; VIATRIS ГмБХ и Ко, Germany), позволяющая преодолеть повышенную вариабельность абсорбции, обладающая предсказуемой фармакокинетикой, обеспечивая необходимую терапевтическую концентрацию действующего вещества в тканях, имеет высокую

биодоступность и при пероральном применении в суточной дозе 1800 мг показывает такой же эффект, как и препараты тиоктовой кислоты, вводимые внутривенно [2].

Цель исследования. Оценить эффективность препарата Тиоктацид БВ на ранних стадиях диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа путем изучения биохимических маркеров метаболических нарушений и состояния сетчатки.

Материалы и методы. Обследовано 40 пациентов (80 глаз) — 12 мужчин (30%) и 28 женщин (70%), в возрасте от 47 до 75 лет (средний возраст $60,6 \pm 1,6$ лет), средняя продолжительность СД составила $7,6 \pm 0,7$ лет; средняя продолжительность ДР составила $4,4 \pm 0,6$ лет. Следует отметить, что по степени компенсации и длительности СД достоверных различий в группах не было выявлено. В зависимости от получаемой терапии пациенты были разделены на 2 группы (на фоне основной терапии СД — инсулин, таблетированные сахароснижающие препараты):

1 группа — 20 пациентов (50%) с диабетической непролиферативной ретинопатией, получавших препарат Тиоктацид БВ 600 мг per os за 30 минут до еды утром от трех до шести месяцев.

2 группа (контрольная) — 20 пациентов (50%), получавших традиционную консервативную терапию (ангиопротекторы, витамины).

Всем больным проводилось полное офтальмологическое обследование с фоторегистрацией глазного дна и флуоресцентной ангиографией, биохимические исследования, включая уровень глюкозы, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), холестерина и триглицеридов сыворотки крови, определялся уровень метаболитов оксида азота (NO₂⁻ и NO₃⁻) в слезной жидкости с помощью разработанной модификации — колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса. Интенсивность окраски определяли на приборе «Labsystems Multiskan» МСС/340, измеряя оптическую плотность образцов в стандартном 96-луночном планшете (для иммуноферментного анализа) при длине волны 540 нм (принцип действия — вертикальная фотометрия). Забор слезной жидкости в объеме 100 мкл производили из нижнего конъюнктивального свода с помощью меланжера, помещали в микропробирки типа Eppendorf и замораживали при температуре -22°C .

Статистическая обработка полученных клинических и лабораторных данных проводилась на IBM PC с использованием пакета «Анализа данных» таблиц EXCEL 7.0, методами вариационной статистики с использованием t-критерия достоверности Стьюдента. В тех случаях, когда характер распределения неизвестен, использовали непараметрические методы: критерий Вилкоксона и Манна-Уитни. Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты исследования выражали как $M \pm SD$.

Результаты и обсуждение. В основной группе

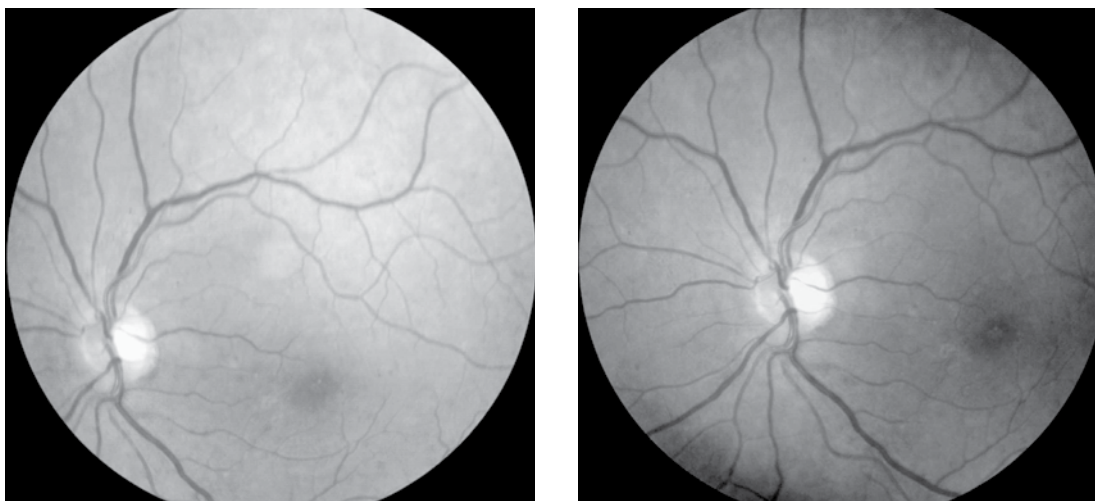


Рис. 1. Глазное дно левого глаза пациента с умеренно выраженной неproлиферативной ДР. *а* — до лечения Тиоктацидом БВ; *б* — через 3 мес. от начала лечения.

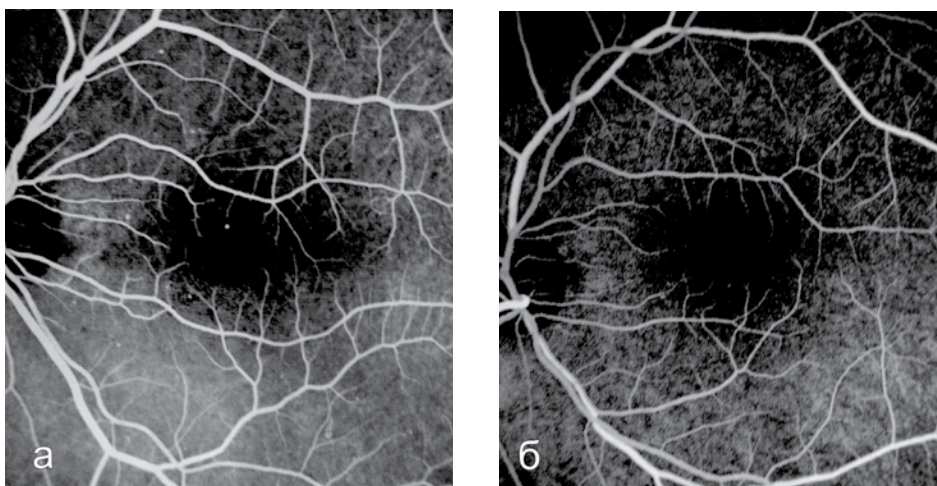


Рис. 2. Флюоресцентная ангиография левого глаза пациента с ДР I (микроаневризмы): *а* — до лечения Тиоктацидом БВ; *б* — через 3 мес. от начала лечения.

отмечалось повышение остроты зрения в 62,4% случаев, в то время как в контрольной группе — в 30,9% случаев. В 37,6% случаев острота зрения не увеличилась по сравнению с исходной, в то время как в контрольной группе — в 69,1%. Причем положительная динамика чаще наблюдалась у больных СД с начальными стадиями ДР.

По данным офтальмоскопии, фоторегистрации глазного дна и флюоресцентной ангиографии на фоне приема препарата Тиоктацид БВ в ряде случаев (38%) возможно частичное обратное развитие клинических проявлений диабетической ретинопатии (мелкие геморрагии, очаги твердых экссудатов) и стабилизация функционального состояния сетчатки, что также приводит к повышению остроты зрения на 1—2 строки (рис. 1). Подобная положительная динамика реже наблюдалась в группе, получавшей традиционную консервативную терапию (15% пациентов), в нескольких случаях было ухудшение состояния сетчатки в виде появления новых очагов экссудации и крово-

излияний.

В нашем исследовании проводилась сравнительная оценка показателей липидного и углеводного обмена сыворотки крови у пациентов с диабетической ретинопатией до лечения препаратом Тиоктацид БВ и после его приема через три месяца. На фоне терапии Тиоктацидом БВ отмечается снижение уровня холестерина до $5,0 \pm 0,89$ по сравнению с исходными данными — $5,9 \pm 0,79$ ($p < 0,05$), триглицеридов до $1,8 \pm 0,82$, исходно — $2,3 \pm 0,45$ ($p > 0,05$), стабилизация гликозилированного гемоглобина — $6,5 \pm 0,75$ по сравнению с исходными данными $7,8 \pm 0,48$ ($p < 0,05$). Можно сделать предположение, что Тиоктацид БВ способствует нормализации исходных нарушений углеводного и липидного обмена (табл. 1).

Положительное влияние препарата в лечении ДР подтверждается также динамикой показателей метаболитов оксида азота (NO_2^- и NO_3^-) в слезной жидкости. У больных с ДР уже на ранних стадиях выявляется резкое повышение метаболитов оксида азота

Таблица 1. Динамика показателей углеводного и липидного обменов до и после лечения

показатель	HbA 1c, %		триглицериды, ммоль/л		холестерин, ммоль/л	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1 группа Тиоктацид БВ	7,8±0,48	6,5±0,75*	2,3±0,45	1,8±0,82	5,9±0,79	5,0±0,89*
2 группа контроль	7,9±0,37	7,1±0,54	2,1±0,56	2,0±0,78	5,7±0,8	5,1±0,78

* $p < 0,05$ — достоверно относительно контрольной группы

(223±12,6 мкМ) по сравнению с группой добровольцев, не имеющих нарушений углеводного, липидного обменов и сопутствующей глазной патологии (70±6,9). На фоне приема препарата Тиоктацид БВ отмечается снижение содержания метаболитов оксида азота в слезной жидкости, но эти различия не были статистически достоверными.

Выводы

Применение Тиоктацида БВ способствует повышению зрительных функций, стабилизации показателей липидного, углеводного обменов и положительной динамики клинической картины на глазном дне: уменьшение количества и размеров ретиальных геморрагий, микроаневризм и ишемических зон. Таким образом, высокая эффективность и безопасность применения Тиоктацида БВ в дозе 600 мг в сутки перорально позволяет рекомендовать препарат как патогенетическое средство на ранних стадиях диабетической ретинопатии с целью замедления прогрессирования диабетической ретинопатии.

Литература

1. Азнабаев М. Т., Оренбуркина О. И. Применение препаратов «Берлитион» и «Мемоплант» в лечении диабетической ретинопатии. // Клиническая офтальмология. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 169—171.
2. Аметов А. С. Тиоктацид — новые возможности терапии новой таблетированной формой тиоктовой кислоты быстрого высвобождения. // Трудный пациент. — 2006. — Т. 4, № 7. — С. 2—3.
3. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейроретинопатии и возможность его коррекции препаратами альфа-липоевой кислоты. // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 3. — С. 22—33.
4. Дедов И. И. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. — М., 2001. — с.175.
5. Сивоус Г. И. Эффективность лечения диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков таблетированными формами альфа-липоевой кислоты и витаминами группы В. // Сахарный диабет. — 2002. — № 3. — С. 42—46.
6. Строков И. А., Строкова К. И., Солянова Т. В. Эффективность инфузионной и таблетированной форм альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической полинейропатии. // Фарматека. — 2006. — № 9 (124). — С. 1—5.
7. Трахтенберг Ю. А. Комплексная терапия диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом второго типа: Дис. ...канд.мед.наук. — М., 2006.
8. Ametov A. S., Barinov A., Dyck P. J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26(3). — P. 770—776.
9. Berkowitz B. A., Roberts R., Stemmler A. et al. Impaired apparent ion demand in experimental diabetic retinopathy: correction by lipoic acid. // Invest.Ophthalmol.Vis.Sci. — 2007. — Vol. 48(10). — P. 4753—4758.
10. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S. P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycemic control and albuminuria. // Free Radic.Biol.Med. — 1999. — Vol. 26(11—12). — P. 1495—1500.
11. Lin J., Bierhaus A., Bugert P. et al. Effect of R-(+)-alpha-lipoic acid on experimental diabetic retinopathy. // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49(5). — P. 1089—1096.
12. Packer L., Kraemer K., Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. // Nutrition. — 2001. — Vol. 17(10). — P. 888—895.
13. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha lipoic acid in diabetic neuropathy. // Free Radic.Res. — 1999. — Vol. 31(3). — P. 171—179.
14. Smith A. R., Shenvi S. V., Widlansky M. et al. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. // Curr.Med.Chem. — 2004. — Vol. 11(9). — P. 1135—1146.
15. Ziegler D., Ametov A., Dyck P. J. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29(11). — P. 2365—2370.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ИНСУЛИНОТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЕЖЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ЭНДОКРИНОЛОГА

А. С. Аметов, Е. В. Карпова,

Кафедра эндокринологии и диабетологии, с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

Сахарный диабет (СД) характеризуется развитием специфических микро- и макрососудистых осложнений. В настоящее время во всем мире накоплены доказательства того, что эффективный контроль СД 2 типа может свести до минимума или предотвратить развитие многих из связанных с ним осложнений.

Анализ 10-летнего исследования DCCT (Контроль за диабетом и его осложнениями) показал, что на каждый процент снижения гликированного гемоглобина риск развития микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии) снижался на 35%. Кроме того, результаты данного исследования четко продемонстрировали, что агрессивный контроль гликемии наряду с нормализацией показателей артериального давления значительно снижает риск развития ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний и периферической ангиопатии у больных СД 2 типа. Исходя из этого, основной целью лечения болезни является как можно более полная компенсация нарушений углеводного обмена.

По последним рекомендациям Американской Диабетической Ассоциации и Европейской Ассоциации по изучению диабета основой лечения СД 2 типа является диетотерапия в сочетании с физической активностью и применение метформина. При неэффективности этих мероприятий коррекцию гипергликемии обычно осуществляют комбинацией с другими группами пероральных гипогликемизирующих препаратов. Однако стоит отметить, что, несмотря на большой выбор на фармацевтическом рынке различных групп пероральных сахароснижающих препаратов, которые модулируют различные патофизиологические аспекты СД 2 типа, редко удается добиться и поддерживать длительное время целевые значения гликемии. Исследование, проводившееся в рамках UKPDS, подтвердило, что ранее присоединение инсулинотерапии к лечению пероральными сахароснижающими препаратами может безопасно поддерживать уровень HbA_{1c} близкий к 7% в первые 6 лет после установления диагноза. Таким образом, переход на инсулинотерапию при СД 2 типа с целью компенсации недостаточной функции β -клеток является логичным терапевтическим подходом для достижения оптимального контроля гликемии.

Решение инициировать инсулинотерапию у пациента с СД 2 типа не является простым. В этой связи можно вспомнить мнение экспертов Европейской группы по формированию политики в области СД 2 типа, что лечение инсулином должно начинаться

не слишком рано и не слишком поздно. Не слишком рано потому, что дефицит секреции инсулина может быть вторичным по отношению к инсулинорезистентности, а также в связи с повышением риска развития гипогликемий и увеличения массы тела, и, наконец, развития хронической периферической гиперинсулинемии. Не слишком поздно — для того, чтобы иметь возможность добиться оптимального гликемического контроля и предотвратить развитие поздних осложнений диабета. По мнению профессора Stefano Del Prato (2000), инсулинотерапия не должна рассматриваться только как финальная возможность для лечения больных СД 2 типа. Однако в ежедневной клинической практике данные рекомендации не всегда правильно применяются.

В связи с этим рассмотрим несколько клинических примеров.

Пациент С., 70 лет, болеет СД 2 типа в течение 12 лет. Из поздних осложнений диабета — полинейропатия, ретинопатия 1 ст. В начале заболевания получал различные пероральные сахароснижающие препараты. С 2006 года в связи с плохой компенсацией углеводного обмена переведен на терапию аналогами инсулина. На момент взятия под наблюдение пациент С. получал 26 Ед пролонгированного инсулина и по 8 Ед короткого инсулина перед основными приемами пищи. При обследовании выявлен абдоминальный тип ожирения, нарушение липидного обмена, уровень гликированного гемоглобина составил 9,61%. Пациент обучен в школе для больных диабетом, регулярно проводит самоконтроль и соблюдает рекомендованный ему план питания на 1800 ккал/сут. Для более детального изучения variability гликемии в течение суток и оценки терапии пациенту С. проведено непрерывное мониторирование глюкозы — Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). Данный метод позволяет идентифицировать периоды спонтанной постпрандиальной гипергликемии и скрытой гипогликемии. Результаты CGMS в течение 4-х дней на момент взятия под наблюдения показали, что минимальный уровень глюкозы крови составил 9,1 ммоль/л, а максимальный уровень — 16,3 ммоль/л. Около 74% всего времени пациент находился в состоянии гипергликемии, 26% — в состоянии нормогликемии, гипогликемий зафиксировано не было (табл. 1). Средний уровень глюкозы крови составил 9,1 ммоль/л. Все показатели углеводного обмена не соответствовали целевым значениям (рис. 1). Таким образом, стоит заметить,

что, несмотря на применение современных аналогов инсулина без должного врачебного контроля и необходимой титрации дозы препарата, достижение компенсации углеводного обмена не представляется возможным.

После полного обследования была проведена коррекция питания и рекомендовано расширение физической активности, пациент переведен на инсулинотерапию **Генсулин Н** 26 Ед в 22.00, **Генсулин Р** по 10 Ед перед основными приемами пищи. В дальнейшем каждые 3—4 дня производилась титрация дозы **Генсулин Н** до достижения целевого уровня гликемии натощак — 5,5 ммоль/л. Через 12 недель терапии доза **Генсулин Н** составила 40 Ед в сутки, **Генсулин Р** по 10 Ед перед основными приемами пищи. Важно отметить, после коррекции образа жизни зарегистрировано снижение массы тела на 3 кг и уменьшение окружности талии на 3,5 см, что, как известно, положительно влияет как на течение самого СД 2 типа, так и на развитие и/или прогрессирование связанных с ним осложнений. По лабораторным данным отмечено улучшение показателей углеводного обмена, уровень гликированного гемоглобина через 12 недель терапии составил 7,64%, а также отмечена положительная динамика со стороны липидного обмена (снижение уровня общего холестерина и триглицеридов).

Подтверждением улучшения течения СД также служили данные суточного мониторинга гликемии на фоне терапии препаратами **Генсулин**. Максимальное значение глюкозы крови на протяжении 4-х дней исследования составило 9,9 ммоль/л, минимальное — 2,8 ммоль/л. В состоянии гипергликемии пациент находился 11% времени, в состоянии нормогликемии 87%, а также следует отметить, что по данным CGMS зафиксирован единственный эпизод гипогликемии, продолжительность которого составляла всего лишь 2% времени исследования. Средний уровень глюкозы крови составил 5,8 ммоль/л (табл. 2, рис. 2).

Второй клинический случай иллюстрирует несвоевременное назначение инсулинотерапии. Пациентка М., 53 лет, страдает СД 2 типа в течение 4 лет. Из поздних осложнений диабета диагностирована дистальная полинейропатия, ретинопатия 2 ст. С момента установления диагноза назначена комбинированная сахароснижающая терапия пероральными препаратами. На момент взятия под наблюдение получала Глибенкламид 3,5 мг по 2 табл. 2 раза в день в комбинации с метформином 850 мг 2 раза в день. Инсулинотерапия ранее не проводилась. При обследовании уровень гликированного гемоглобина составил 8,7%, отмечено нарушение липидного обмена. Помимо этого, диагностирован абдоминальный тип ожирения. Для оценки вариабельности гликемии проведено суточное мониторирование глюкозы кро-

ви. Результаты данного исследования в течение 4-х дней подтвердили неудовлетворительный контроль диабета и показали высокую вариабельность гликемии в течение суток. По данным CGMS минимальный уровень глюкозы крови составил 6,8 ммоль/л, а максимальный уровень — 17,3 ммоль/л. В состоянии гипергликемии пациентка находилась 98% времени исследования, и только 2% времени в состоянии нормогликемии, гипогликемий зафиксировано не было. Средний уровень глюкозы крови составил 11,4 ммоль/л (табл.3). Все показатели углеводного обмена свидетельствуют о неудовлетворительном контроле диабета (рис. 3).

После всестороннего обследования, коррекции образа жизни (рекомендован план питания на 1400 ккал/сут и расширение режима физических нагрузок) и обучения в школе для больных диабетом пациентке назначена терапия смешанным инсулином с фиксированным соотношением инсулинов короткого и продленного действия **Генсулин М30** 6 Ед перед завтраком и 6 Ед перед ужином в комбинации с Метформин в прежней дозе. Стартовая доза **Генсулин М30** связана с назначением инсулина впервые в амбулаторных условиях с целью снижения риска развития гипогликемии. Каждые 3—4 дня производилась коррекция дозы **Генсулин М30** до достижения целевых значений сахара крови. Через 12 недель терапии доза **Генсулин М30** составила 28 Ед перед завтраком и 26 Ед перед ужином. Также после коррекции плана питания и режима физической активности отмечено снижение массы тела на 6 кг и уменьшение окружности талии на 4 см. По лабораторным данным зафиксировано улучшение показателей углеводного обмена, уровень гликированного гемоглобина составил 6,9%, что соответствует целевым значениям. Помимо этого, отмечена положительная динамика со стороны липидного обмена (снижение уровня триглицеридов).

Данные суточного мониторинга гликемии на фоне терапии препаратом **Генсулин М30** показали, что максимальное значение глюкозы крови на протяжении 5-ти дней составило 9,4 ммоль/л, минимальное — 4,1 ммоль/л. В состоянии гипергликемии пациентка находилась всего 8% времени, в состоянии нормогликемии 92%, по данным CGMS скрытые эпизоды гипогликемии зафиксированы не были. Средний уровень глюкозы крови в течение 4 суток составил 6,2 ммоль/л (табл. 4, рис. 6).

Итак, рациональное и своевременное использование препаратов инсулина, генно-инженерных или аналогов инсулина, позволяет достичь стойкую компенсацию углеводного обмена, и тем самым предотвратить или замедлить прогрессирование осложнений СД 2 типа, а также повысить качество жизни наших пациентов.

Таблица 1. Данные непрерывного мониторинга гликемии пациента С. исходно

Кол-во измерений сенсора	104	287	288	124	803
Среднее (ммоль/л)	10,2	10,1	8,2	8,3	9,1
Мин — Макс (ммоль/л)	8,8—12,9	4,9—16,3	5,2—11,8	6,7—10,3	4,9—16,3
Кол-во экскурсий	1	1	4	1	7
Кол-во высоких экскурсий	1	1	4	1	7
Кол-во низких экскурсий	0	0	0	0	0
Продолж. гипергликемии	08:40 (100%)	20:00 (84%)	14:20 (60%)	06:35 (64%)	49:35 (74%)
Продолж. нормогликемии	00:00 (0%)	03:55 (16%)	09:40 (40%)	03:45 (36%)	17:20 (26%)
Продолж. гипогликемии	00:00 (0%)	00:00 (0%)	00:00 (0%)	00:00 (0%)	00:00 (0%)
Круговая диаграмма Белый — гипергликемия Серый — нормогликемия Черный — гипогликемия					

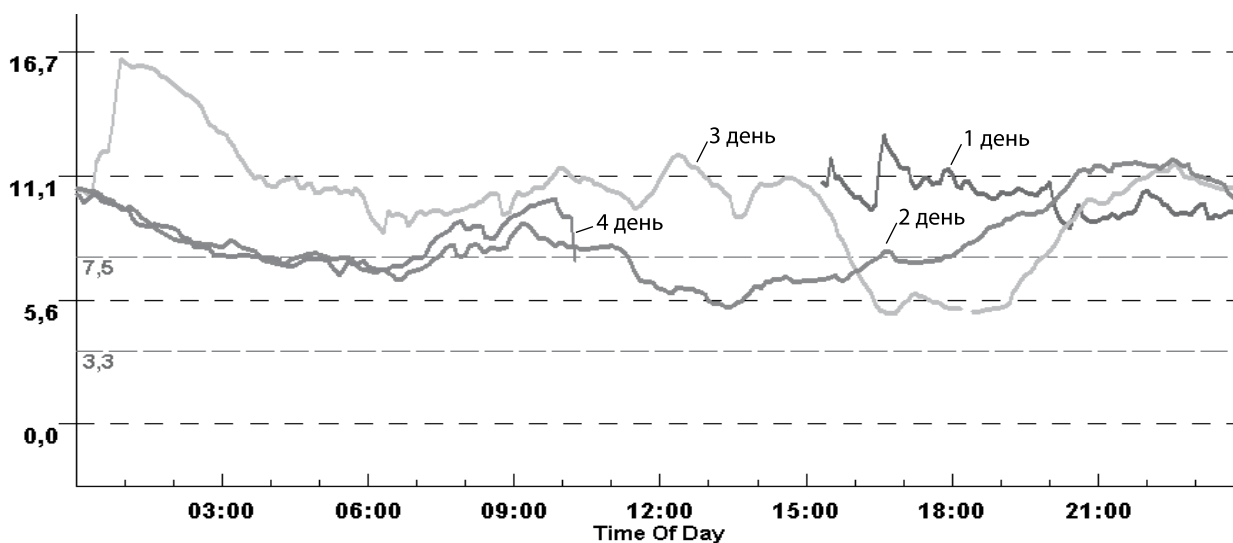


Рис. 1. Данные непрерывного мониторинга гликемии пациента С. исходно

Таблица 2. Данные непрерывного мониторинга гликемии пациента С. через 12 недель терапии Генсулин Н, Генсулин Р

Кол-во измерений сенсора	144	288	288	125	845
Среднее (ммоль/л)	5,4	6,3	5,5	5,6	5,8
Мин — Макс (ммоль/л)	4,1—6,8	4,5—9,9	2,8—8,4	3,2—8,6	2,8—9,9
Кол-во экскурсий	0	1	3	3	7
Кол-во высоких экскурсий	0	1	2	2	5
Кол-во низких экскурсий	0	0	1	1	2
Продолж. гипергликемии	00:00 (0%)	04:20 (18%)	01:50 (8%)	01:25 (14%)	07:35 (11%)
Продолж. нормогликемии	12:00 (100%)	19:40 (82%)	20:40 (86%)	08:55 (85%)	61:15 (87%)
Продолж. гипогликемии	00:00 (0%)	00:00 (0%)	01:30 (6%)	00:05 (1%)	01:35 (2 %)
Круговая диаграмма Белый — гипергликемия Серый — нормогликемия Черный — гипогликемия					

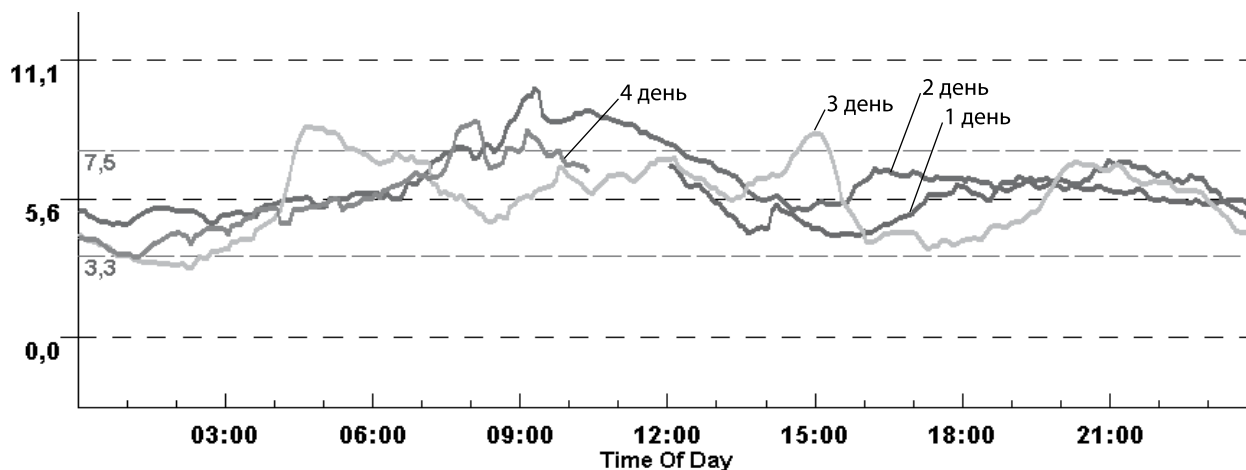
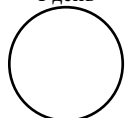

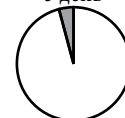
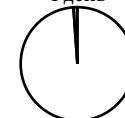
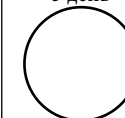
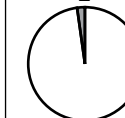


Рис. 2. Данные непрерывного мониторинга гликемии пациента С. через 12 недель терапии Генсулин Н, Генсулин Р

Таблица 3. Данные непрерывного мониторинга гликемии пациентки М. исходно

Кол-во измерений сенсора	38	288	288	288	124	1026
Среднее (ммоль/л)	13,3	11,3	12,1	10,6	10,9	11,4
Мин — Макс (ммоль/л)	10,8—15,8	6,8—15,5	7,0—17,3	6,9—15,3	8,8—13,7	6,8—17,3
Кол-во экскурсий	1	0	1	0	0	2
Кол-во высоких экскурсий	1	0	1	0	0	2
Кол-во низких экскурсий	0	0	0	0	0	0
Продолж. гип ергликемии	03:10 (100%)	23:15 (97%)	23:05 (96%)	23:40 (99%)	10:20 (100%)	83:30 (98%)
Продолж. нормогликемии	00:00 (0%)	00:45 (3%)	00:55 (4%)	00:20 (1%)	00:00 (0%)	02:00 (2%)
Продолж. гипогликемии	00:00 (0%)	00:00 (0%)	00:00 (0%)	00:00 (0%)	00:00 (0%)	00:00 (0%)
Круговая диаграмма Белый — гипергликемия Серый — нормогликемия Черный — гипогликемия	1 день 	2 день 	3 день 	4 день 	5 день 	Σ 

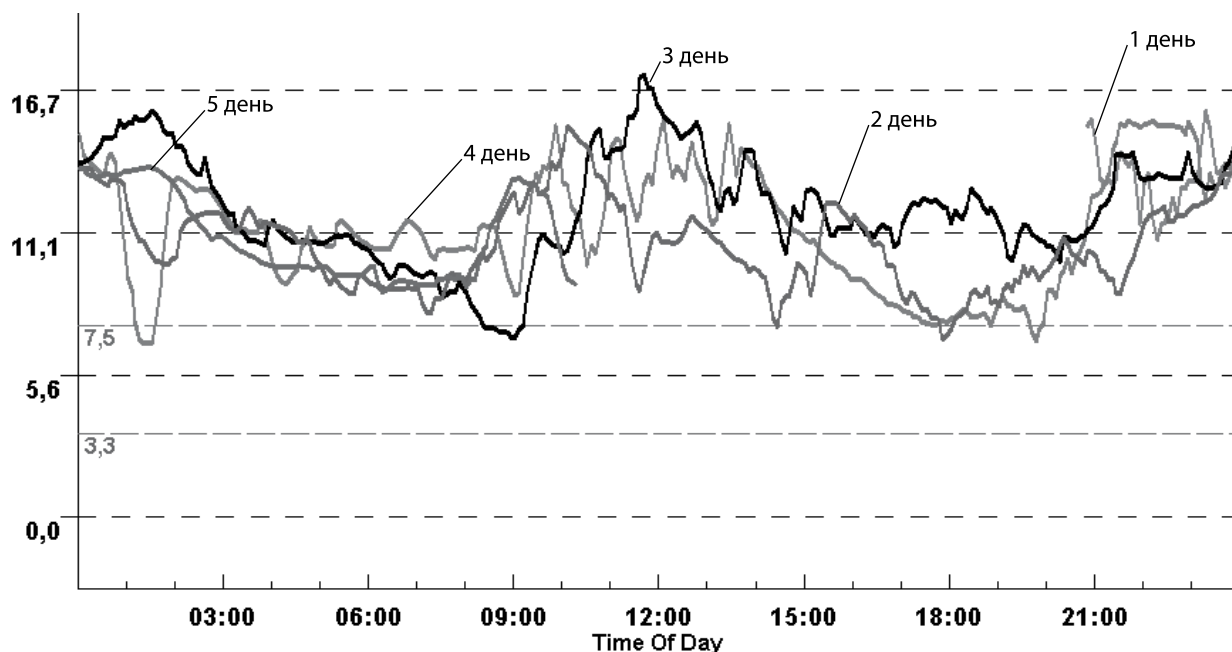
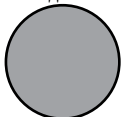
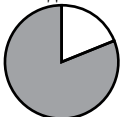

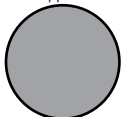
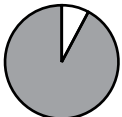


Рис. 3. Данные непрерывного мониторинга гликемии пациентки М. исходно

Таблица 4. Данные непрерывного мониторинрования гликемии пациентки М. через 12 недель терапии Генсулин М30 в комбинации с Метформин

Кол-во измерений сенсора	109	288	288	141	826
Среднее (ммоль/л)	6,2	6,6	6,2	5,3	6,2
Мин — Макс (ммоль/л)	4,9—7,2	4,8—9,4	5,0—8,7	4,1—6,7	4,1—9,4
Кол-во экскурсий	0	3	1	0	4
Кол-во высоких экскурсий	0	3	1	0	4
Кол-во низких экскурсий	0	0	0	0	0
Продолж. гипергликемии	00:00 (0%)	04:30 (19%)	01:15 (5%)	00:00 (0%)	05:45 (8%)
Продолж. нормогликемии	9:05 (100%)	19:30 (81%)	22:45 (95%)	11:45 (100%)	63:05 (92%)
Продолж. гипогликемии	00:00 (0%)	00:00 (0%)	00:00 (0%)	00:00 (0%)	00:00 (0%)
Круговая диаграмма Белый — гипергликемия Серый — нормогликемия Черный — гипогликемия	1 день 	2 день 	3 день 	4 день 	Σ 

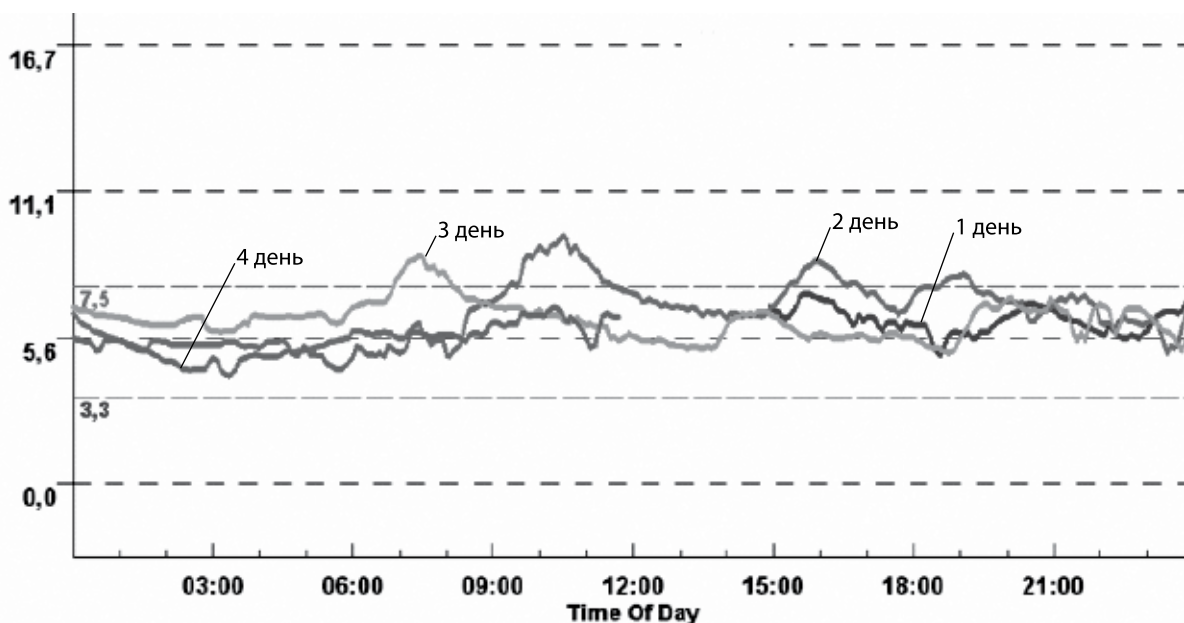


Рис. 4. Данные суточного мониторинрования гликемии пациентки М. через 12 недель терапии Генсулин М30 в комбинации с Метформин

ТАКТИКА ВЫБОРА РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ КОЛЛОИДНОГО ПРОЛИФЕРИРУЮЩЕГО ЗОБА У ПАЦИЕНТОВ С ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗОМ, В УСЛОВИЯХ ЛЕГКОГО И УМЕРЕННО ВЫРАЖЕННОГО ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА

Э. В. Минаков, Г. М. Панюшкина**, Т. Н. Петрова**

* — Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко;

** Областная клиническая больница № 1, г. Воронеж

Актуальность. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья населения являются приоритетными направлениями развития отечественной системы здравоохранения. Эти подходы представляют возможность осуществления контроля за состоянием здоровья как всего населения в целом, так и отдельных, наиболее уязвимых его групп, и управлять факторами, влияющими на его формирование.

Природно-обусловленный дефицит йода в биосфере формирует одну из главных экологических проблем в России. Йоддефицитные состояния можно отнести к числу наиболее частых неинфекционных заболеваний человека.

Для России медико-социальное значение йоддефицитных заболеваний обусловлено тем, что практически вся территория эндемична по зобу. В 60-х годах прошлого столетия к йоддефицитным регионам была отнесена и Воронежская область. По данным проведенных исследований, распространенность эндемического зоба у лиц проживающих на территории г. Воронежа и Воронежской области, составила от 6 до 12, а медиана концентрации йода в моче колеблется от 25 до 80 мкг/л. Согласно международной классификации ситуацию с йоддефицитом в Воронеже и Воронежской области можно расценить как легкую с тенденцией к трансформации в среднюю степень тяжести.

Вопросы терапевтической тактики при коллоидном пролиферирующем зобе до сих пор являются спорными и широко обсуждаются в литературе. В настоящее время в лечении диффузного «йоддефицитного» зоба широко используются препараты йода, тиреоидных гормонов или комбинации этих препаратов. При выборе конкретной схемы лечения учитываются многие факторы: степень увеличения щитовидной железы, нарушение её функционального состояния, наличие аллергии к препаратам, а также стоимость самого препарата. В то же время каждый из предлагаемых методов лечения имеет преимущества и недостатки, а предлагаемая комбинация лекарственных препаратов не всегда позволяет получить желаемые результаты и, кроме того, нередко дает побочные эффекты. Более того, в организме нередко имеет место ряд факторов, которые негативно влияют на проводимую терапию. В литературе практически нет данных о внешних (нетиреоидных) причинах снижения доставки йода к тканям щитовидной железы.

Механизмы дисфункции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при нетиреоидной соматической патологии изучены лишь частично. Определенный интерес представляет собой сочетание патологии щитовидной железы с хеликобактериозом (НР). Установлено, что колонизация НР происходит на эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка. Выработка бактериями ферментов муциназы, липазы, фосфолипазы А; позволяет разрушать слизь, что в свою очередь может привести к повреждению эпителия вырабатываемой в желудке кислотой и развитию активного воспалительного процесса. Выделение аммиака при расщеплении мочевины в процессе жизнедеятельности бактерий приводит к ингибированию АТФазы эпителиальных клеток и нарушению их энергетического баланса. Выработка каталазы, супероксиддисмутазы препятствует эффективной функции фагоцитоза, а синтез гемолизина, цитотоксина способствует язвообразованию. Отмечено, что рецидивирующее течение и хронизация процесса при НР-инфицировании определяются многообразием факторов патогенности, часть из которых обладает иммунодепрессивным воздействием. Перекрестный иммунный ответ, направленный против клеток желудка и двенадцатиперстной кишки, определенным образом «хронизирует» хеликобактериозный процесс. Процесс усугубляется за счет развития каскада воспалительных реакций в результате иммунного ответа со стороны защитно-адаптационных возможностей организма. Нарушение функциональной активности слизистой оболочки ЖКТ нарушает поступление экзогенного йода в системный кровоток, бактерии — подавляют или блокируют ферментные системы, которые обеспечивают транспорт йода в щитовидную железу.

На фоне ухудшения экологической обстановки и вовлечение в процесс слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, развитие аутоиммунных и сосудистых реакций, и, как результат нарушение динамического равновесия регуляторных факторов воспаления приводит к необходимости усовершенствования традиционных схем терапии с учетом гетерогенного характера патологии.

Целью настоящего исследования является выбор рациональной тактики ведения больных с коллоидным пролиферирующим зобом, на фоне сочетанной соматической патологии (наличие хеликобактериоза)

в условиях легкого и умеренно выраженного йодного дефицита.

Материалы и методы. В основу исследования положены результаты обследования 82 пациентов с коллоидным пролиферирующим зобом в возрасте от 18 до 63 лет (средний возраст $34 \pm 3,9$ года). Выборка сформирована из жителей г. Воронежа и Воронежской области, обратившихся для обследования и лечения в отделение эндокринологии ГУЗ ВОКБ № 1 в период с 2005 по 2008 гг. Диагноз устанавливали согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), подготовленной Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), Женева, 1992.

При включении в исследование, которое проводилось в стационаре с последующим продолжением лечения в амбулаторных условиях, каждый пациент давал информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Все нежелательные явления регистрировались в индивидуальной регистрационной карте больного.

Сроки исследования — до лечения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения.

Критериями включения в исследование являлось: увеличение ЩЖ I — II степени; изолированное повышение уровня ТТГ при нормальном уровне св. Т4; наличие данных о повторных определениях ТТГ и св. Т4; отсутствие приема препаратов тиреоидных гормонов; наличие хеликобактериоза в анамнезе.

Критериями исключения больных из исследования было: наличие системного аутоиммунного процесса, сопутствующей патологии ЩЖ; вакцинация в течение 6 мес., предшествующая исследованию; прием иммуномодулирующих препаратов; осложнённое течение язвы желудка и ДПК (продолжающееся кровотечение, перфорация); прием нестероидных противовоспалительных препаратов (за месяц до исследования); лечение антибиотиками и висмутсодержащими препаратами в настоящее время и в течение предшествующих четырех недель (то же самое касается ингибиторов протонной помпы, блокаторов H₂-рецепторов и антацидов); наличие тяжелых сопутствующих заболеваний; предшествующие хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте; сомнения в том, что больной сможет продолжить лечение после выписки из стационара в амбулаторных условиях.

Согласно дизайну исследования, всем пациентам проведено комплексное клиничко-лабораторное исследование и морфо-функциональное состояние щитовидной железы. Для оценки макроструктуры щитовидной железы использовалась пальпация с учетом классификации ВОЗ и ультразвуковой метод. Ультразвуковое исследование проводили на сканере «Сономед-400» (Россия) датчиком с частотой 7,5—10 МГц. Общий объем ЩЖ соответствовал сумме объемов правой и левой долей. Величина перешейка не учитывалась. Объем каждой доли подсчитывали путем перемножения ширины (Ш), дли-

ны (Д) и толщины (Т) с коэффициентом поправки на эллипсоидность 0,479.

$$\text{Объем} = [(Ш \times Д \times Т \times \pi) + (Ш \times Л \times Д \times Т \times \pi)] \times 0,479$$

По международным нормативам, за диффузный зоб принимали увеличение щитовидной железы у женщин не менее 18 см³ и у мужчин не менее 25 см³ (без очаговой патологии). По данным УЗИ в понятие «очаговая патология» включены фокальные изменения структуры ЩЖ (диаметр образования не более 1 см) и узловая патология (диаметр образования более 1 см).

Определение гормонов тиреоидной группы (ТТГ (референтный интервал — 0,4—4,05 мЕд/л), свободные фракции тироксина и трийодтиронина — св.Т4 (референтный интервал — 9,14—23,8 пмоль/л), св.Т3 (референтный интервал — 2,22—5,35 пмоль/л) и содержания антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО (референтный интервал 0—12 мМЕ/л)) в сыворотке крови проводили на иммунохимическом анализаторе AxSYM (Abbott Diagnostic Division, USA).

Тонкоигольную аспирационную биопсию отдельных участков ЩЖ осуществляли сотрудники отделения общей хирургии № 3, ВОКБ № 1.

Верификация цитологического и гистологического диагнозов проводилась на базе цитологической лаборатории ВОКБ № 1 с соблюдением техники подготовки и анализа исследуемого материала.

Всем пациентам до начала исследования проводили эзофагогастроуденоскопию с биопсией тела и антрального отдела желудка для диагностики НР. В ряде случаев для диагностики НР-инфекции использовали неинвазивный метод — дыхательный тест. В качестве рабочего материала при этом исследуется выдыхаемый воздух.

Статистический анализ проводился с использованием программы пакетов STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001). Сравнение групп по количественным параметрам проводилось с использованием критерия Крускала — Уолиса (H) для множественных сравнений и критерия Манна — Уитни (T) для сравнения двух групп. Сравнение двух групп по качественным признакам проводилось с использованием χ^2 . Полученные данные в таблицах и тексте представлены как относительные величины (%), а также как $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, а m — стандартная ошибка средней. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Медикаментозное воздействие. После завершения первичного обследования и получения согласия больного, в качестве базовой терапии, согласно стандартам лечения коллоидного пролиферирующего зоба, все пациенты получали — минерально-витаминный комплекс «Витрум», содержащий в своем составе 150 мкг калия йодида. Эффективность терапии контролировали при помощи УЗИ и основных показателей тиреостата (ТТГ и Т4). Уровень ТТГ целесообразно поддерживать в интервале 0,23—3,4 мЕд/л.

Наличие НР-инфекции у пациентов определяет необходимость ее эрадикации. Под эрадикацией

подразумевают полное уничтожение вегетативных и кокковидных форм НР в гастродуоденальной слизистой оболочке. Антихеликобактерная терапия соответствовала общепринятым стандартам лечения данной категории больных. Современный этап антихеликобактерной терапии предусматривает 1—2-недельный многокомпонентный курс, состоящий из препаратов с антикислотной и с антибактериальной активностью. В настоящее время особого внимания заслуживают трех- и четырехкомпонентные схемы эрадикационной терапии. При выборе конкретной схемы учитывали известные преимущества и недостатки каждой из схем, наличие аллергии к препаратам. После окончания 7-дневного курса эрадикационной терапии лечение продолжалось одним антисекреторным препаратом, входящим в комбинацию в однократной суточной дозе в течение 7 недель при активном воспалительном процессе в слизистой желудка и в течение 5 недель — при умеренно и слабо-выраженном воспалении.

Были оценены:

- эзофагогастродуоденоскопия — локализация и выраженность эрозивно-язвенных и воспалительных изменений в слизистой оболочке (СО) пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки;
- биопсия СО желудка и результаты гистологического исследования и быстрого уреазного теста;
- побочные эффекты терапии и переносимость лекарственных средств.

Средняя продолжительность лечения составила 6—12 недель. В случае неполной эрадикации НР-инфекции проводили повторный курс антихеликобактерной терапии.

Результаты

В зависимости от варианта лечения все больные были разделены на 2 группы: пациентам 1 — группы дополнительно к базисной терапии йодом калия добавили комбинацию 3 — х антибактериальных препаратов с целью иррадикации НР-инфекции, пациенты 2 — группы получали монотерапию препаратом йодида калия.

Контрольную группу составили 32 пациента с коллоидным пролиферирующим зобом в стадии субклинического гипотиреоза не имеющих анамнестических и клинических данных о наличии НР-инфекции. Все пациенты этой группы получали стандартное лечение препаратом калия йодида.

При сравнительной оценке исследуемых групп по большинству признаков нами не было выявлено достоверных различий в исходных характеристиках пациентов, что позволяет сделать вывод об однородности обеих групп.

Среди обследованных больных с коллоидным пролиферирующим зобом преобладали женщины (65,9%). Средняя продолжительность заболевания — 3—5 месяцев. Средний возраст больных составил 18 до 60 лет (в среднем $42,1 \pm 4,1$ лет) в первой группе и от 18 до 63 лет (в среднем $44,5 \pm 3,7$ лет) во 2-й группе.

Распределение больных в основной и контрольной группе по полу и возрасту представлено в табл. 1, 2

Таблица 1. Распределение больных по полу

Группы обследованных	Пол	
	Мужской	Женский
1-я группа n = 26	7 (26,9%)	19 (73,1%)
2-я группа n = 24	9 (37,5%)	15(62,5%)
Контрольная группа n = 32	12 (37,5%)	20(62,5%)
Всего n = 82	28 (34,1%)	54 (65,9%)

Таблица 2. Распределение больных по возрасту

Группы обследованных	Возраст больных (лет)				
	18—30	31—40	41—50	51—60	61 и более
Основная n = 50	5 (10)	18 (36)	16 (32)	7 (14)	4 (8)
Контрольная n = 32	4 (12,5)	16 (50)	8 (25)	2 (6,4%)	2 (6,4)

Несмотря на то, что представленное исследование не является эпидемиологическим, в таблице отчетливо видно, что основную часть пациентов составили лица в возрасте от 30 до 50 лет. Соотношение мужчин и женщин в общей выборке пациентов составило 1:2 — 1:3.

При оценке обобщенных показателей, пациенты в данных группах не отличались между собой по объему щитовидной железы и тиреоидному статусу до лечения. У всех пациентов было отмечено изолированное повышение уровня ТТГ при нормальном уровне свободного тироксина (Т4). Исходные данные пациентов включенных в исследование, приведены в табл. 3.

Таблица 3. Лабораторная характеристика показателей исходного состояния тиреоидного статуса исследуемых групп

Параметры	Группа № 1 (n=26)	Группа № 2 (n=24)	Контрольная группа (n=32)
ТТГ в крови, мкМЕ/мл	$7,26 \pm 0,004$	$7,13 \pm 0,002$	$7,22 \pm 0,006$
Св. Т4 нмоль/л	$14,46 \pm 1,83$	$13,88 \pm 1,97$	$14,22 \pm 1,88$
Св. Т3 нмоль/л	$2,20 \pm 1,50$	$2,13 \pm 1,33$	$2,24 \pm 1,17$
Анти-ТПО Мед/л	$4,35 \pm 1,35$	$4,68 \pm 1,15$	$4,28 \pm 1,05$

Сравнение двух групп по исходному уровню ТТГ $p > 0,05$

Первоначально объем щитовидной железы у всех пациентов превышал значения верхней границы диапазона нормы. Сравнительный анализ исходных параметров ультразвукового метода исследования, пациентов двух групп представлена в табл. 4.

Верификацию цитологического диагноза коллоидного зоба определяли по соотношению выявляемых на цитограмме компонентов. Если преобладал коллоид, диагностировали коллоидный зоб, если тиреоциты — пролиферирующий коллоидный зоб.

При эндоскопическом исследовании прицельно

Таблица 4. Результаты ультразвукового метода исследования пациентов двух групп

Параметры	1 группа (n=26)	2 группа (n=24)	Контроль (n=32)
Объем (мл), Ме	22,91	22,78	21,67
Снижение эхогенности, n (%)	24 (92,3)	23 (95,8)	29 (90,6)
Неоднородность структуры, n (%)	5 (19,2)	8 (33,3)	6 (19,3)

p > 0,05

брались биопсии из антрума (5 см проксимальнее пилоруса), из тела желудка (приблизительно посередине большой кривизны), а также из края воспаленного участка. Наряду с проведением быстрого уреазного теста на НР биоптаты использовались для гистологического заключения (фиксируются в нейтральном буферном формалине и заливались парафином). Препараты окрашивались гематоксилин-эозином модифицированным по методу Романовского-Гимза для оценки наличия НР. Хронический гастрит диагностировался гистологически по наличию воспалительных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки. Активность воспалительного процесса слизистой оболочки подразделялась в зависимости от плотности нейтрофильных гранулоцитов в собственной пластинке и в межэпителиальных пространствах на 4 степени: отсутствие, слабая, средняя, тяжелая.

Согласно результатам быстрого уреазного теста и гистологического исследования биоптатов (окраска по методу Романовского-Гимза) у всех больных до лечения обнаруживали НР, при этом в теле желудка определялись все степени обсемененности, а в пилорическом отделе преобладала выраженная обсемененность. После курса антихеликобактерной терапии НР обнаруживался уреазным тестом у 4 больных в пилорическом отделе желудка (14); при гистологическом исследовании НР был обнаружен у 4 пациентов (14) после лечения (в пилорическом отделе — у 3, в теле желудка — у 2).

Прием препаратов больными переносился хорошо. Среди побочных реакций обнаруживали горечь во рту, обострение аллергического дерматита у 3 больных (12 ± 6%), кратковременные боли в животе у 2 пациентов (8 ± 6%), послабление стула и метеоризм у 2 больных (8 ± 6%). Возникновение побочных реакций не потребовало отмены лечения.

Сопоставление эффективности лечения коллоидного пролиферирующего зоба у пациентов с хеликобактериозом йодидом калия и комбинацией с одной из схем антихеликобактерной терапии с йодом, а также влияние такой терапии на морфофункциональное состояние щитовидной железы позволило установить значительные различия между сравниваемыми группами.

При повторном обследовании через 3 месяца, ни в одной группе на фоне различных вариантов лечения не было дальнейшего увеличения зоба. Однако

Таблица 5. Результаты эрадикационной антихеликобактерной терапии у пациентов 1 группы

Методы и показатели	До лечения (% абс)	После лечения (% абс)
Быстрый уреазный тест в пилорическом отделе		
слабая реакция (более 3 часов)	23,08 (6)	7,7 (2)
умеренная (от 1 до 3 часов)	19,23 (5)	7,7 (2)
выраженная, менее 1 часа	57,69 (15)	0
Гистологическое исследование (степень обсеменения НР)		
тело желудка		
слабое обсеменение	42,3 (11)	3,8* (1)
умеренное	30,8 (8)	3,8* (1)
выраженное	26,9 (7)*	0
пилорический отдел		
слабое обсеменение	23,08 (6)	7,7 (2)
умеренное	34,6 (9)	0
выраженное	42,3 (11)	3,8* (1)*

Примечание: * — достоверные различия.

у пациентов первой группы средний объем щитовидной железы достоверно уменьшился на 20,5% с 22,91 ± 7,05 мл до 18,24 ± 5,28 мл (p < 0,001). Тогда как у 89% пациентов 2 группы объем щитовидной железы оставался без существенной динамики (прирост или уменьшение менее 1 мл), а у 11% больных УЗИ показало ухудшение ее эхоструктуры. При этом у большинства больных на фоне общего снижения эхоплотности появились гиперэхогенные включения точечного характера и очаги еще более пониженной эхоплотности.

Уровень ТТГ у пациентов, получающих комплексную терапию, снизился с 7,06 до 4,86 мкМЕ/мл (p < 0,01), но по-прежнему несколько превышал норму. У большинства больных 2 группы этот показатель существенно не менялся и только у 3 пациентов он достоверно увеличился.

Титр антител — ТПО на фоне лечения у пациентов обеих групп оставался без динамики и не превышал нормальных значений.

Интересные результаты были получены при сравнении основных показателей тиреостата через 6 месяцев от начала терапии. У 22 (86%) пациентов 1 группы и у 29 (91%) контрольной группы объем щитовидной железы соответствовал физиологической норме, а у 4 (14) пациентов 1 группы и у 3 (9) пациентов контрольной группы объем щитовидной железы уменьшился на 2/3. При этом средний уровень ТТГ уже не превышал нормальных значений. У пациентов второй группы, объем щитовидной железы имел незначительную динамику к снижению и был статистически достоверно большим по сравнению с группой контроля. Уровень ТТГ у данной категории больных за время наблюдения существенно не менялся. И только у 5 (21%) пациентов этой группы было отмечено увеличение уровня ТТГ с переходом субклинического гипотиреоза в манифестный, что потребовало коррекции проводимой терапии с назначением тиреоидных гормонов.

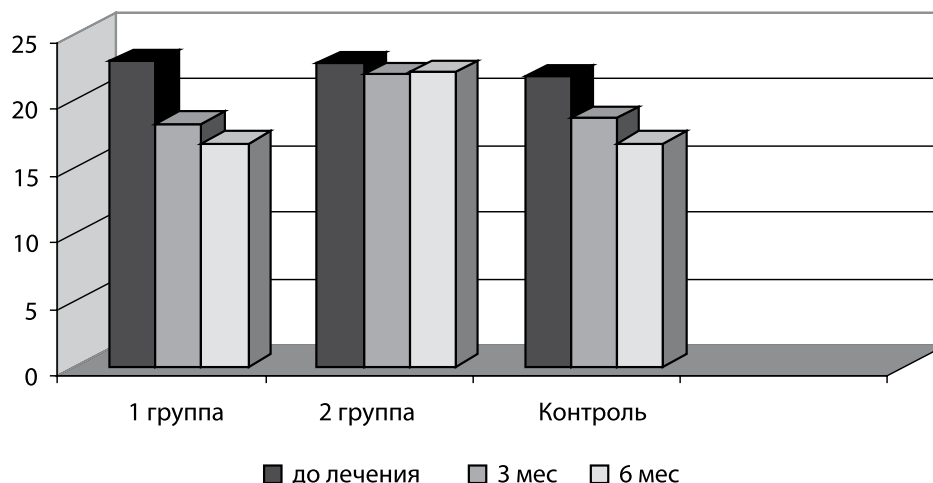


Рис. 1. Динамика объема щитовидной железы на фоне лечения по данным ультразвукового метода исследования

Выводы. Таким образом, предположение о том, что наличие хеликобактериоза снижает эффективность лечения больных коллоидным пролиферирующим зобом на фоне йодного дефицита, подтверждено настоящим исследованием. Полученные нами данные свидетельствуют, что комплексная этиопатогенетическая терапия, включающая препараты йода с проведением курса эрадикационной антихеликобактерной терапии, более эффективна, чем монотерапия йодидом калия. Описанная методика в совокупности обеспечила достижение эутиреоидного состояния и нормализацию структуры и объема щитовидной железы в достаточно короткие сроки, что определяет возможность предупреждения прогрессирования заболевания, развития гипотиреоза и ряда других осложнений. Совокупность полученных результатов позволяет рекомендовать данные схемы для внедрения и использования в клинической практике.

Литература

1. Абрамова Н. А., Фадеев В. В., Герасимов Г. А., Мельниченко Г. А./ Зобогенные вещества и факторы// Клиническая тиреодология. 2006.Т.2. № 1 С.21—32
2. Аруин Л. И. Роль *Helicobacter pylori* в формировании морфологического субстрата язвенной болезни. Материалы VIII тематической сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*, 18 мая 1999, Уфа. С.7—11.
3. Герасимов Г. А., Петунина Н. А. Йод и аутоиммунные заболевания щитовидной железы. «Проблемы эндокринологии». -1993, № 3.-С.52—54.
4. Герасимов Г. А., Фадеев В. В., Свириденко Н. Ю., Мельниченко Г. А., Дедов И. И. /Йоддефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы.- М.: Адамант, 2002.- 168 с.
5. Герасимов Г. А. Йодирование соли — эффективный путь ликвидации йододефицитных заболеваний в России.// Проблемы эндокринологии. 2002. № 6. С.7—10

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ СД 2 ТИПА И ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ДИАБЕТОМ МВ

А. С. Аметов, О. Л. Соловьева

Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО «РМАПО Росздрава»

Сахарный диабет является наиболее распространенной эндокринной патологией и за последние годы приобрел характер пандемии. ВОЗ объявила сахарный диабет неинфекционной эпидемией XXI века, число больных по прогнозам экспертов к 2025 году превысит 300 млн. человек. Тенденция роста заболеваемости СД 2 наблюдается и в России, к 2025 году ожидается увеличения количества больных до 12 млн. Сахарный диабет связан с высокой частотой развития сердечно-сосудистых заболеваний и микрососудистых осложнений даже при наличии интенсивного контроля уровня

гликемии, что приводит к высокому уровню инвалидизации и смертности в данной группе больных. Результаты исследования OASIS доказали, что риск смерти вследствие любых сердечно-сосудистых причин абсолютно одинаков у больных с СД без предшествующего анамнеза ИБС и у больных без СД, имеющих в анамнезе указания на сердечно-сосудистые заболевания (1). Предполагается, что эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль во многих патофизиологических процессах, приводящих к развитию микро- и макрососудистых осложнений при СД2 (2).

В конце прошлого столетия стало очевидно, что эндотелий это не инертная, состоящая из одного слоя клеток, внутренняя выстилка сосудов, а орган с паракриной и аутокринной функцией, регулирующий тонус и структуру сосуда. Эндотелий называют самой большой «эндокринной железой» в организме человека, если выделить все эндотелиальные клетки, то их протяженность составит около 7 километров. Эндотелиальные клетки выстилают внутренний просвет всех сосудов и являются границей раздела между кровью и гладкомышечными клетками. Эндотелий обеспечивает «первую линию» физиологической защиты от развития атеросклероза. Помимо барьерной функции эндотелиальные клетки способствуют обеспечению целого ряда функций в тесной взаимосвязи с гладкомышечными клетками (ГМК) (3).

Эндотелий участвует в регуляции тонуса сосудов, регуляции свертываемости крови, поддерживает проницаемость стенки сосуда и играет важную роль в ремоделировании сосудов и сохранении адгезивных свойств стенки сосуда.

Эндотелий продуцирует сосудосуживающие и сосудорасширяющие вещества. Сосудорасширяющие вещества, синтезируемые в эндотелии: оксид азота (NO), простаглицлин PGI₂, брадикинин, эндотелий-продуцируемый гиперполяризующий фактор (EDHF). Сосудосуживающие вещества — эндотелин-1, простагландин H₂, супероксид анион, местная продукция ангиотензина II, тромбоксан A₂. В норме существует физиологический баланс между сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами, но этот тонкий баланс нарушается при сахарном диабете, что вносит свой вклад в прогрессирование сосудистого и органного поражения (4).

Многие из критических функций эндотелия опосредуются синтезом в нем оксида азота (NO). В 1980 году Furchgott R. и Zawadzki J. Показали, что для релаксации изолированных артерий в ответ на ацетилхолин необходимо присутствие эндотелиальных клеток (5). Эта релаксация, названная эндотелий-зависимой, была обусловлена, по мнению авторов, высвобождением расслабляющего фактора, который стали называть EDRF (endothelium — derived relaxi factor). В 1986 году EDRF был идентифицирован как оксид азота. Известно, что NO образуется из аминокислоты L-аргинина с помощью NADPH-зависимого фермента — NO-синтазы (NOS). Описано три изоформы NOS: eNOS (эндотелиальная), iNOS (индуцированная), pNOS (нейрональная). eNOS локализуется на поверхности мембраны клетки близко к кавеолин-1 белку, который ингибирует ферментную активность eNOS (6). Основная роль в регуляции сердечно-сосудистой системы в норме принадлежит эндотелиальной eNOS. Оксид азота является основным фактором, определяющим сосудистый тонус, может регулировать и распределять кровотоки в различных сосудистых бассейнах, изменяя диаметр как крупных, так и мелких артерий и артериол (7). Оксид азота оказывает свое действие за счет стимуляции гуанилатциклазы в глад-

комышечных клетках, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цГМФ. цГМФ снижает внутриклеточную концентрацию Ca²⁺ и, тем самым, происходит вазодилатация (8). Высвобождение NO тормозит сокращение гладкомышечной клетки, что доказано в экспериментах с удалением эндотелия или с блокированием NO-синтазы, при этом артерии сужаются в большей степени, чем артерии с сохраненным эндотелием в ответ на субмаксимальные стимулы (9).

Течение крови является постоянно действующим стимулом синтеза NO (10), что обуславливает определенную степень дилатации артерий. Подавление чувствительности к току крови привело бы к вазоконстрикции и к увеличению АД. Силы внутреннего трения, действующие в потоке крови, через неподвижный пристеночный слой плазмы передаются на эндотелий и подвергают его сдвиговой деформации (11). Интенсивность этой деформации воспринимают механосенсоры мембран эндотелиоцитов, роль которых выполняют чувствительные к растяжению калиевые ионные каналы. Их активация приводит к гиперполяризации мембраны, в результате увеличивается концентрация ионов кальция в цитоплазме. Кальций стимулирует синтез NO, вызывающего расслабление гладких мышц сосудов и вазодилатацию. Pohl U. в своем исследовании показал, что деэндотелизированные артерии утрачивают способность реагировать изменениями своего диаметра на изменение кровотока. Существует множество эндогенных веществ, которые стимулируют высвобождение оксида азота. Это активные вещества (гистамин, брадикинин, субстанция P), циркулирующие в крови гормоны (вазопрессин, катехоламины), серотонин, вещества образующееся в процессе коагуляции крови (тромбин). Мембрана эндотелиальных клеток содержит большое количество рецепторов, которые реагируют на эндогенные субстанции. Эти рецепторы связаны с синтезом NO посредством Gi-белков. Тромбин и тромбоцитарные продукты играют важную роль в высвобождении оксида азота. Большинство кровеносных сосудов показывают эндотелий-зависимую реакцию на тромбин и вещества, продуцируемые в процессе агрегации тромбоцитов. Локальная агрегация тромбоцитов с высвобождением активных веществ, ведет за собой локальное высвобождение NO (12). Мощным стимулятором высвобождения NO является брадикинин (13, 14). Эндотелиальный рецептор для брадикинина относится к подгруппе V₂-кининовых рецепторов.

Оксид азота не только поддерживает сосудистый тонус, но и участвует в регуляции физиологических процессов в сердечно-сосудистой системе, которые вовлечены в развитие атеросклеротического поражения сосудов. Миграция и пролиферация гладкомышечных клеток сосудов через внутреннюю эластическую мембрану к интима сосуда вовлечены в процесс формирования и прогрессирования атеросклеротического процесса. На культуре гладкомышечных кле-

ток было показано, что NO оказывает ингибирующий эффект на миграцию гладкомышечных клеток (15). NO ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов за счет цГМФ зависимого механизма (16). Оксид азота участвует в подавлении синтеза молекул адгезии и является антагонистом эндотелина-1 (17). Важным фактором в развитии поздних сосудистых осложнений при СД является нарушение проницаемости эндотелия для липопротеинов и других атерогенных молекул. Было показано, что оксид азота является эндогенным модулятором барьерной функции эндотелия (18). NO имеет низкую молекулярную массу, быстро распадается, имея очень короткий период полужизни, что делает его идеальным средством для адаптации сосудов к изменению кровотока.

Другим важным вазодилататором, который продуцируется эндотелием, является простаглицлин. Простаглицлин синтезируется из арахидоновой кислоты за счет ферментов циклооксигеназы и простаглицлинсинтазы. Также как и NO, простаглицлин — мощное сосудорасширяющее вещество с коротким периодом полужизни (19). Простаглицлин играет ключевую роль в регуляции тромбообразования на поверхности эндотелия. Еще одним вазодилататором является эндотелин — продуцируемый гиперполяризующий фактор (EDHF). EDHF-метаболит арахидоновой кислоты и образуется при участии цитохрома P 450. EDHF действует на гладкомышечные клетки через повышение калиевой проводимости (20). Ряд авторов утверждает, что при снижении секреции NO именно этот фактор обеспечивает регуляцию сосудистого тонуса (21). Гипоксия и ишемия стимулируют продукцию NO и простаглицлина, что приводит к вазодилатации.

Эндотелин секретируется эндотелием и является мощным вазоконстриктором, состоит из 21 аминокислоты. Существует три изоформы эндотелина, но только эндотелин-1 (ET-1) секретируется человеческим эндотелием. (22,23). В результате действия эндотелина — преобразующего фермента (ECE), big-эндотелин превращается в эндотелин-1. Помимо всем известного свойства эндотелина, как вазоконстриктора, он может обладать и временным сосудорасширяющим эффектом. Известно, что эндотелин, воздействуя на рецепторы ET_A (эндотелиальные рецепторы типа A) в гладкомышечных клетках, приводит к вазоконстрикции, а воздействие на рецепторы ET_B (эндотелиальные рецепторы типа B) на эндотелиальных клетках — к вазодилатации, в частности за счет стимуляции продукции оксида азота и PGI₂ (24). Эндотелин участвует в расслаблении сосудистой стенки, также за счет действия на кальций зависимые K⁺ каналы, которые активируются малыми дозами эндотелина, а инактивируются высоким содержанием эндотелина. Нарушение баланса между активностью этих рецепторов может способствовать развитию сосудистых заболеваний (25).

Уровень эндотелина-1 повышен у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и у пациентов

с СД 2 типа без сосудистых осложнений в сравнении с нормогликемическими пациентами (26). Эндотелин-1 может принимать участие в образовании супероксида в сосудистой сети в ассоциации с эндотелиальной дисфункцией (27).

Другой вазоконстриктор — ангиотензин-II продуцируется локально в тканях эндотелиальными клетками и участвует в вазоконстрикции, росте, пролиферации и дифференцировке ГМК (28).

В результате своего специфического местоположения эндотелиальные клетки участвуют в иммунологических и воспалительных реакциях. Процесс клеточной адгезии, клеточной активации и миграции включает в себя взаимодействие между экспрессией молекул адгезии эндотелиальными клетками, активацией лейкоцитов и местной продукцией цитокинов. Под воздействием цитокинов или тромбина эндотелиальная клетка участвует в продукции специфических молекул адгезии, например: ELAM-1 лейкоцитарная молекула адгезии, внутриклеточная молекула адгезии ICAM-1, молекула адгезии сосудистых клеток VCAM-1. Эти молекулы называются молекулами адгезии в результате их способности к притягиванию и прикреплению клеток, которые участвуют в воспалении. Экспрессия ICAM-1, представителя семейства иммуноглобулинов, увеличивается за счет действия IL-1, TNF- α . ICAM-1 способствует адгезии лимфоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов. Молекула адгезии сосудистых клеток VCAM-1 — другой иммуноглобулин, продуцируемый эндотелиальными клетками, связывает лимфоциты и моноциты. В норме эндотелий препятствует прикреплению лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов к стенке сосуда (29).

Эндотелий играет ведущую роль в регуляции внутрисосудистого свертывания крови в результате четырех механизмов (участие в поддержании баланса прокоагулянтного пути, ингибирование прокоагулянтных белков, регуляция фибринолиза и образование тромборегулирующих соединений).

Эндотелий участвует в ранней фазе образования тромба. Несколько групп молекул могут быть определены как тромборегуляторы. Во-первых, эйкозаноиды, в частности простаглицлин, которые выступают в роли тромбоцитарных антиагрегантов, и тромбосан A₂, который действует как проагрегант. Баланс между этими двумя группами простаноидов, помогает поддерживать тромбоцитарную реактивность на поверхности эндотелиальных клеток. Вторая группа, это эндотелин-зависимые вазодилататоры, которые помогают предотвратить тромбоцитарную адгезию и активацию. И третья, последняя группа тромборегуляторов, это поверхностно-эндотелиальная эктонуклеотидаза, которая метаболизует АДФ для предотвращения адгезии тромбоцитов.

Образование и появление на поверхности эндотелиальных клеток тромбомодулина приводит к препятствованию тромбообразования. Тромбомодулин соединяется с тромбином, в результате этого происходят конфигурационные изменения и ингибируется

превращение фибриногена в фибрин, а активизированный за счет тромбина протеин С, приводит к инактивации фактора Va и VIIa свертывания крови, тем самым прекращая образование фибрина.

Более того эндотелий участвует в активации фибринолиза для обеспечения тока крови. Эндотелиальными клетками секретируется тканевый активатор плазминогена t-PA, под действием которого плазминоген превращается в плазмин и происходит расщепление фибрина до мономеров. С другой стороны эндотелием секретируется ингибитор тканевого активатора плазминогена PAI-1, который является антифибринолитическим агентом. Важно, что здоровый эндотелий поддерживает баланс протроботической и профибринолитической активности (30).

В норме биоактивные вещества синтезируются эндотелием в пропорциях, обеспечивающих поддержание оптимального тонуса сосудов и ауторегуляции кровотока, реологических свойств крови, межклеточных взаимодействий. Однако в условиях взаимодействия множества патологических факторов, возникающих при сахарном диабете (гипергликемия, инсулинорезистентность, оксидативный стресс), баланс факторов нарушается, что приводит к развитию ангиопатий и прогрессированию атеросклероза (31).

Механизмы повреждения эндотелиальной функции при СД 2 типа

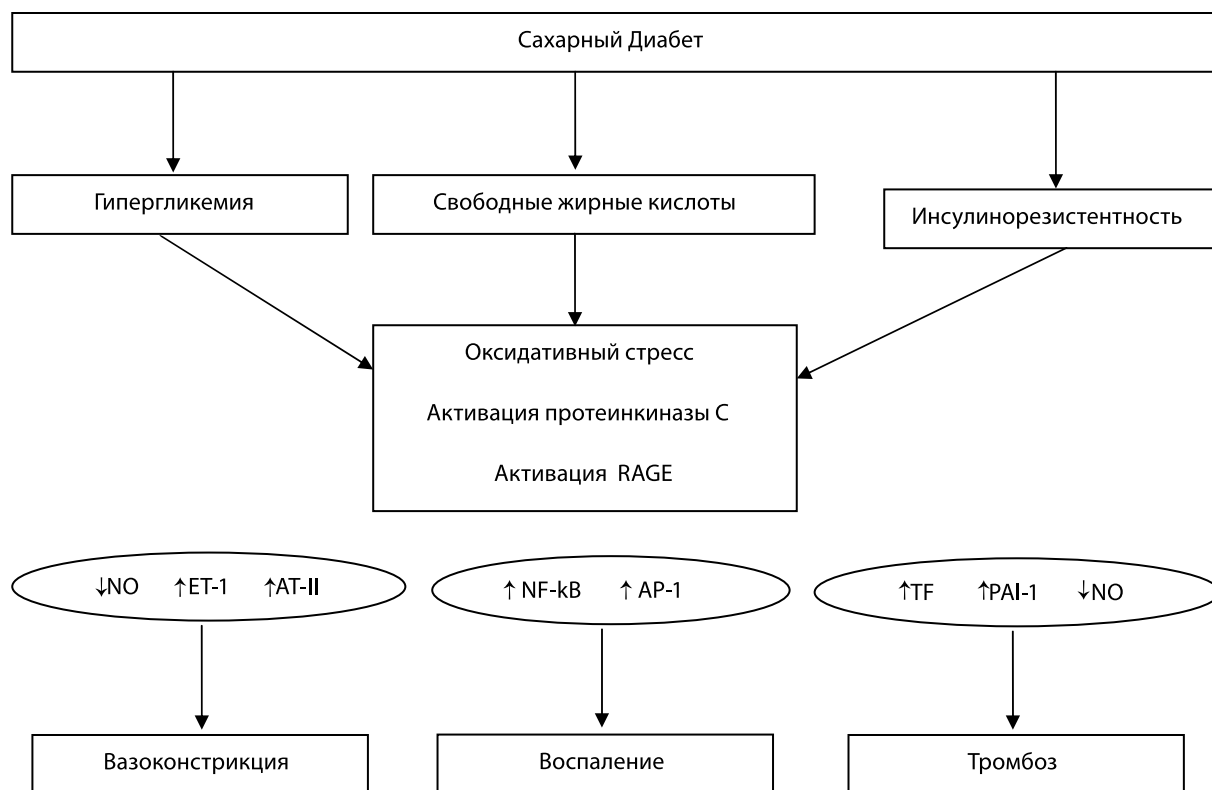
Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете. Снижение основных модулирующих функций эндотелия является ведущей причин в раз-

витие данной патологии. Поскольку микро- и макроваскулярные заболевания являются основными причинами заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2 типа, то изучение причин повреждения функции эндотелия и нахождение новых подходов к коррекции этих нарушений является важной задачей в современной диабетологии.

Метаболические отклонения, связанные с сахарным диабетом — такие как гипергликемия, увеличение свободных жирных кислот, инсулинорезистентность, оксидативный стресс вызывают молекулярные изменения, которые приводят к сосудистой дисфункции и как следствие к развитию и прогрессированию атеросклероза.

Ведущим проявлением эндотелиальной дисфункции является нарушение эндотелий — зависимой вазорелаксации сосудов и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки сосуда (32). Изменения эндотелий-зависимой вазорелаксации могут происходить в результате множества причин: снижения продукции одного из вазодилаторов (EDRF), усиления инактивации вазодилаторов, ослабления диффузии EDRF к нижележащим гладкомышечным клеткам, повышения образования вазоконстрикторов EDCF (33).

Поскольку оксид азота является одним из основных веществ, регулирующих функцию эндотелия за счет контроля активности и последовательности «запуска» всех остальных биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием, то его называют базовым фактором антиатерогенеза (34). Недостаточная продукция эндотелием NO приводит



не только к снижению релаксации сосудов и их спазму (вследствие смещения баланса в сторону секреции вазоконстрикторов), но и к повышению пролиферации гладкомышечных клеток, повышению проницаемости сосудов, повышению тромбообразования и экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток. Все эти процессы приводят как к повреждению микрососудов сетчатки, почек и других органов, так и к ускоренному формированию атероклеротических нестабильных бляшек в магистральных сосудах (35). У людей с СД страдает вазодилатация в ответ на фармакологические препараты (ацетилхолин) и пробу с локальной гиперемией при этом, эти проявления не связаны с изменениями на ангиограмме и независимы от других кардиоваскулярных факторов риска (36). Эндотелий-зависимая вазодилатация изменена у пациентов как с гипергликемией натощак, нарушением толерантности к глюкозе, так и у пациентов СД типа 2 без осложнений.

Эндотелиальная дисфункция при СД 2 типа характеризуется также повышенным образованием вазоконстрикторов (37, 38) Уровень эндотелина-1 повышен у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и у пациентов с СД 2 типа без сосудистых осложнений в сравнении с нормогликемическими пациентами (39).

Эндотелиальная дисфункция связана с развитием микроангиопатии при СД 2 типа. Stehouwer et al. исследовали 94 пациента с СД 2 типа и выяснили, что микроальбуминурия связана с фактором Виллебранда (маркером эндотелиальной дисфункции). Микроальбуминурией считается экскреция 30—300 мг альбумина за сутки. Повышенная экскреция альбумина с мочой является независимым фактором риска развития кардиоваскулярных заболеваний и является предиктором кардиоваскулярной смертности у пациентов с СД 2 типа. Поскольку микроальбуминурия связана с эндотелиальной дисфункцией и увеличенным оксидативным стрессом, не секрет, что диабетический атеросклероз идет параллельно с диабетическим гломерулосклерозом и является мощным фактором риска коронарной болезни сердца и инсульта у пациентов с СД. Существует перекрестная взаимосвязь между увеличенной экскрецией альбумина с мочой и наличием субклинического атеросклероза (40). До конца не ясно, когда происходит увеличение экскреции альбумина с мочой до, во время или после развития морфологических изменений в атеросклеротическом процессе, и является ли это предиктором развития атеросклероза или атеросклеротической прогрессии. Множественные маркеры эндотелиальной дисфункции выявляются у пациентов с СД с нормальными мочевыми выделениями, что предполагает наличие васкулопатии намного раньше появления микроальбуминурии (41). Увеличение экскреции альбумина с мочой у пациентов с сахарным диабетом с- и без кардиоваскулярных осложнений, ассоциировано с увеличением риска развития новых кардиоваскулярных событий только у пациен-

тов с высоким уровнем фактора Виллебранда (ФВ) (42). Фактор Виллебранда является общепризнанным маркером эндотелиальной дисфункции, который был впервые использован в этом качестве В. Boneu и соавт. в 1975 году. ФВ синтезируется эндотелиальными клетками и циркулирует в плазме крови в концентрации 10 мг/мл. ФВ выполняет в организме несколько функций. Во-первых он является белком носителем для прокоагулянта фактора VIII, во-вторых он выполняет посредническую функцию в сосудисто-тромбоцитарном взаимодействии на этапах адгезии и агрегации тромбоцитов. В этих реакциях ФВ выполняет роль своеобразного моста между субэндотелиальными структурами поврежденной сосудистой стенки и тромбоцитами. В исследовании увеличенный уровень фактора Виллебранда был найден только у пациентов с микроальбуминурией (43), тогда как молекулы адгезии (ICAM и VSAM) были уже увеличены, и вазореактивность была повреждена у пациентов без микроальбуминурии в сравнении со здоровыми добровольцами. Таким образом, эндотелиальная дисфункция, как ранний феномен, может объяснить связь альбуминурии и внепочечных осложнений, особенно развитие атеросклероза.

Эндотелиальная функция более повреждена у пациентов СД 2, чем СД 1 типа, даже если контроль уровня гликемии не различается между ними, таким образом, существуют другие факторы помимо гипергликемии, которые вовлечены в этот процесс, такие как — инсулинорезистентность, оксидативный стресс, дислипидемия.

Роль гипергликемии

Гипергликемия одна из главных причин развития эндотелиальной дисфункции у пациентов и ключевая детерминанта в развитии осложнений.

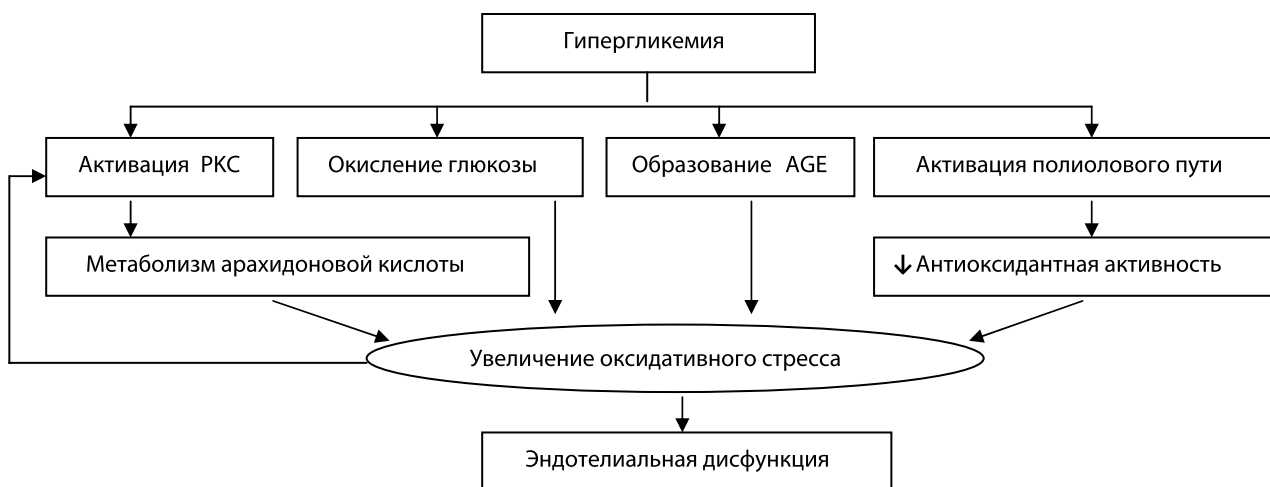
Множество исследований показали, что острая и хроническая гипергликемия повреждают эндотелиальную функцию. Гипергликемия натощак снижает образование оксида азота в артериолах скелетных мышц крыс (44). Эти данные подтвердились и у человека (45). Гипергликемия также снижает синтез простаглицина PGI₂, и увеличивает образование вазоконстрикторов таких как — эндотелин-1. NO предохраняет сосудистую стенку от развития атеросклероза тем, что является промежуточным молекулярным сигналом, который препятствует внедрению лейкоцитов и тромбоцитов в сосудистую стенку и ингибирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, в условиях дефицита NO данная функция страдает. Также снижение образования оксида азота ведет к увеличению активности провоспалительного фактора транскрипции ядерного фактора карра В, что приводит к экспрессии молекул адгезии и продукции хемокинов и цитокинов (46). Под действием этих факторов происходит миграция моноцитов и гладкомышечных клеток в интиму сосуда и образование макрофагальных пенных клеток, что приводит к инициации атеросклеротического

процесса (47). Снижение уровня NO лежит в основе атерогенеза при СД 2 типа. Биодоступность NO складывается баланса между его продукцией за счет NOS и разрушением, особенно за счет продукции свободных радикалов (48). Было показано, что транзиторная гипергликемия, вызванная оральной глюкозотолерантным тестом, нарушает эндотелий-зависимую вазодилатацию, даже у здоровых людей (49). В результате гипергликемии все важные функции эндотелия (вазомоторные, тромбоцитарное и фибринолитическое состояние, новообразование сосудов, сосудистая проницаемость) могут повреждаться. Хроническая гипергликемия приводит к избыточному неферментативному гликированию белков, сопровождающемуся аутоокислением глюкозы. В инсулиннезависимых тканях происходит активация полиолового пути окисления глюкозы. В результате этого глюкоза превращается в сорбитол под воздействием альдозредуктазы, что приводит к истощению NADPH. NADPH-коэнзим имеет важное значение в регенерации антиоксидантных молекул (глутатион, аскорбат и токоферол) и кофактора eNOS. Сорбитол далее окисляется до фруктозы за счет фермента сорбитолдегидрогеназы. Эта реакция требует участия NAD⁺, что повышает соотношение NADH/NAD⁺. В этих условиях под действием катализаторов (переходные металлы) продуцируются свободные кислородные радикалы, которые усиливают образование конечных продуктов гликирования, являющихся в свою очередь источниками реактивных производных кислорода. Повышенное образование свободных кислородных радикалов усиливается гипоксией, сопровождающей сосудистые осложнения, что связано с активацией протеинкиназы C и метаболизма арахидоновой кислоты.

Гипергликемия увеличивает синтез диацилглицерола (DAG), за счет повышения метаболизма глюкозы. Этот важный клеточный регулятор активирует протеинкиназу C (PKC), особенно изоформу β (которая больше активируется в сердце и в аорте). Протеинкиназа C участвует во многих негативных эффектах на функцию эндотелия, включающую активацию

ферментов образующих супероксид (NADPH оксидаза), расщепление эндотелиальной NOS, приводящее к снижению eNOS и увеличению продукции prostanoid веществ в эндотелии (50), ингибирование активности и экспрессии конечной цели оксида азота — растворимой гуанилатциклазы. Увеличение концентрации эндотелина-1 (сосудосуживающее вещество) происходит частично в результате активации протеинкиназы C β и δ изоформ. Протеинкиназа также увеличивает продукцию факторов роста: сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF, эпидермальный ростовой фактор EGF и трансформированный ростовой фактор TGF β (51). Это приводит к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток.

Образование AGEs конечных продуктов гликирования — важное биохимическое отклонение, сопровождающее сахарный диабет и воспаление в целом. Механизм, приводящий к данному феномену мультифакториальный, недавние исследования *in-vitro* и *in-vivo* показали ключевую роль диацилглицерол-протеинкиназы C пути в развитии этого феномена. Внутри сосудистой стенки, коллаген связанные AGEs могут «захватывать» белки плазмы, блокировать активность оксида азота и, взаимодействуя со специфическими рецепторами RAGE, модулировать целый ряд клеточных свойств. Накапливаясь в тканях, AGEs приводят к образованию свободных радикалов и увеличивают оксидативный стресс. AGEs в плазме способствуют формированию окисленных ЛПНП. Взаимодействие AGEs с эндотелиальными и клетками, находящимися в атеросклеротической бляшке, такими как моноядерные фагоциты и гладкомышечные клетки, приводит к нарастанию сосудистой дисфункции. Также внедрение AGEs в стенку сосуда приводит к экспрессии прокоагулянтной активности (52, 53). Взаимодействие AGE со своими рецепторами ведет к увеличению тромбомодулина и также активирует рецепторы для интерлейкина-1, фактора некроза опухолей альфа (TNF- α) и ростовых факторов, что приводит к миграции и пролиферации гладкомышечных клеток.



Увеличенный уровень растворенных в плазме VCAM-1 молекул связан с гипергликемией при СД 2 (54). Адгезивные молекулы VCAM и ICAM увеличены даже у пациентов СД типа 2 без осложнений и с нормоальбуминурией. В результате этого страдает сосудистая проницаемость, облегчается миграция мононуклеарных клеток в стенку сосуда, происходит превращение моноцитов в макрофаги и далее в пенистые клетки.

Инсулинорезистентность

В настоящее время инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция рассматриваются как тесно ассоциированные состояния, формирующие порочный круг, приводящий к метаболическим и сердечно-сосудистым заболеваниям.

Все больше исследований подтверждают тот факт, что прогрессирование инсулинорезистентности к СД 2 типа идет параллельно с прогрессированием эндотелиальной дисфункции к атеросклерозу. Инсулинорезистентность тесно связана с висцеральным ожирением, и образование свободных жирных кислот приводит к этому состоянию (55). Другие биомаркеры, продуцируемые жировой тканью, включающие TNF и резистин, увеличиваются при висцеральном ожирении и также участвуют в развитии инсулинорезистентности. В отличие от этого экспрессия и секреция адипонектина (адипоцитспецифичный белок, который улучшает инсулин-зависимый захват глюкозы) обратно коррелирует с жировой массой (56). Во многих исследованиях показано, что гиперинсулинемия приводит к развитию атеросклероза у пациентов с СД. Способность гиперинсулинемии вызывать трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и экспрессию поверхностных молекул адгезии была исследована у пациентов с СД 2 типа и здоровых добровольцев. Введение инсулина 50 microU/ml в культуру эндотелиальных клеток увеличило миграцию нейтрофилов в дозозависимом количестве (57). Более того, существует значимая связь между эндотелиальной дисфункцией и инсулинорезистентностью у молодых родственников первой линии больных СД независимо от классических факторов риска сердечно-сосудистой патологии (58). На клетках эндотелия экспрессируются рецепторы к инсулину, тем самым инсулин сам по себе может вызывать NO-зависимую вазодилатацию (59). Инсулин сам может стимулировать продукцию оксида азота, а также уменьшать выделение СЖК, которые повреждают эндотелиальную функцию, за счет ингибирования липолиза в адипоцитах (60). В условиях инсулинорезистентности — гиперинсулинемии реализуются повреждающие сосудистые эффекты инсулина: через митоген-активированную протеинкиназу за счет стимуляции различных факторов роста, что ведет к пролиферации и миграции ГМК, продукции ими активатора плазминогена-1 и усилению процессов сосудистого ремоделирования и атерогенеза. Данные о влиянии инсулинорезистентности на функцию эндотелия

в современной литературе противоречивы. Некоторые авторы считают, что эндотелиальная дисфункция является не только следствием инсулинорезистентности, но может и сама вызывать данное состояние. Эндотелий играет ключевую роль в поддержании гемостаза, регуляции кровотока, поддержании архитектоники сосудов, трансмиграции моноцитов, и содействует транспорту гормонов, таких как инсулин. Недостаточная эндотелий-зависимая вазодилатация может ухудшать пострандиальное увеличение тока крови к инсулин-чувствительным тканям, что является определяющим для утилизации глюкозы (61). Замедление эндотелиального транспорта инсулина в интерстициальное пространство за счет первичного дефекта эндотелиальных клеток может оказывать влияние на действие инсулина до его связывания с рецептором (62). Существует фактор, ограничивающий скорость утилизации глюкозы в ответ на изменение концентрации инсулина. Следовательно эндотелиальная дисфункция может способствовать инсулинорезистентности. Другие авторы выдвигают гипотезу, что эндотелиальная дисфункция — причина не только инсулинорезистентности, но и метаболического синдрома (МС) (63). Снижение эндотелий-зависимой вазодилатации и увеличение синтеза вазоконстрикторов вносят вклад в развитии гипертензии, а снижение активности эндотелиальной липазы вызывает дислипидемию — двух важных составляющих МС.

Свободные жирные кислоты

Уровень свободных жирных кислот (СЖК) при СД 2 типа повышен в результате усиленного высвобождения из жировой ткани и снижения захвата скелетными мышцами (64, 65)

Свободные жирные кислоты могут ухудшать эндотелиальную функцию за счет нескольких механизмов: увеличения образования свободных радикалов, активации протеинкиназы C и усиления дислипидемии (66—68). Инфузия свободных жирных кислот приводит к снижению эндотелий-зависимой вазодилатации у животных и человека (69). Увеличенный уровень СЖК активирует протеинкиназу C, что приводит к снижению NOS активности. СЖК также приводят к развитию типичной для сахарного диабета дислипидемии, которая характеризуется повышенным уровнем триглицеридов и ЛПНП и снижением ЛПВП.

Оксидативный стресс

Оксидативный стресс является важным патогенетическим механизмом развития эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете. Оксидативным стрессом называется продукция свободных радикалов в результате различных метаболических путей: увеличение субстратов окисления (глюкоза и липиды), увеличение аутоокисления, снижение антиоксидантной активности. Существует связь между аутоокислением глюкозы и неферментным гликозилированием белков, ведущая к появлению свободных радикалов (супероксида, гидроксил радикал и гидроген пероксида).

Окисление глюкозы приводит к образованию частиц активного кислорода ROS таких как, супероксид ($^{\circ}O_2^-$) (через циклооксигеназный путь), гидропероксид ($^{\circ}HRO_2^-$) и гидроксил радикала ($^{\circ}OH$), пероксил радикал ($^{\circ}RO_2$), также образуются частицы активного азота — окись азота ($^{\circ}NO$), диоксид азота ($^{\circ}NO_2$), пероксинитрит ($ONOO^-$). Как было показано на крысах со стрептозотоцин индуцированным диабетом, супероксид и водород пероксида ингибирует NO, и тем самым снижается расслабление гладкомышечных клеток (70). У пациентов СД 2 типа продукция свободных радикалов снижает секрецию NO эндотелиальными клетками, и также происходит инактивация NO в субэндотелиальном пространстве (71). Свободные радикалы также повреждают липиды и белки и увеличивают продукцию AGE.

В физиологических условиях частицы активного кислорода ROS участвуют во многих физиологических процессах — фагоцитоз, функции нейтрофилов, вазорелаксация; но в условиях повышенного образования данных веществ происходит разрушение белков, липидов и ДНК.

Избыточное образование супероксидных и гидроксильных радикалов инициирует окисление ЛПНП. Считается, что липопротеиды, подвергшиеся гликоксидации, приобретают более высокий атерогенный потенциал. Перекисномодифицированные ЛПНП, могут в силу своей токсичности повреждать эндотелиальный покров артерий. При пассаже через эндотелий ЛПНП подвергаются окислению, и в интиму попадают наиболее атерогенные перекисно-модифицированные ЛПНП, обладающие прямым цитотоксическим действием на структурные элементы эндотелия и интимы. Атерогенные ЛПНП накапливаются в субэндотелиальном пространстве и приобретают способность секретировать биологически активные соединения (факторы роста, хемокины, митогены), эти соединения стимулируют миграцию из меди в интиму гладкомышечных клеток и фибробластов, их пролиферацию и синтез соединительной ткани. Перекисно-модифицированные ЛПНП инактивируют и задерживают образование NO (72). Модифицированные ЛПНП обладают свойствами свободных радикалов, способных изменять структуру ДНК и вызывающих цитотоксическое действие, вследствие чего нарушаются регенеративно-пролиферативные процессы в эндотелиальных клетках. Повышение продукции свободных кислородных радикалов ассоциируется с нарушениями в естественных антиоксидантных системах, таких как глутатион, супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионовая пероксидаза.

Добавление окисленных ЛПНП к культуре эндотелиальных клеток приводит к разрушению caveолярных комплексов, что связано со снижением активности NOS и дисфункцией эндотелия (73). ЛПНП могут предотвращать окисление ЛПНП в caveолах, предотвращать транслокацию эндотелиальной NOS из caveолы и предотвращать снижение чувствительности к ацетилхолину (74).

Лечение

Хотя строгий контроль уровня гликемии и приводит к замедлению прогрессирования сосудистых осложнений (75), но данная стратегия успешна не для всех пациентов. Новые знания об эндотелиальной дисфункции могут помочь в разработке новых подходов к лечению сосудистых осложнений при сахарном диабете. Учитывая тот факт, что все современные сахароснижающие препараты обладают практически одинаковой эффективностью в отношении снижения HbA1c (примерно на 1—1,5%), необходимо назначение препаратов, обладающих дополнительной свойством улучшающими эндотелиальную функцию.

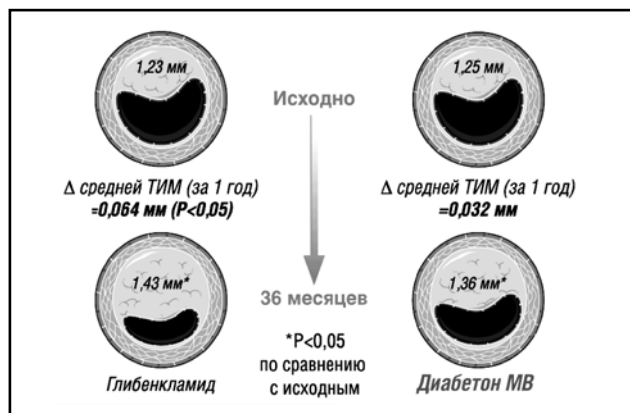
Диабетон МВ (Гликлазид МВ) — препарат сульфонилмочевин второго поколения, имеющий уникальную структуру, обеспечивающую прямое защитное действие в отношении сердечно-сосудистой системы. В исследованиях *in vitro* было показано, что гликлазид может выполнять роль ловушки свободных радикалов (76). Jennings et al. (2000) в 6-месячном исследовании получили данные о том, что пациенты, находящиеся на терапии Диабетоном МВ, имеют более низкую концентрацию перекисномодифицированных липидов, более высокий уровень супероксиддисмутазы и снижение агрегации тромбоцитов, нежели пациенты получающие глибенкламид. При этом уровень гликированного гемоглобина был одинаков в обеих группах терапии, что подтверждает независимость этих эффектов от гипогликемического действия препаратов (77). В 2000 году O'Vein представил результаты оценки влияния Диабетона МВ *in vitro* (оценивался эффект 1 мкмоль Диабетона МВ, глибенкламида, глимепирида, глипизида и толбутамина на общую антиоксидантную активность плазмы (ОАКП) и на окисляемость ЛПНП) и *in vivo* (оценивался антиоксидантный эффект Диабетона МВ в 10-месячном исследовании с участием 44 больных сахарным диабетом 2 типа). Результаты, полученные в эксперименте, продемонстрировали увеличение устойчивости ЛПНП к окислению, а также рост антиоксидантного потенциала плазмы (с $1,09 \pm 0,11$ до $1,23 \pm 0,11$ ммоль/л, $p < 0,01$) на фоне действия гликлазида. Другие препараты из группы сульфонилмочевин не оказывали влияния на эти параметры. В исследовании *in vivo* на фоне терапии Диабетоном МВ определялись уровни изопростана, ОАКП, супероксиддисмутазы и тиоловых соединений. Отмечено улучшение всех показателей в ходе лечения. Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что Диабетон МВ обладает свойствами антиоксиданта. Авторы предположили, что данный эффект связан со специфическими особенностями молекулярной формулы гликлазида МВ (78).

В исследовании Desfait AC участвовали пациенты СД 2 типа с неудовлетворительным контролем уровня гликемии на фоне приема глибурида. Данная группа пациентов была переведена на терапию Диабетоном МВ. Через три месяца терапии отмечено снижение уровня пероксидов липидов, а также снижение адгезии моноцитов и высвобождения фактора некроза

опухоли а до уровня контрольных значений у здоровых добровольцев, что представляется важным в свете профилактики развития атеросклероза (79).

Увеличение соотношения толщины интимы — меди (ТИМ) артерии является предиктором развития инфаркта миокарда и инсульта (80). С этой позиции интересны данные оценки влияния сахароснижающих препаратов на этот показатель. В трехлетнем исследовании, проведенном в 2004 году, изучали ТИМ сонной артерии у пациентов с СД 2 типа. Пациенты были распределены на три группы по приему препаратов: глибенкламид, Диабетон МВ и комбинация глибенкламида и метформина. В исследовании было показано, что Диабетон МВ или метформин, в отличие от глибенкламида, ограничивали увеличение толщины интимы — меди сосуда независимо от влияния на гликированный гемоглобин и артериальное давление. рис. 1. Авторы сделали вывод, что антиатерогенный эффект Диабетона МВ может быть связан с его способностью нейтрализовать свободные радикалы, восстанавливать функцию эндотелия и уменьшать реактивность тромбоцитов (81).

Исследования последних лет выявили значимые клинические различия между препаратами сульфонилмочевины разных поколений в отношении дополнительного влияния на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и микрососудистых осложнений (82). Защитные свойства препарата Диабетон МВ связаны с его дополнительными антиатерогенными, антитромботическими и антиоксидантными эффектами, что делает его одним из препаратов выбора в данной группе лекарственных средств.



Katakami N. et al. *Diabetologia*. 2004;47:1906—1913

Рис. 1. Уменьшение соотношения ТИМ на фоне 3-летней терапии Диабетон МВ

Литература

- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC. Impact of diabetes on Long — term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS. *Circulation*. 2000 Aug 29;102(9):1014—9.
- Cosentino F, Luscher TF. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Cardiovascular pharmacology* 1998; 32 54—61).
- Haller H. Endothelial function. General considerations. *Drugs*. 1997;53(Suppl 1):1—10
- Tan KC, Chow WS, Tam SC, et al. Atorvastatin lowers C-reactive protein and improves endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:563—8.
- Furchgott R. и Zawadzki J. The obligatory role of endothelial cell to relaxation of the arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980. Vol. 299 — P. 373 — 376.
- Michel JB, Feron O, Sase K, Prabhakar P, Michel T. Caveolin versus calmodulin. Counterbalancing allosteric modulators of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem*, 1997, 272, 25907—25912.
- Rongen G, Smits P, Thien T. et al., Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. *Neth J Med*. 1994, 44(1): 26—35.
- Arnold WP, Mittal CK, Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3': 5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1977, 74, 3203—3207.
- Martin W, Fanchgott R, Villani G et. al. Depression of contractile responses in rat aorta by spontaneously released of endothelium derived relaxing factor. *J Pharmacol*. 1986. 237; 529—538).
- Boulander C M. Edothelial NO synthase. *Soc Biol Fil*. 1995; 189:1069—79.
- Khayutin V. Active arterial function: prompt adaptation of the vascular lumen to the blood flow velocity and viscosity. *Contemporary problems of biomechanics*. \ 1990.-Vol.15.- P.563—568.
- Houston D., Vanhoutte P. Platelets and endothelium — dependent response. *Biological and Clinical Research*. 1988., 425—449.
- Monboul J., Vanhoutte P. The potentiation of endothelium — depend relaxation to bradikinin by angiotensin — converting enzyme inhibitors in canine coronary artery involves both endothelium — derived relaxing and contracting factors.\ *Clin. Res.* — 1992., Vol. 71.,137 -144.
- Nakashima M., Mombouli J. Endothelium — dependent caused by bradykinin in human coronary arteries.\ *J. Clin. Invest*. 1993., Vol.92., 2867 — 2871.
- Lusher T, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin cardiolog*. 1997: 330; 1081—1083.
- Radomski M., Moncada S. Regulation of vascular homeostasis by nitric oxid.\ *Tromb. Haemost.*-1993.- Vol.70., P.36—41.
- Gimbrone MA, Nagel T, Topper JN. Biomechanical activation: an emergin paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest*, 1997, 99, 1809—1813.
- Drayer R, Astma D, Laarse A. et al., CGMR and oxide modulation thrombin induced endothelial permeability. *Circ Res*. 1995; 76: 199—208.
- FitzGerald GA, Brash AR, Falardeau P, Oates JA. Estimated rate of prostacyclin secretion into the circulation normal man. *J Clin Invest*, 1981, 68, 1272—1275.
- Komori K., Vanhoutte P. Edotheliume — derived hyperpolaisig factor\ *Blood vessel*.- 1990.-Vol.27.- P. 238—245.
- Vahoutte P. Other endothelium — derived vasoactive factors. \ *Circulation* 1993.-Vol. 87, 9—17.
- Masaki T. The discovery, the present state, and the future prospects of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989, 13, 1—4.

23. Masaki T. The endothelin family: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000, 35, 3—5.
24. Goto, K., Hama, H. and Kasuya, Y. (1996). Molecular pharmacology and pathophysiological significance of endothelin. *Jpn. J. Pharmacol.* 72: 261—290
25. Brunner, F., Bras-Silva, C., Cerdeira, A.S. and Leite-Moreira, A.F. (2006). Cardiovascular endothelins: essential regulators of cardiovascular homeostasis. *Pharmacol. Ther.* 111: 508—531
26. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;**48**:1856—62.
27. Kamata, K., Kanie, N., Matsumoto, T. and Kobayashi, T. (2004). Endothelin-1-induced impairment of endothelium-dependent relaxation in aortas isolated from controls and diabetic rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 44: S186—S190.
28. Toop MJ, Dallinger KJ, Jennings PE, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE): relationship to insulin-dependent diabetes and microangiopathy. *Diabet Med*. 1986;**3**:455—7.
29. Biegelsen ES, Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. *Coron Artery Dis*. 1999;**10**:241—56
30. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;**420**:868—74
31. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001; 12: 383—389.
32. Грацианский Н. А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. *Кардиология*. 1998; 6 (6): 4—17.
33. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27, 567—574
34. Tiritilli A Nitric oxide (NO), vascular protection factor. Biology, physiological role and biochemistry of NO.// *Presse Med* 1998.- Jun 13;27(21):1061—4.
35. Born G. Schwartz C. Vascular endothelium. Physiology, pathology and therapeutic opportunities. 1997.
36. Nitenberg A, Paycha F, Ledoux S, Sachs R, Attali JR, Valensi P. Coronary artery responses to physiological stimuli are improved by deferoxamine but not by L-Arginine in non-insulin-dependent diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and no other risk factors. *Circulation*, 1998, 97, 736—743.
37. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol*. 2000; 130: 963—974.
38. Luft FC. Proinflammatory effects of angiotensin II and endothelin: targets for progression of cardiovascular and renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002; 11: 59—66.
39. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;**48**:1856—62.
40. Jensen S. Microalbuminuria and risk of atherosclerosis. Clinical epidemiological and physiological investigators. *Dan Med Bull*. 2000;**47**:63—78.
41. Lim AC, et al. Vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbumuria. *Diabetes Care*. 1999;**22**:1865—70
42. Stehouwer CDA, Nauta JJP, Zeldenrust GC, Hackeng WHL, Donker AJM, Den Ottolander GJH. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 1992, 340, 319—323.
43. Lim SC, Caballero AE, Smakowski P, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A. Soluble intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, and impaired microvascular reactivity are early markers of vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbuminuria. *Diabetes Care*, 1999, 22, 1865—1870.
44. Lash JM, Nase GP, Bohlen HG. Acute hyperglycemia depresses arteriolar no formation in skeletal muscle. *Am J Physiol*, 1999, 277, 1513—1520.
45. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34, 146—154.
46. Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, et al. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ Res*. 1995; 76: 980—986.
47. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, et al. Significance of chemokines and activated platelets in patients with diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2000; 121: 437—443.
48. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, et al. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells.
49. Title LM, Cummings PM, Giddens K, Nassar BA. Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamins C and E. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36, 2185—2191.
50. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest*, 1991, 87, 1643—1648.
51. Williams B. Factors regulating the expression of vascular permeability/vascular endothelial growth factor by human vascular tissues. *Diabetologia*, 1997, 40, S118-S120.
52. Basta G, Del Turco S, De Caterina R. Advanced glycation endproducts: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Recenti Prog Med*. 2004;**95**:67—80.
53. Hink U, Tsilimingas N, Wendt M, et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus: therapeutic implications. *Endocrinol*. 2003;2:293—304
54. Lim SC, Caballero AE, Smakowski P, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A. Soluble intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, and impaired microvascular reactivity are early markers of vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbuminuria. *Diabetes Care*, 1999, 22, 1865—1870.
55. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002;**32**(Suppl 3):14—23.
56. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003;**144**:2195—2200.
57. Okouchi M, Okayama N, Imai S, et al. High insulin enhances neutrophil transendothelial migration through increasing surface expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 via activation of mitogen activated protein kinase. *Diabetologia*. 2002;**45**:1449—56.
58. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree

- relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation*. 2000;101:1780—4.
59. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest*, 1994, 94, 1172—1179.
60. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, Bayazeed B, Baron AD. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest*, 1997, 100, 1230—1239.
61. Baron AD. The coupling of glucose metabolism and perfusion in human skeletal muscle. The potential role of endothelium-derived nitric oxide. *Diabetes*, 1996, 45, 105—109.
62. Castillo C, Bogardus C, Bergman R, Thuillez P, Lillioja S. Interstitial insulin concentrations determine glucose uptake rates but not insulin resistance in lean and obese men. *J Clin Invest*, 1994, 93, 10—1.
63. Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 1997, 46 Suppl 2, S9—13.
64. Boden G. Free fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Proc Assoc Am Physicians*. 1999; 111: 241—248.
65. Kelley DE, Simoneau JA. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non—insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1994; 94: 2349—2356.
66. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1—associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest*. 1999; 103: 253—259.
67. Dichtl W, Nilsson L, Goncalves I, et al. Very low-density lipoprotein activates nuclear factor-kappaB in endothelial cells. *Circ Res*. 1999; 84: 1085—1094.
68. Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C—dependent activation of NAD (P) H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*. 2000; 49: 1939—1945.
69. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest*. 1997; 100: 1230—1239.
70. Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Biol Med*, 1994, 16, 383—391.
71. Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol*, 1992, 263, H321—326.
72. Chin J, Azhar S, Hoffman B. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *Clin Invest*. 1992;89: 10—18.
73. Blair A, Shaul PW, Yuhanna IS, et al. Oxidized low-density lipoprotein displaces endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) from plasmalemmal caveolae and impairs eNOS activation. *J Biol Chem*. 1999;274:32512—19.
74. Uittenbogaard A, Shaul PW, Yuhanna IS, et al. High-density lipoprotein prevents oxidized low-density lipoprotein-induced inhibition of endothelial nitric-oxide synthase localization and activation in caveolae. *J Biol Chem*. 2000;275:11278—83
75. THE DCCT RESEARCH GROUP/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N. Eng. J. Med*. 2000;342:381—389.
76. Scott N A., Jennings PE., Brown G. Gliclazide: a free radical scavenger. *Eur J Pharmac*. 1991; 208: 175—177.
77. Jennings PE, Free radical scavenging ability that is related to the unique amino azabicyclo-octane ring, in a glibenclamide-controlled study over a 6-month period. *Metabolism* 2000;49 (suppl 1):23—26.
78. Brein RC., In vitro and in vivo antioxidant properties of glyclazide. *J Diabetes Comp*. 2000; 14: 201—206.
79. Van der Meer, Bots M L, Hofman A et al., The Rotterdam study. *Circulation*. 2004; 109; 1089—1094.
80. Katakami N et al., Metformin or glyclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47:1906—1913).
81. Pistrosch, F., Passauer, J., Fischer, S., Fuecker, K., Hanefeld, M. and Gross, P. (2004). In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetes Care* 27: 484—490.
82. Johnsen SP, Monster TBM, Olsen M L et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs. *Am J Ther*. 2006/

РОЛЬ И МЕСТО ТАУРИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Б. С. Абаева, Н. А. Черникова, А. С. Аметов, И. И. Кочергина
ГОУ ДПО «РМАПО» Росздрава, Москва

Сахарный диабет (СД) — самое распространенное эндокринное заболевание, по летальности занимающее третье место после сердечно-сосудистой и онкологической патологии. Бурное распространение сахарного диабета на рубеже XX и XXI столетий приобрело характер «неинфекционной эпидемии» в основном за счет сахарного диабета 2 типа, развивающегося у лиц зрелого возраста, около 90% которых страдают ожирением. Безусловно, в основе развития сахарного диабета лежат различные патогенетические механизмы развития, определяющие варианты его клинического течения по 1 или 2 типу. Однако при любом варианте течения сахарного диабета рано или поздно прогрессируют специфические для него сосудистые осложнения, так называемые диабетические ангиопатии, приводящие к росту сердечно-сосудистой летальности, развитию почечной недостаточности, диабетическим гангренам и слепоте, связанной с поражением сетчатки. Естественно предположить, что развитие столь выраженной сосудистой патологии при сахарном диабете обусловлено каким-то общим фактором, который по данным многочисленных исследований [5, 15], напрямую связан с уровнем гипергликемии. В целях профилактики прогрессирования диабетических сосудистых осложнений важно как можно лучше компенсировать сахарный диабет по показателям как углеводного, так и тесно связанного с ним липидного обмена [4]. Прогрессирование диабетических сосудистых осложнений при сахарном диабете 1 и 2 типов связывают с окислительным стрессом, развивающимся при самоокислении глюкозы. В результате образуются свободные радикалы кислорода, которые запускают процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазматических мембран, вследствие чего и образуются конечные продукты неферментного гликозилирования (КПНГ) в сосудистой стенке [3]. Это и послужило поводом для выдвижения гипотезы о связи оксидативного стресса с патогенезом различных осложнений при сахарном диабете (Ceriello A., 1999; Mohamed A. K. et al. 1999). К развитию оксидативного стресса при сахарном диабете 2 типа предрасполагает преобладание легко окисляющихся липопротеинов низкой плотности (Haffner S. M., 2000). У больных сахарным диабетом 1 типа и при резистентности к инсулину при сахарном диабете 2 типа оксидативный стресс, особенно, в Р-клетках, возникает на фоне апоптоза, и тогда свободные радикалы повреждают такие макромолекулы их внеклеточного матрикса, как липопротеины и ДНК (Bonfont-Rousselot D. et al., 2000). Оксидативный стресс усиливает гипертензию, которая в свою

очередь, провоцирует увеличение интенсивности оксидативного стресса. Оксидативный стресс сопровождается развитием нарушений регуляции сосудистого тонуса, приводит к усилению пролиферации гладкомышечных элементов сосудистой стенки, адгезии макрофагов, активации тромбоцитов и перекисному окислению липидов (Maytin M. et al., 1999).

Некоторые факторы, участвующие в оксидативном стрессе (по Baynes and Thorpe)

Оксидативный стресс	
Прооксиданты	Антиоксиданты
Гипербарический кислород	Антиоксидантные ферменты SOD, CAT, GPx
Металлы	Антиоксидантные витамины А, С, Е
Метаболические гипергликемия гликозилирование полиоловый путь окисления	Другие антиоксиданты билирубин глутатион таурин убиквинол ураты
Иммунологические активация системы комплемента НАДФН-оксидаза миелопероксидаза	Переносчики металлов альбумин трансферрин ферритин гемопексин
Лекарства и ксенобиотики алкоголь курение	Факторы диеты флавоноиды микронутриенты селен

В связи с вышеизложенным, можно сделать вывод, что логичным и патогенетически обоснованным является применение в комплексной терапии СД как 1, так и 2 типа препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами. Эти лекарственные средства не только замедляют процесс прогрессирования специфических сосудистых осложнений, но и сохраняют секреторные способности β -клеток. Влияя на фосфолипидный слой клеточной мембраны, антиоксиданты повышают чувствительность к инсулину, благодаря чему достигается более полная компенсация сахарного диабета.

Не прекращается научный поиск по созданию лекарственных препаратов, которые смогли бы не просто устранять симптомы СД, а активно включаться во внутриклеточные метаболические процессы. Эти препараты должны исправлять обмен веществ, воздействуя непосредственно на патогенез сахарного диабета и его осложнений, которые способны улучшить или нормализовать углеводный и липидный обмен, снизить скорость прогрессирования атеросклероза, бороться с оксидативным стрессом, уменьшать явления инсулинорезистентности, снижать

риск смертности и прогрессирования диабетических осложнений.

Цель настоящей публикации — исследование нового отечественного метаболитического препарата Дибикор (таурин), который ингибируя оксидативный стресс, может регулировать обмен веществ в организме и положительно влиять как на течение сахарного диабета, так и на сердечно-сосудистую патологию. **Таурин** — естественный продукт обмена серусодержащих аминокислот: цистеина, цистеамина, метионина, жизненно необходимая сульфаминокислота, которая имеет несколько физиологических функций. Основная функция — осмолитическая — регуляция объема клеток. Соединяясь с хлором гипохлорной кислоты, которые продуцируют нейтрофилы, N-хлортаурин ингибирует внутриклеточный сигналинг воспалительных белков и цитокинов. Исследование свойств таурина представляет огромный интерес. В растительном мире это вещество не встречается. Исключение составляют красные водоросли. Так как синтез таурина у людей ограничен, необходимо некоторое количество его добавлять с пищей. В норме во многих клетках организма (в лейкоцитах, эритроцитах, печени, сердце, в некоторых отделах мозга, в сетчатке глаз) обнаруживаются очень высокие внутриклеточные концентрации таурина. Снижение содержания таурина приводит к нарушению функции этих органов, что значительно усиливается на фоне развития сопутствующих патологических процессов.

Во второй половине двадцатого века в научной литературе было опубликовано невероятно большое количество работ, посвященных эффектам таурина. Благоприятное лечебное действие было обнаружено при кардиоваскулярных заболеваниях, гликозидных интоксикациях, гиперхолестеринемии, эпилепсии, диабете, болезни Альцгеймера, при заболеваниях печени, алкоголизме, цистозифброзе, пострадиационном поражении, ретинопатии. (6,7).

Таурин был открыт Demarcay в 1838 г. Название его происходит от *Bos Taurus* — «большой бык», из печени которого впервые был выделен таурин. В настоящее время во всех странах, в том числе и в России, применяется синтетический таурин. Несмотря на то, что таурин был открыт в XIX веке, бурный рост интереса к нему приходится на вторую половину XX столетия, когда в научной литературе появилось невероятно большое количество работ, посвященных эффектам таурина.

В нашей стране на основе таурина был создан широко известный препарат Тауфон, давно и успешно применяемый в офтальмологии для лечения катаракты и ретинопатий различного генеза. Первые сахароснижающее действие таурина было продемонстрировано Akkermann и Heisen в 1935 г. (8). В 1976 г. Докшина Г. А., Силаева Т. Ю. и Ярцев Е. И. также выявили его инсулиноподобное действие — способность повышать поглощение глюкозы клетками (лейкоцитами) и увеличивать синтез гликоге-

на в клетках печени и диафрагмы крыс (9). Maturo J. и Kulakowski E. C. в 1988 г. (10, 11) показали, что гипогликемизирующий эффект таурина опосредуется через взаимодействие с рецептором к инсулину. В эксперименте было доказано, что таурин способен конкурентно связываться с субъединицей рецептора инсулина с молекулярной массой 138000 дальтон. Связывание таурина с инсулиновым рецептором зависело от уровня pH, а инсулин мог его замещать. Антисыворотка к рецепторам инсулина предотвращала связывание инсулина и таурина. Способность таурина снижать сахар крови продемонстрирована и в другой экспериментальной работе (12). Таурин в дозе 200 мг/кг массы тела (МТ), введенный перед нагрузкой глюкозой (400 мг/кг МТ), уменьшал повышение глюкозы в сыворотке крови и предотвращал увеличение в крови иммуноре-активного инсулина, при этом наблюдалось нарастание концентрации дезоксиглюкозы в скелетных мышцах и печени, а также 50%-ное увеличение синтеза гликогена в печени. Способность таурина увеличивать потребление глюкозы клетками уменьшало инсулиноре-зистентность. Аналог таурина — ги-потаурин — обладал аналогичным действием, тогда как β -аланин и карбоксилированные производные таурина были совершенно неэффективны. Таурин снижал смертность и уровень гипергликемии у крыс с поздней стадией стрептозо-тоцинового диабета (13), повышал поглощение глюкозы диафрагмой крыс, как в присутствии, так и в отсутствие инсулина, и предотвращал гликозилирование белков (14). GS.

В эксперименте было показано, что таурин действует на субклеточном уровне, изменяя превращение АТФ/АДФ, а также глюкозо-стимулированную секрецию инсулина, вероятно, путем влияния на кальциевые каналы за счет повышения содержания ионов Са (2+) в митохондриях, изменения их метаболизма и повышения уровня АТФ/АДФ (15). Интересные исследования были проведены по изучению влияния таурина на формирование β -клеток поджелудочной железы и развитие диабета у мышей с генетической предрасположенностью к развитию аутоиммунного диабета 1 типа (non-obese diabetic — NOD-mice). Мыши получали таурин с пищей на протяжении беременности и в последующем до манифестации сахарного диабета. У мышей, получавших таурин пренатально, на 14-й день после рождения масса панкреатических островков была достоверно больше, чем в контроле. На 8-й неделе, на стадии инсулита, количество островков с инсулитом было наполовину меньше, а распространенность инсулита была на 90% меньше, чем в контроле. Продолжающееся лечение таурином привело к значительно более поздней манифестации диабета, чем в контроле. Так, у мышей-самцов диабет начинался в возрасте 38 недель (в контроле в 30 недель), у самок — в 30 недель (в контроле в 18 недель), причем у 20% леченных таурином мышей-самок диабет не выявлялся и после первого года наблюдения (16).

Таким образом, введение таурина приводило к достоверно лучшему, чем в контроле, неонатальному развитию островков поджелудочной железы, уменьшало явления инсу-лита и цитокин-опосредованного апоптоза β -клеток, что значительно отдаляло или предотвращало развитие диабета у NOD-мышей.

У женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД) концентрация таурина в плазме крови была достоверно ниже, чем в контроле. Было замечено: чем выше была гипергликемия, тем ниже был уровень таурина. Низкий уровень таурина сохранялся в дальнейшем в течение многих лет даже на фоне восстановления орального глюкозо-зо-толерантного теста. Полагают, что таурин плазмы может служить маркером перенесенного ГСД и степени нарушения метаболизма глюкозы в течение последних беременностей у женщин с ГСД (17, 18).

Количество таурина у здорового человека составляет примерно 1 г на кг массы тела. Известно, что сразу после родов концентрация таурина в молоке увеличивается в несколько раз, поэтому новорожденный ребенок получает большую дозу таурина с молоком матери. Учеными было установлено, что дети, находящиеся на искусственном вскармливании, страдают мышечной слабостью и недоразвитием нервной системы. Вследствие недостатка таурина в организме они отстают в росте и психическом развитии. Недостаток таурина в рационе беременной женщины может привести к нарушению «фетального программирования» поджелудочной железы плода, что увеличивает риск развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа в последующей жизни (19). Таким образом, достаточное обеспечение человека таурином в пренатальном периоде будет способствовать нормальному развитию β -клеток, что может послужить первичной профилактикой СД 2 типа.

Известно, что главной причиной развития диабетических осложнений является гипергликемия и глюкозотоксичность. Высокая гипергликемия при декомпенсированном диабете приводит к оксидативному стрессу, увеличению концентрации сорбитола внутри клеток и истощению запасов внутриклеточного таурина, который обладает антиоксидантными свойствами. Наиболее тяжелыми осложнениями СД 2 типа являются поражения сердца и сосудов. По данным научных исследований последних лет доказано, что диабетическая кардиомиопатия, гипертрофия миокарда и миокар-диодистрофия развиваются под влиянием ангиотензина II и реализуются через увеличение экспрессии второго типа рецепторов к ангиотензину (AT2) на кардиомиоцитах и ускорение апоптоза. Та-урин, уменьшая количества AT2-рецепторов, предотвращает апоптоз кардиомиоцитов, что было доказано в эксперименте (20), и защищает сердце от развития гипертрофии и миокардиодистрофии.

Многочисленные научные исследования последних лет показали антиоксидантный и осморегулирующий эффект таурина, играющий важную роль

в профилактике прогрессирования атеросклероза и диабетических ангиопатий.

Упомянутый выше хлортаурин способствует снижению продукции фактора некроза опухоли- α (TNF- α), синтеза NO в макрофагах и образования пероксинитрита (23). Кроме того, таурин ингибирует синтез активных молекул перекисей и супероксидных анионов, образующихся под влиянием гомоцистеина, а также отменяет блокирующий эффект гипергомоцистеинемии на активность Ca²⁺-АТФазы и образование супероксиддисмутазы, что значительно уменьшает выраженность окислительного стресса и повреждение тканей. Таким образом, таурин показан для коррекции метаболических нарушений и профилактики диабетических осложнений в комплексной терапии больных с сахарным диабетом.

Исследование действия Дибикора при сахарном диабете

Разработанный в нашей стране препарат Дибикор в таблетках по 250 мг и 500 мг прошел широкие клинические исследования во многих институтах и клиниках. В качестве антидиабетического средства препарат на кафедре эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава. В исследовании участвовали 30 больных с сахарным диабетом с СД 2 типа обоих полов в возрасте до 65 лет. Дибикор применяли в суточной дозе 1 г перорально (0,5 x 2 раза) в сочетании с другими сахароснижающими средствами (инсулином или пероральными сахароснижающими препаратами), а также в качестве монотерапии у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа. Длительность лечения составила от 1 до 6 месяцев.

Влияние Дибикора на углеводный обмен

Дибикор с высокой достоверностью снижает как тощаковую, так и постпрандиальную гипергликемию, а также уровень гликированного гемоглобина. По результатам исследования через 3 месяца лечения Дибикором уровень сахара крови через 2 часа после еды ~ на 2 ммоль/л, HbA1c — на 0,9% (табл. 1).

Таблица 1

Исследуемые показатели	Дибикор, n = 30		P
	до лечения	через 3 месяца	
Глюкоза/Н, ммоль/л	7,12±1,43	7,09±0,95	НД
Глюкоза/2 часа, ммоль/л	9,85±2,35	7,67±2,07	P<0,005
HbA1c, %	7,935±1,38	7,075±0,608	P<0,05

При этом большинство больных с СД 2 типа отметили улучшение общего состояния, исчезновение сухости во рту, уменьшение жажды, прекращение кожного и генитального зуда, улучшение остроты зрения, уменьшение боли в ногах и болей в области сердца, повышение работоспособности. Никто из больных не отметил побочных эффектов препарата и аллергических реакций. При монотерапии

Дибикором вновь выявленного СД 2 типа 20—30% пациентов достигали идеальной компенсации углеводного обмена — нормогликемии и аглюкозурии. Остальные были переведены на комбинацию Дибикора с ССП. У ряда пациентов, изначально получавших комбинированную терапию ССП с Дибикором, через 3 месяца лечения наблюдалось достоверное снижение HbA_{1c}, и гликемии через 2 часа после еды. У некоторых пациентов удалось снизить дозу сахароснижающих препаратов. При лечении Дибикором положительно изменялся гликемический профиль, что можно было наблюдать уже после месячного курса терапии препаратом. После месяца терапии достоверно снижалась среднесуточная амплитуда гликемических колебаний с $5,16 \pm 0,88$ до $3,72 \pm 0,81$ ммоль/л при СД 2 типа.

Влияние Дибикора на липидный обмен

Лечение Дибикором наряду с улучшением углеводного обмена приводило к улучшению показателей липидного обмена: достоверно снижался уровень холестерина и повышался Х-ЛПВП. Кроме этого, у обследуемых пациентов на фоне проводимой комплексной терапии достоверно снижался ИМТ. Следует отметить, что эффект Дибикора в значительной степени зависит от первоначального статуса больного. Препарат обладает регулирующим действием и стремится привести любые показатели к средненормальным величинам: повышенные — снижает, пониженные — увеличивает до нормы. Это так называемый бифазный, или моделирующий, эффект. Влияние Дибикора на показатели липидного обмена представлены в табл. 2.

Таблица 2

Исследуемые показатели	Дибикор, n = 30		P
	до лечения	через 3 месяца	
ИМТ, кг/рост в м ²	34,5±2,62	30,7±1,42	P<0,005
Холестерин, мМ	5,72±0,96	5,65±0,96	P<0,05
ЛПНП, моль/л	3,057±0,96	3,10±0,83	НД
ЛПВП, моль/л	1,65±0,164	1,80±0,48	P<0,05
ТГ, моль/л	1,899±1,43	2,083±1,48	НД

Влияние Дибикора на инсулинорезистентность

В основе развития СД 2 типа лежит инсулинорезистентность, которая имеется у 75—80% больных. Успешное лечение СД 2 типа невозможно без уменьшения инсулинорезистентности. У пациентов с СД 2 типа снижение гликемии и HbA_{1c} под влиянием Дибикора сочеталось с уменьшением инсулинорезистентности по индексу НОМА на 20%, причем, чем выше были исходные нарушения, тем отчетливее была положительная динамика (табл. 3). Все пациенты продолжали принимать антигипертензивную, гиполипидемическую и антиагрегантную терапию в предшествующих включению в исследование дозах во время всего периода наблюдения.

Таблица 3

Исследуемые показатели	Дибикор, n = 30		P
	до лечения	через 3 месяца	
НОМА IR	5,64±0,57	5,09±0,48	P<0,05
ИРИ	17,82±0,30	16,14±0,48	P<0,005

Таким образом, анализ литературных данных и результатов клинических исследований позволяет рекомендовать препарат в качестве дополнительного средства к комплексной терапии СД 2 типа в целях улучшения гликемического контроля и профилактики прогрессирования диабетических микро- и макрососудистых осложнений.

Литература

1. DCCT Research Group. Diabetes Care 1996;19: 195—203.
2. Campbell IW. Need for intensive, early glycemic control in patient with type 2 diabetes. Br J Cardiol 2000;7:625—31.
3. Смирнова О. М., Никонова Т. В. Оксидативный стресс при сахарном диабете. Роль в патогенезе осложнений и пути коррекции. Пособие для врачей. Медицина для Вас. Москва 2004.
4. UKPDS Group. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observation study. BMJ 2000;321: 405
5. Дедов И. И., Шестакова М. В. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. Москва, 2006; с.104, издание второе.
6. Michalk DV, Wingenfeld P, Licht CH. Protection against cell damage due to hypoxia and reoxygenation: the role of taurine and the involved mechanisms. Amino Acids 1997;13: 337—46.
7. Wu QD, Wang JH, Fennessy F, et al. Taurine prevents highglucoseinduced human vascular endothelial cell apoptosis. Am J Physiol 1999; 277: C1229—38.
8. Ackermann D, Hensen HA. J Physiol Chem 1935; 235:115—21.
9. Докшина Г. А., Силаева Т. Ю., Ярцев Е. И. Некоторые инсулиноподобные эффекты таурина // Вопросы медицинской химии. 1976; 22. с. 503—07.
10. Maturio J, Kulakowski EC. Taurine binding to the purified insulin receptor.// Biochem Pharmacol. 1988 Oct 1; 37(19):3755—60.
11. Maturio J, Kulakowski EC. Taurine binding to the purified insulin receptor.// Biochem Pharmacol. 1988 Oct 1; 37(19): 3755—60.
12. Han J, Bae JH, Kim SY, Lee HY, Jang BC, Lee IK, Cho CH, Lim JG, Suh SI, Kwon TK, Park JW, Ryu SY, Ho WK, Earm YE, Song DK. Taurine increases glucose sensitivity of UCP2-overexpressing beta-cells by ameliorating mitochondrial metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004 Nov;287(5): E1008—18. Epub 2004 Jul 20.
13. Di Leo MA, Santini SA, Silveri NG, Giardina B, Franconi F, Ghirlanda G. Longterm taurine supplementation reduces mortality rate in streptozotocininduced diabetic rats. Amino Acids. 2004 Oct; 27(2):187—91. Epub 2004 Aug 11.
14. Nandhini AT, Thirunavukkarasu V, Anuradha CV. Stimulation of glucose utilization and inhibition of protein glycation and AGE products by taurine. Acta Physiol Scand. 2004 Jul; 181(3): 297—303.
15. Wu QD, Wang JH, Fennessy F, et al. Taurine prevents high-glucose-induced human vascular endothelial cell apoptosis.

- Am J Physiol 1999; 277: C1229—38. Arany E. et al, Canada, Diabetologia, 2004 Seghieri G, Tesi F, Bianchi L, Loizzo A, Saccomanni G, Ghirlanda G, Anichini R, Franconi F. Taurine in women with a history of gestational diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2006 Sep 19; [Epub ahead of print].
16. Seghieri G, Tesi F, Bianchi L, Loizzo A, Saccomanni G, Ghirlanda G, Anichini R, Franconi F. Taurine in women with a history of gestational diabetes.. Diabetes Res Clin Pract. 2006 Sep 19; [Epub ahead of print]
17. Boujendar S, Arany E et al., J Nutr. 2003.
18. Li C, Cao L, Zeng Q, Liu X, Zhang Y, Dai T, Hu D, Huang K, Wang Y, Wang X, Li D, Chen Z, Zhang J, Li Y, Sharma R. Taurine may prevent diabetic rats from developing cardiomyopathy also by downregulating angiotensin II type2 receptor expression. Cardiovasc Drugs Ther. 2005 Mar;19(2):105—12.
19. Weiss SJ, Klein R, Slivka A, et al. Chlorination of taurine by human neutrophils. J Clin Invest 1982;70:598—607.
20. Michalk DV, Wingenfeld P, Licht CH. Protection against cell damage due to hypoxia and reoxygenation: the role of taurine and the involved mechanisms. Amino Acids 1997; 13:337—46.
21. Song YS, Rosenfeld ME. Methionin-in-duced hyperhomocysteinemia promote superoxide anion generation and NF kappaB activation in peritoneal macrophages of C57BL/6mice. J Med Food 2004;7(2):229—34.
22. Влияние Дибикора на обмен веществ при сахарном диабете типа 1 и 2, ПИК-ФАРМА, Москва, 2006.
23. Кахновский И. М., Королева Е. В., Захарченко В. Н., Ларионов С. М., Таурин в лечении сахарного диабета//Клиническая фармакология и терапия. 1997; с. 3.
24. Недосутова Л. В., Елизарова Е. П., Балаболкин М. И., Метаболическая терапия сахарного диабета Дибикором: новые данные//Лечащий врач. 2004; с. 20—21.
25. L. Xu J, Yu F, et al. Taurine protected myocardial mitochondria injury induced by hyperhomocysteinemia in rats. Amino Acids 2004;27:37—48.
26. Глузкер А. А. Таурин в комплексном лечении больных недостаточностью кровообращения II А стадии, Диссертация на соискание учёной степени к.м.н. Москва 1998.
27. Заволовская Л. И., Елизарова Е. П., Орлов В. А. Клиническая эффективность тауфона в комбинированном лечении больных с хронической недостаточностью кровообращения // Экспериментальная и клиническая фармакология.1995; 58, 6: с. 29—32.
28. Anthrayose CV, Shashidhar S. Studies on protein and taurine in normal, senile and diabetic cataractous human lenses. Indian J Physiol Pharmacol. 2004 Jul; 48(3):357—60.
29. Malone JI, Lowitt S, Cook WR. Non-osmotic diabetic cataracts. Ped Res 1990; 27:293—96.
30. Шестакова М. В., Чугунова Л. А., Шахалова М. Ш. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет 2007. № 1, 30—31.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВИТАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ФАЗОМЕТРИИ КЛЕТОК КРОВИ В РЕШЕНИИ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЗАДАЧ

*З. З. Кардашова, Е. А. Власова, И. С. Кастрикина, М. А. Лысенко, М. А. Модина,
ФГУ Российский геронтологический научно-клинический центр Росздрава, Москва*

Резюме: представлены данные о возможности использования витальной компьютерной фазометрии клеток крови в клинической практике для решения различных дифференциально-диагностических задач. Проведен сравнительный анализ морфофункционального состояния лимфоцитов периферической крови в норме и при развитии патологического процесса. Показано, что применение в комплексном обследовании больных метода компьютерной фазометрии, не требующего дорогостоящего оборудования и реактивов, воспроизводимого в условиях клинической практики может способствовать повышению эффективности диагностического процесса.

Ключевые слова: компьютерная фазометрия, клетки крови, лимфоцит.

Анализ современных направлений развития медицины показывает, что на первый план выходят новейшие компьютерные технологии, которые обладают высокой точностью, чувствительностью, оперативностью и информативностью, позволяют в значительной степени объективизировать получаемую научную информацию. Предложены и продолжают активно разрабатываться новые методы, автоматические системы анализа изображений, программные продукты, ориентированные на решение актуальных дифференциально-диагностических задач на основе единовременного количественного анализа особенностей морфофункциональной перестройки клеток и тканей.

Одним из наиболее прогрессивных в этом отношении можно считать метод фазового и интерференционного контраста, позволяющий проводить многопараметрический анализ нативных медико-биологических препаратов. Данный принцип использован и в компьютерной лазерной фазово-интерференционной микроскопии, основанной на комплексном оптико-геометрическом подходе к витальному анализу морфофункциональных характеристик форменных элементов периферической крови [1, 2, 3].

Важно отметить, что современные лазерные интерферометры имеют высокую чувствительность и занимают по пространственному разрешению промежуточное положение между оптическими и растровыми электронными микроскопами. При этом они позволяют, не разрушая исследуемый цитообъект, производить измерения с точностью до десятых долей нанометра. Указанные возможности дают основание специалистам считать данные оптические

системы мощным универсальным инструментом количественной цитологии и относить их к разряду новейших технологий XXI века.

В нашей работе мы использовали оригинальную технологию оценки морфофункционального состояния живых клеток периферической крови, включающую легко осуществимые способы пробоподготовки, компьютерный лазерный фазово-интерференционный микроскоп (КФМ) «Цитоскан» (МГИРЭА, Москва), алгоритмы, оптимально сочетающие измерительные и вычислительные процедуры: автоматическое определение заданных размерных параметров отдельных лимфоцитов (диаметр, периметр, высота, площадь, объем), статистическую обработку данных на популяционном уровне, документирование результатов в виде лимфоцитограмм. При этом универсальные морфометрические критерии позволяли одновременно оценивать и особенности морфологии, и функциональное состояние клеток (активационный, пролиферативный и цитотоксический потенциал циркулирующих лимфоцитов), что подтверждено результатами корреляционного анализа между показателями компьютерной морфометрии и традиционной иммунограммы.

Объектами для исследования служили лимфоциты периферической крови соматически здоровых лиц и больных эритродермической формой Т-клеточных злокачественных лимфом кожи (Т-ЗЛК), в частности, синдромом Сезари. Для этого патологического процесса характерно наличие трех главных симптомов: эритродермии, лимфоаденопатии и обнаружения в периферической крови патологических клеток, морфологической особенностью которых является складчатость ядер.

Рис. 1 (см. также цветную вклейку) иллюстрирует уникальные возможности КФМ в плане изучения морфологии живых нормальных и атипичных лимфоцитов больных эритродермической формой лимфом кожи. Витальная фазометрия позволила получить новую информацию о пространственно-временном статусе (микроеометрии поверхности, толщине слоев, показателе преломления и др.) отдельных клеток. В полученном фазовом портрете клетки можно выделить плотное ядро, где концентрация белка максимальна, и узкий ободок цитоплазмы с низким содержанием высокомолекулярных соединений, характерных для нормального нативного лимфоцита.

В клетке Сезари отчетливо определяется цереброформное ядро с неправильным контуром, характери-

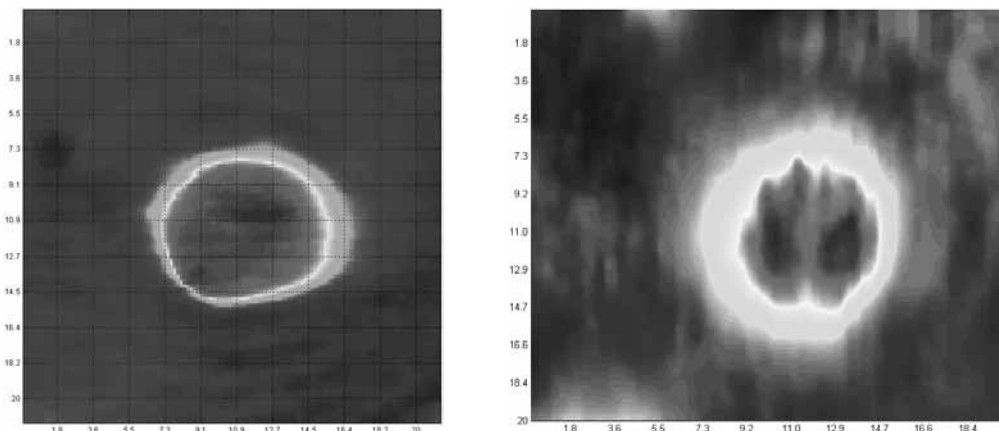


Рис. 1. Витальные фазово-интерференционные портреты лимфоцитов периферической крови: а — нормальный нативный лимфоцит; б — клетка Сезари (мелкоклеточный вариант)

зующееся складчатостью, глыбчатостью и неравномерным распределением хроматина. В центральной части ядра определяется расщелина (инцизия), что придает ядру бобовидный характер. Определение клеток Сезари в периферической крови в количестве более 5—10% является важным патогномичным лабораторным признаком, подтверждающим диагноз синдрома Сезари и являющимся важным дифференциальным критерием в сложных случаях диагностики эритродермических состояний [4, 5].

Следует заметить, что интерпретация фазово-интерференционных клеточных образов достаточно сложна и крайне интересна. Полученный фазовый портрет объекта содержит информацию не только о его пространственных характеристиках, но и о распределении показателя оптической плотности. Характерные локальные трансформации фазового рельефа клетки могут быть вызваны внутриклеточными органеллами и включениями, обладающими различной степенью анизотропии. Кроме того, определенную роль играют концентрация, химический состав и агрегатное состояние вещества клетки. Таким образом, можно считать, что фазовые характеристики живых цитообъектов не только свидетельствуют об особенностях их морфологии, но и в значительной мере отражают состояние клеточного гомеостаза, определяющего уровень взаимоотношений энергетики, трофики и функциональной активности клетки, т. е. ее структурно-метаболическую организацию.

Установлено, что для циркулирующих Т лимфоцитов периферической крови соматически здоровых лиц средние по популяции значения диаметра, периметра, площади, высоты и объема клеток составляют ($M \pm \sigma$) $7,1 \pm 1,1$ мкм, $20,9 \pm 3,1$ мкм, $2,2 \pm 0,4$ мкм, $32,0 \pm 10,1$ мкм², $37,6 \pm 13,9$ мкм³, соответственно. У больных Т-ЗЛК выявлены изменения оптико-геометрических показателей Т-лимфоцитов: увеличение средних значений диаметра, периметра и площади лимфоцитов на 7—10%, снижение фазовой высоты и объема — на 26 и 33%. Анализ гетерогенности исследуемой популяции лимфоцитов позволил установить, что характерными особенностями иммуно-

реактивности больных Т-ЗЛК является дисбаланс в Т-хелперной субпопуляции (диспропорция в группе малых и средних лимфоцитов) и увеличение цитотоксического потенциала за счет повышения процента цитотоксических клеток и натуральных киллеров. При этом данные фазометрии лимфоцитов коррелировали со степенью тяжести заболевания.

Полученные результаты позволяют считать, что морфометрические параметры фазово-интерференционных портретов живых лимфоцитов могут служить объективными критериями Т-ЗЛК, а применение в комплексном обследовании больных метода компьютерной фазометрии клеток крови, не требующего дорогостоящего оборудования и реактивов, воспроизводимого в условиях клинической практики может способствовать повышению эффективности диагностического процесса. Активная интеграция современных научно-технических достижений, обобщение клинического опыта, стандартизация методов диагностики и лечения, несомненно, является основой для повышения качества специализированной медицинской помощи населению.

Литература

1. Василенко И. А., Шабалин В. Н., Тычинский В. П. и др. Новая технология прижизненной компьютерной фазовой микроскопии: диагностические возможности и перспективы. Сб. «Радиоэлектроника в медицинской диагностике (оценка функций и состояния организма)» 1995: 164—169.
2. Тычинский В. П. Динамическая фазовая микроскопия: возможен ли «диалог» с клеткой? Успехи физических наук 2007:177:5:535—552.
3. Roy M., Svahn P., Cherel L., Sheppard C. J.R.. Geometric phase-shifting for low-coherence interference microscopy. Optics and Lasers in Engineering 2002:37: 631—641.
4. Галил-Оглы Г. А., Молочков В. А., Сергеев Ю. В. Дерматоонкология. М.: Медицина для всех 2005: 548—549.
5. Лезвинская Е. М. Метод телевизионной компьютерной морфоденситометрии лимфоцитов в диагностике злокачественных лимфом кожи, протекающих по типу эритродермии. Российский журнал кожных и венерических болезней 1998:2:23—26.

СЕЛЕКТИВНАЯ ФОТОТЕРАПИЯ ИМПУЛЬСНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОМ ПСОРИАЗЕ

О. Ю. Олисова, К. В. Смирнов, В. В. Мак,

Кафедра кожных и венерических болезней лечебного факультета ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Терапия ладонно-подошвенного псориаза (ЛПП) до сих пор является сложной задачей. При его лечении применяются синтетические ретиноиды (неотигазон), цитостатики (метотрексат), циклоспорин А (сандиммун), пролонгированный парентеральный бетаметазон (дипроспан), различные местные средства, включая кортикостероидные мази [1,2,3]. Большое место в лечении ЛПП отводится локальной фотохимиотерапии (ПУВА) [4]. Появились работы об успешном применении фототерапии эксимерным лазером с длиной волны 308 нм [5]. Однако эта форма псориаза характеризуется достаточной резистентностью ко многим видам терапии. На фоне применения вышеуказанных методов лечения и препаратов порой отмечаются побочные эффекты, сопоставимые по тяжести с самим заболеванием. В связи с этим существует необходимость в определении других методов лечения ЛПП.

Целью нашей работы было изучение эффективности селективной фототерапии импульсного действия (импульсной СФТ) у больных ладонно-подошвенным псориазом. Принцип действия заключался в воздействии на пораженные участки кожи импульсов ультрафиолетового излучения высокой интенсивности со спектральным диапазоном от 280 до 400 нм, сгруппированных в пачки, что обеспечивало более глубокое проникновение в дерму на пике импульса УФ-излучения, недостижимое при непрерывном облучении. При импульсной СФТ sensibilizatory (внутри и наружно) не применяются. Особенностью импульсного облучения является более высокий порог эритемной активности, при этом в связи с небольшим временем экспозиции не наблюдается обычных для всех остальных световых методов терапии побочных эффектов в виде ожогов, сухости кожи и пигментации. В литературе имеются единичные работы по применению этого метода в лечении дерматозов, в том числе ЛПП [6].

Противопоказаниями к проведению импульсной СФТ считаются эпилепсия и непереносимость ультрафиолетового облучения.

Под нашим наблюдением находилось 14 больных ЛПП в возрасте от 33 до 67 лет с давностью заболевания от 2 до 12 лет. Среди них было 11 женщин и 3 мужчин. Все больные в прошлом использовали различную мазевую терапию, 4 пациента лечились дипроспаном, однако такое лечение приносило лишь временный положительный эффект. Среди 6 больных, лечившихся ПУВА, у 3-х отмечались явления фотодерматита после применения наружного фотосенсибилизатора — аммифурина.

У 10 больных был диагностирован обычный (вульгарный) псориаз, у остальных 4 больных — пустулезный ЛПП. Клиническая картина вульгарной формы ЛПП была представлена очагами гиперкератоза на подошвах с массивным наслоением плотно сидящих крупных серебристо-белых или желтоватых чешуек, после отшелушивания которых обнажалось розовато-красное основание бляшек с четкими границами. На некоторых бляшках имелись болезненные трещины, иногда с кровотечением. Менее выраженные проявления наблюдались на ладонях, где в области тенара и, реже пальцев, располагались четко очерченные инфильтрированные бляшки с крупно- и среднепластинчатым шелушением на поверхности. Практически всегда поражение кожи было симметричным.

При пустулезном ЛПП высыпания чаще всего локализовались симметрично на ладонях в центральной части, в области возвышения большого пальца и мизинца и на своде стоп и пятках в виде желтых пустул диаметром 2—5 мм на разных стадиях развития. Пустулы располагались или на видимой неизменной коже или на инфильтрированном эритематозно-свкамозном фоне. В дальнейшем пустулы ссыхались в гнойные корки, на месте которых оставались красно-бурые пятна. Поражение ногтей встречалось у 9 больных. У 8 больных были поражены ногтевые пластинки ног, у 3 больных — рук. Онихолизис отмечался у 7 больных, подногтевой гиперкератоз — у 5 больных, симптом «наперстка» — у 7 больных, симптом «масляного пятна» — у 8 больных, поперечные борозды — у 4 больных. У одного больного могли наблюдаться сразу несколько симптомов поражения ногтя.

Лечение методом селективной фототерапии импульсного действия больных ЛПП проводили с помощью установки «УФО-05—250И» на базе ртутной лампы высокого давления. Данный аппарат позволяет варьировать параметры сеанса по трем компонентам: длительность импульса, количество импульсов в пачке и количество повторов пачек, что допускало значительную индивидуализацию курсов терапии. Противопоказаний к назначению импульсной СФТ ни у одного больного не было. Курс лечения начинали с 0,5 биодозы (длительность импульса 20 мсек, количество 100, количество повторов 2) и продолжали по методике 3-х разового облучения в неделю со следующим режимом работы: расстояние 1 м, длительность импульса 20 мсек, длительность паузы 20 мсек, количество импульсов вначале не более 100. Первые 10 дней лечения количество импульсов увеличивали

Таблица 1. Основные показатели СФТ импульсного действия у больных ЛПП по методике 3-х разового облучения в неделю

Показатель	Клиническая ремиссия	Значительное улучшение	Улучшение
Число больных (n=14)	7 (50%)	5 (35,7%)	2 (14,3%)
Число процедур	19—22	20—22	18—20
Длительность лечения (недели)	6,5—7,5	6,5—7	6—6,5

Таблица 2. Сроки появления рецидива ЛПП после импульсной СФТ

Импульсная СФТ	6 месяцев	9 месяцев	1 год	1,5 года	2 года	3 года
Количество больных (n=14)	—	2(14,2%)	6(42,9%)	3(21,6%)	2(14,2%)	1 (7,1%)

во время облучения на 10 и соответственно увеличивали количество повторов на 1. Затем количество импульсов увеличивали на 100 с каждым сеансом, а по достижении 7—8-й процедуры число импульсов оставалось неизменным. При этом количество повторов увеличивалось на 1 через процедуру. Начальные признаки регресса сыпи у всех больных в виде уменьшения инфильтрации, легкого побледнения гиперемии, уменьшения количества пустулезных элементов (при пустулезном ЛПП) отмечалось после 5—7 сеанса, чему предшествовало появление вокруг элементов сыпи анемичной более светлой в сравнении с окружающей здоровой кожей зоны, примерно 3—5 мм шириной после 3—4 процедуры. В процессе лечения у 7 больных отмечалась клиническая ремиссия, у 5 больных — значительное улучшение и у 2 больных — улучшение (табл. 1).

Лечение все больные переносили без побочных эффектов. Лечение проводилось в виде монотерапии, однако перед началом лечения для лучшего доступа ультрафиолетовых лучей и отшелушивания очагов поражения применяли 2—5% салициловую мазь.

Сроки наблюдения за больными псориазом, получившими импульсную СФТ, составили от 6 месяцев до 3 лет (табл. 2)

Проведенный опрос пациентов, получавших импульсной СФТ, выявил удовлетворенность проведенным лечением. Практически все опрошенные пациенты заявляли, что этот метод легко переносится, не требует постоянной маевой терапии, может выполняться в амбулаторных условиях.

Таким образом, импульсная селективная фототерапия при лечении ладонно-подошвенного псориаза

является эффективным и безопасным методом лечения данной патологии. За счет высокой интенсивности излучения в импульсе и его кратковременности ИСФТ позволяет сокращать время процедуры и увеличивать дозу излучения за процедуру по сравнению с непрерывным облучением при других методах фототерапии.

Литература

1. Кочергин Н. Г. Циклоспорин в дерматологии. Вестник дерматологии и венерологии, 1992, 8: 19—24.
2. Кубанова А. А., Жилова М. Б., Резайкина А. В. Эффективность применения неогтигазона (ацитретина) в терапии больных с тяжелыми формами псориаза. Вестник дерматологии и венерологии, 2000, 3: 11—12.
3. Заерко В. В. Применение метотрексата в сочетании с ПУВА-терапией и селективной фототерапией в комплексном лечении псориаза. Вестник дерматологии и венерологии, 1994, 3: 32—33.
4. Владимиров В. В., Меньшикова Л. В. Современные представления о псориазе и методы его лечения. Русский медицинский журнал, 1998, т.6, 20 (80): 1318—1323.
5. Пинсон И. Я., Олисова О. Ю. Эксимерный лазер ХРТАС в лечении ладонно-подошвенного и ограниченного бляшечного псориаза. Материалы IX Всероссийского съезда дерматовенерологов Москва, 2005, т.1, с. 109—110.
6. Смирнов К.В., Олисова О. Ю. Сравнительная эффективность локальной ПУВА-терапии и селективной фототерапии импульсного действия в лечении ладонно-подошвенного псориаза. Сборник тезисов научных трудов I Российского конгресса дерматовенерологов Санкт-Петербург, 23—26 сентября 2003, с.84—85

К ВОПРОСУ ОБ ОБОСНОВАННОСТИ ТЕРМИНА ПОСТСКАБИОЗНЫЙ ЗУД

Т. В. Соколова*, **А. П. Малярчук****, **Ю. В. Лопатина*****
 ГИУВ МО РФ*, 25 ЦВКГ РВСН**, МГУ им. М. В. Ломоносова***, Москва

Цель исследования — дать оценку механизмам возникновения постскабиозного зуда (ПЗ), обосновать целесообразность данного термина и определить тактику ведения пациентов при персистенции зуда после полноценной терапии чесотки.

Применяемые методы и технологии. Клиническое обследование больных с использованием дерматоскопа и изучение морфологии самок чесоточного клеща методом микроскопии.

Результаты работы. Модель ведения пациентов

с ПЗ приведена в Приказе МЗ РФ № 162 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Чесотка». Что же врач должен понимать под данным диагнозом? ПЗ — сохранение зуда, как основного субъективного симптома чесотки, у больных после полноценной специфической терапии одним из скабицидов при отсутствии скабиозной лимфоплазии, осложнений чесотки аллергическим дерматитом (микробной экземой, крапивницей и др. аллергическими заболеваниями) и аллергических реакций на скабициды.

Считается, что ПЗ обусловлен сенсибилизацией человека продуктами жизнедеятельности чесоточного клеща, сохраняющимися в коже после проведения специфической терапии. Аллергенами являются его фекалии, оральные секреты, излившиеся при прогрызании хода, и липкий секрет желез яйцевода, приклеивающий яйца к дну хода. Исчезновение зуда после однократной обработки скабицидами свидетельствует против сенсибилизации как основного механизма его возникновения. Зуд так же может быть результатом раздражения нервных окончаний чесоточным клещом. Методом электронного микроскопирования в базальном слое эпидермиса обнаружены свободные нервные окончания, контактирующие с клетками Меркеля.

При обследовании больных чесоткой с помощью дерматоскопа после полноценной обработки скабицидами установлено, что причиной ПЗ является деятельность живых неоплодотворенных самок чесоточного клеща. Они не откладывают яйца и не делают отверстий в крыше хода. Это затрудняет проникновение препарата, сокращает до минимума его контакт с возбудителем и снижает эффективность терапии. Полученные нами данные о динамике попу-

ляции чесоточного клеща свидетельствуют, что число таких самок колеблется сезонно от 9% (август) до 34% (сентябрь). Их нет осенью.

Выводы. Причиной ПЗ является деятельность неоплодотворенных самок чесоточного клеща, сохранивших жизнеспособность после лечения и активно продуцирующих аллергены. Однако они не способны поддерживать размножающуюся популяцию и вскоре погибнут. Правильно ли обозначать данное состояние как постскабиозный зуд? Ведь, по сути дела, чесотка не излечена. Заболевание персистирует за счет молодых неоплодотворенных самок. А контактное действие скабицида ослаблено за счет резкого уменьшения его доступа к возбудителю. Термин постскабиозный предполагает полное уничтожение возбудителя в процессе специфической терапии. Но этот факт может установить только клиницист, обладающий навыками работы с возбудителем. К сожалению таких специалистов очень мало. Наиболее приемлем термин персистирующий зуд, не затрагивающий патогенез возникновения чесотки. Данное состояние предполагает отсутствие скабиозной лимфоплазии, аллергического дерматита как осложнения чесотки или вследствие медикаментозной терапии, а так же других аллергических заболеваний. Клинические проявления заболевания должны быть представлены только расчесами и кровянистыми корочками. При персистирующем зуде, не исчезающем в течение недели после лечения антигистаминными препаратами и топическими стероидами, показана обработка другим скабицидом. Наиболее эффективным средством является спрегаль, который обладает высоким адсорбционным, абсорбционным и пенетрационным потенциалом. Это приводит к полноценному контакту препарата с возбудителем и его гибели.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗАРАЗНЫМИ КОЖНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В Г. ВОРОНЕЖЕ ЗА ПЕРИОД 1999—2007 ГГ.

Л. А. Новикова, Т. М. Бахметьева, Н. В. Кроль, А. А. Бахметьев

Воронежская Государственная Медицинская Академия им. Н. Н. Бурденко, МУЗ ГО г. Воронеж ГКБ № 7

Динамика заболеваемости микроспорией за период 1999—2007 гг. такова: в 2000 году заболеваемость микроспорией увеличилась на 8,1 в сравнении с итоговым значением заболеваемости в 1999 году и составила 71,4 на 100 тыс. населения или 683 случая. В 2001 году было отмечено снижение заболеваемости микроспорией на 31,1 в сравнении с 2000 годом, и составила 47,3 на 100 тыс. населения (464 случая против 683 случаев в 2000 году). В 2002 году был отмечен рост заболеваемости микроспорией на 1,3 в сравнении с 2001 годом, и составила 48,0 на 100 тыс. населения (470 случаев против 464 случаев в 2001 году). В 2003 году было отмечено снижение заболеваемости

микроспорией на 24,6 в сравнении с 2002 годом, и составила 36,0 на 100 тыс. населения (352 случая против 470 случаев в 2002 году). В 2004 году было отмечено снижение заболеваемости микроспорией на 3,1 в сравнении с 2003 годом, и составила 34,9 на 100 тыс. населения (341 случая против 352 случаев в 2003 году). В 2005 году было отмечено снижение заболеваемости микроспорией на 23,2 в сравнении с 2004 годом, и составила 28,2 на 100 тыс. населения (262 случая против 341 случая в 2004 году). В 2006 году было отмечено снижение заболеваемости микроспорией на 22,5 в сравнении с 2005 годом, и составила 21,9 на 100 тыс. населения (203 случая против 262 случаев в 2005 году).

Таблица 1. Заболеваемость инфекционными и паразитарными заболеваниями кожи по нозологиям в абсолютных числах и на 100 тыс. населения города Воронежа (динамика в сравнении с предыдущим годом)

гг. .	микроспория			трихофития			чесотка		
	абсолют	100 тыс. нас.	%	абсолют	100 тыс. нас.	%	абсолют	100 тыс. нас.	%
2000	683	71,4	+8,1	—	—	—	224	23,4	-27,8
2001	464	47,3	-31,1	4	0,4	—	183	18,6	-13,7
2002	470	48,0	+1,3	—	—	—	137	14,0	-25,1
2003	352	36,0	-24,6	2	0,2	—	124	12,7	-9,4
2004	341	34,9	-3,1	—	—	—	76	7,7	-38,7
2005	262	28,2	-23,2	1	0,1	—	76	8,2	0,0
2006	201	21,6	-18,6	2	0,2	+50	130	14,0	+71,0
2007	262	28,5	+29,1	—	—	—	128	14,0	-1,5

По итогам 2007 года заболеваемость микроспорией возросла на 29,1 в сравнении с тем же отчетным периодом 2006 года и составила 28,5 на 100 тыс. населения, что соответствует 262 случаям против 203 случаев в 2006 году.

Динамика заболеваемости чесоткой за период 1999—2007 гг. такова: в 2000 году заболеваемость чесоткой снизилась на 27,8 в сравнении с итоговым значением заболеваемости в 1999 году и составила 23,4 на 100 тыс. населения или 224 случая. В 2001 году было отмечено снижение заболеваемости чесоткой на 13,7 в сравнении с 2000 годом, и составила 18,6 на 100 тыс. населения (183 случая против 224 случаев в 2000 году). В 2002 году было отмечено снижение заболеваемости чесоткой на 25,1 в сравнении с 2001 годом, и составила 14,0 на 100 тыс. населения (137 случаев против 183 случаев в 2001 году). В 2003 году было отмечено снижение заболеваемости чесоткой на 9,4 в сравнении с 2002 годом, и составила 12,7 на 100 тыс. населения (124 случая против 137 случаев в 2002 году). В 2004 году было отмечено снижение заболеваемости чесоткой на 38,7 в сравнении с 2003 годом, и составила 7,7 на 100 тыс. населения (76 случаев против 124 случаев в 2003 году). В 2005 году динамики в заболеваемости чесоткой

не было 0,0 в сравнении с 2004 годом, и составила 8,2 на 100 тыс. населения (76 случаев против 76 случаев в 2004 году). В 2006 году был отмечен рост заболеваемости чесоткой на 71,0% в сравнении с 2005 годом, и составила 14,0 на 100 тыс. населения (130 случаев против 76 случаев в 2005 году). По итогам 2007 года заболеваемость чесоткой снизилась на 1,5 в сравнении с тем же периодом 2006 года и составила 14,0 на 100 тыс. населения, что соответствует 128 случаям против 130 случаев в 2006 году.

Снижение заболеваемости чесоткой связан с улучшением эпидемиологической работы в очагах, проведением массовых профосмотров и активно проводимой санитарно-просветительной работой. Некоторый рост заболеваемости микроспорией связан с полнотой регистрации всех выявленных случаев, с профилактическими медицинскими осмотрами детей, учащихся, студентов и других контингентов граждан, а также с большой миграцией населения и недостаточной гигиенической культурой.

Таким образом, сохранение заразных кожных заболеваний требует усиления совместной работы дерматовенерологической службы города, смежных медицинских работников и активизации санитарно-просветительной работы.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ВИЗУАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЧЕСОТКИ

А. П. Малярчук*, Т. В. Соколова, Ю. В. Лопатина*****

25 ЦВКГ РВСН*, ГИУВ МО РФ**, МГУ им. М. В. Ломоносова***, Москва

Актуальность исследования. Чесотка является распространенным контагиозным паразитарным заболеванием человека. В соответствии с Приказом МЗ РФ № 162 от 2003 года «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Чесотка» диагноз заболевания необходимо подтверждать лабораторно. Эффективность лабораторной диагностики зависит от умения клинициста выявлять чесоточные ходы (ЧХ). Специалист должен знать особенности их локализации и различные клинические варианты, возможность разрушения при расчесывании и т. д.

Для лучшей визуализации ЧХ используется их окрашивание. Для этого всегда необходимо иметь в наличии красители и спирт для их удаления.

Цель исследования — совершенствование визуальной диагностики чесоточных ходов на основе витропрессии с использованием минерального масла.

Применяемые методы и технологии. Лабораторная диагностика чесотки путем извлечения чесоточного клеща из хода или его полного соскоба при его визуализации на основе витропрессии с использованием минерального масла.

Результаты работы. Чесоточные ходы имеют вид прямой или извилистой линии сероватого цвета. Однако обнаружение их требует определенного навыка, особенно, если ходы частично разрушены или к ним приурочены те или иные морфологические элементы. Метод витропрессии основан на визуализации поверхностных кожных гранул (туберкулезная волчанка, саркоидоз) за счет обескровливания капиллярного русла при надавливании предметным стеклом. Паразитарные элементы (самка, яйца, личинки, экскременты), по сути дела являются инородными включениями в эпидермисе. Просветляющий эффект значительно усиливается при предварительном нанесении минерального масла на предполагаемый чесоточный ход перед витропрессией. Использование минерального масла

при соскобе хода предотвращает рассыпание чешуек эпидермиса, на которых фиксированы яйца, яйцевые оболочки и фекалии.

Описание метода. Элементы, подозрительные на наличие чесоточного хода, смазывают минеральным маслом, прижимают предметным стеклом и внимательно рассматривают. Обычно хорошо визуализируется самка и экскременты. Если самка извлекается иглой, то диагноз лабораторно подтвержден. Зачастую приходится ход соскабливать. Обнаружение только экскрементов указывает на необходимость поиска нового хода и использования диагностического критерия — лечение exjuvantibus.

Выводы. Использование метода масляной витропрессии позволили существенно улучшить лабораторную диагностику чесотки военнослужащих.

РЕЗИСТЕНТНОСТИ ФЛОРЫ ЗЕВА И НОСА К АНТИБИОТИКАМ И АНТИМИКОТИКАМ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ НА ПРИМЕРЕ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА

Т. В. Соколова*, Н. А. Кливитская*, И. А. Дьячек*, Е. В. Панкратова*

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ*, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова**

Данные литературы указывают, что ассоциация дрожжей со стафилококками характеризуется развитием антибиотикорезистентности, лизоцимной, гемолитической, ДНК-азной активностями [Реброва Р. Н., 1989; Кузнецова Е. К., 2006].

Цель настоящего исследования — изучение у больных атопическим дерматитом (АтД) микробиоценоза зева и носа и чувствительности флоры к антибактериальным и антимикотическим препаратам.

Материалы и методы исследования. Работа выполнялась на кафедре дерматовенерологии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ. Клинической базой являлся лечебно-диагностический центр НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. Микробиота зева и носа изучена у 65 больных АтД в возрасте от 2 до 53 лет. Мужчин и женщин практически поровну (53% и 47% соответственно). Бактериологические методы использовались для идентификации флоры в зеве и носу. Культуральной диагностике *Candida* предшествовала окраска мазков по Романовскому-Гимзе, позволяющая идентифицировать псевдомицелий, как ключевой механизм патогенеза. Идентификацию стафилококков и стрептококков проводили согласно современной классификации [Акатов А. К. 1983]. Для изучения чувствительности стафилококков и дрожжей рода *Candida* к антибиотикам использовали метод диффузии в агар с применением стандартных бумажных дисков с набором антибиотиков.

Результаты исследования отделяемого зева и носа показали, что они инфицированы в 100% случаев. У больных АтД из отделяемого зева в 1,2 раза чаще вырастают ассоциации различных микроорганизмов по сравнению с монокультурой (55,3% против 44,7%). Среди монокультур в 2,6 раза чаще выростал *St. aureus* по сравнению с *S. albicans* (32,3% против 12,3%). Почти в половине (41,5%) случаев у больных АтД зев колонизирован одновременно золотистым стафилококком и дрожжеподобными грибами *S. albicans*. Иная ситуация типична для носа, где преобладает монокультура (81,5%), представленная в большинстве случаев *St. aureus* (80%).

Случаи резистентности *St. aureus* к тому или иному антибиотику зарегистрированы у 90,8% больных при росте в виде монокультуры и у 100% — при ассоциациях с другими микроорганизмами. Резистентность *S. albicans* к антимикотикам выявлена у 62,5% и 88,9% пациентов соответственно. Резистентность к антибактериальным препаратам *St. aureus* из носа зарегистрирована у 98,7% больных. При моноинфекции установлена резистентность *St. aureus* к 23,5% антибактериальных препаратов, при микст — к 82,3%, что в 3,5 раза больше. При росте *St. aureus* в зеве в виде монокультуры практически все штаммы были резистентны к пенициллину (90,4%), около 1/6 (14,2%) — к эритромицину, 1/10 (9,5%) — к гентамицину и в единичных случаях (4,7%) — к миноциклину. Иная ситуация наблюдалась при росте *St. aureus* в ассоциации с *S. albicans*. Практически все штаммы

St. aureus были резистентны к пенициллину (96,3%), более половины — эритромицину и котримаксозолу (55,5%), около половины — к гентамицину (40,7%), по ¼ — рифампицину (25,9%), квинупрестину/далфопрестину (25,9%), оксациллину (22,2%), около 1/5 — к тетрациклину (18,5%) и клиндамицину (18,5%). Реже регистрировалась резистентность к моксифлоксацину (11,1%), фузидиновой кислоте (11,1%), миноциклину (7,4%) и цефуроксиму (7,4%). При микст-инфекции резистентность *St. aureus* зарегистрирована в среднем к $4,3 \pm 0,7$ антибактериальным препаратам. Все штаммы золотистого стафилококка были чувствительны к ванкомицину, тейкопланину, нитрофурантоину.

Анализ чувствительности *S. albicans*, высеянного из зева, к антимикотикам, показал, что при его росте в виде монокультуры резистентность к нистатину зарегистрирована у 2/3 (62,5%) больных, в сочетании со

St. aureus — в 1,4 раза чаще (82,8%). Все штаммы были чувствительны к амфотерицину В, кетоконазолу, флуконазолу и итраконазолу.

Практически все штаммы *St. aureus*, высеянного из носа в виде монокультуры были резистентны к пенициллину (94,2%), ¼ — эритромицину (28,8%), гентамицину (25%), котримоксозолу (25%), в пределах 1/10 — к рифампицину (11,5%), квинупрестину (11,5%), оксациллину (11,5%), тетрациклину (9,6%), клиндамицину (9,6%), норфлоксацину (9,6%). В единичных случаях отмечена резистентность к цифуроксиму (5,7%), моксифлоксацину (5,7%) и фузидиновой кислоте (1,9%). В среднем резистентность зарегистрирована к $2,5 \pm 0,4$ антибактериальным препаратам. Все штаммы *St. aureus* были чувствительны к ванкомицину, тейкопланину, нитрофурантоину и к миноциклину.

ДИНАМИКА УРОВНЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ СРЕДИ ДЕТЕЙ

М. П. Чернышова, Ю. Б. Тихонова

ООО «Институт медицинской эстетики», Москва,

Медико-профилактический центр ОСБ отделения Сбербанка Татарстан, Казань

Нами проведен сравнительный анализ распространенности АД. Для проведения анализа по данным отчетной формы № 12 использовались следующие показатели: общее количество больных с АД; впервые выявленный АД; заболеваемость по данным обращаемости (всего); показатели рассчитывались по возрастным категориям детей до 17 лет; 0—14 лет; 15—17 лет. Анализируя сведения о распространенности АД среди детей 0—17 лет во временном периоде, была установлена устойчивая тенденция повышения уровня данной патологии, как впервые выявленной, так и суммарной заболеваемости по обращаемости. Ее распространенность в 2000 г. и 2006 г. составила соответственно 349477 (953,5) и 46484 (1489,9) случаев на 100 тыс. соответствующего детского населения от 0 до 17 лет; доли АД в общем объеме болезней кожи и подкожной клетчатки составили соответственно 11,7 и 14,4%. Доминирующие позиции в повышении уровня АД за исходный период заняли дети до 14 лет. Прирост АД у данной возрастной категории составил 64,5%. Для оценки изменения динамики рассматривалась частота впервые установленных случаев АД, которая более объективно отражает сложившуюся ситуацию. Уровень заболеваемости у 0—17-летних детей в 2006 году превысил значение 2000 г. на 71,1%. Од-

нако и степень ее выраженности была более заметна среди детей 0—14 лет (86,5%). В два раза меньше (43,5%) регистрировался прирост данной патологии среди подростков 15—17 лет. Отмеченный факт роста аллергических проявлений у детей младшей возрастной группы свидетельствует о более интенсивном поражении иммунорегуляторных процессов. Данная ситуация нередко обуславливает резистентность к традиционной медикаментозной терапии и определяет трудности выбора оптимальной тактики лечения таких больных. Согласно отчетной статистической документации № 12 в 2000 году доля детей 0—17 лет с АД, состоящих на диспансерном учете, составила 43,8%, соответственно 42,9 и 44,7% детей до 14 лет и 15—17. В 2006 году в сравнении с 2000 г. отмечалось некоторое снижение (–2,3%) доли детей 0—17 лет, относящейся к диспансерной группе, динамика ее снижения среди 0—14-летних проявлялась более отчетливо (–6,7%). Снижение числа детей, состоящих на диспансерном учете, следует связывать с оптимизацией профилактических воздействий, предотвращающих обострение болезни и системой поэтапных мероприятий, которые выполнялись в ЛПУ различного профиля — женских консультациях, детских поликлиниках, центрах профилактической медицины.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКСИМЕРНОГО ЛАЗЕРА

И. В. Верхогляд

Кафедра дерматовенерологии и клинической микологии с курсом лабораторной диагностики и лабораторной микологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

Научные данные последних десятилетий свидетельствуют о важности иммунных нарушений в патогенезе гнездной алопеции (ГА). Отмечена так же связь ГА с некоторыми заболеваниями, в развитии которых особое значение имеют патологические изменения в иммунной системе: витилиго, аутоиммунный тиреозит.

Эффективность применения иммуносупрессивной терапии с использованием системных и топических глюкокортикостероидов подтверждает участие иммунных механизмов в патогенезе ГА.

В настоящее время накоплен достаточный опыт изучения роли иммунологических изменений в патогенезе ГА. Данные научных исследований противоречивы, однако их результаты позволяют предполагать непосредственное участие неспецифического клеточного звена иммунитета в патогенезе ГА.

Большинство авторов считают природу ГА аутоиммунной. Согласно определению V. Praise, профессора дерматологии Калифорнийского медицинского университета, ГА — аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием воспалительного клеточного инфильтрата вокруг волосяных фолликулов (ВФ), состоящего из CD8⁺- и CD4⁺-лимфоцитов, макрофагов и клеток Лангерганса. ГА имеет острую, подострую и хроническую стадии, для каждой из которых характерна своя специфическая иммуногистохимическая картина. Известно, что на ранней стадии повреждение детерминируется тучными клетками и макрофагами, затем появляются лимфоциты Th-1, Th-2, а на хронической стадии преобладает реакция Th-1-лимфоцитов, которые формируют воспалительные инфильтраты вокруг ВФ. S. Kawamura и соавторы в результате проведенных исследований полагают, что Т-клетки инфильтрата вступают во взаимодействие с перифолликулярными или фолликулярными антигенпрезентирующими клетками, в результате чего продуцируется ИФН γ , который лишает клетки кожного сосочка способности поддерживать анагенный рост волос. Известно, что ИФН γ индуцирует антигены HLA-DR на кератиноцитах, экспрессия которых определяется на эпителиальных клетках фолликулов, что подтверждает участие иммунной системы в патогенезе ГА.

Имеются данные о позитивном влиянии на данные иммунопатологические процессы в дерме эксимерного лазера 308 нм (Пинсон И. Я., 2006; Ткаченко С. Б., 2007)

В связи с этим целью нашей работы стало изучение эффективности эксимерного лазера с UVB 308 нм при терапии ГА.

Под нашим наблюдением за период с 2005 по 2008 гг. находилось 67 пациентов с ГА.

В возрасте от 4 до 65 лет, в том числе 5 детей 8—14 лет. Отмечена давность заболевания: до 3 лет — у 18 больных, более 3 лет — у 49.

Лечение проводилось в виде монотерапии. Фотопроцедуры на очаги облысения назначались по методике 2-х и 3-х разового облучения в неделю после определения минимальной фотоэритемной дозы (МЭД).

Обработка очагов проводилась с помощью эксимерного лазера со следующими характеристиками: длина волны 308 нм, плотность энергии во время экспозиции 50—1200 мДж/см², продолжительность импульса 0,5—20 сек, диаметр светового пятна 23×23 мм. В зависимости от типа кожи (по Фитспатрику) дозу UVB увеличивали в 1,5—2 раза по сравнению с МЭД пациента, но не более, что позволяло избежать побочных эффектов.

В результате проведенного лечения у 59 пациентов (88%) в течение первых двух недель терапии отмечалось сокращение зоны «расшатанных» волос, что свидетельствует об остановке прогрессирования заболевания. У 4 пациентов (11%) этот процесс растянулся на 3 недели, у одного пациента (1%) эффекта не наблюдалось. Рост волос отмечался через 3 недели терапии у 55 пациентов (82%), у 7 пациентов (10%) рост волос отмечался на четвертой неделе терапии. У пяти пациентов (7%) роста значительного количества волос не было (отмечался рост единичных депигментированных волос). Почти у всех пациентов с положительной динамикой 58 (86,5%) отсутствовали рецидивы заболевания в течении трех лет (времени наблюдения), у 4 пациентов рецидив возник через период от 2,5 до 3-х лет, но очаги облысения имели значительно меньшие размеры. (рис 1,2,3,4)

В среднем для получения терапевтического эффекта требовалось от 10 до 25 процедур в течение 5 недель до 1,5 месяцев с суммарной дозой UVB 296—315 нм от 50 мДж/см² до 1200 мДж/см², при этом выявлялась обратная связь между дозой UVB и количеством процедур (чем выше была разовая доза, тем меньшее количество сеансов проводилось).

Таким образом, лечение ГА с помощью эксимерного оборудования является современным высокоэффективным методом. Преимуществом, которого можно считать хорошую переносимость, снижен риск побочных эффектов, отсутствие облучения здоровых участков кожи, минимальный риск канцерогенеза благодаря локальному воздействию и относительно низкой суммарной дозе облучения, кроме того, он не требует применения фотосенсибилизаторов. Метод особенно рекомендован ограниченных формах ГА.

СОПРЯЖЕННОСТЬ ВЗАИМОВЛИЯНИЯ ЭНДО- И ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

В. Н. Волгин*, Т. В. Соколова**

ГВКГ им. акад. Н. Н. Бурденко, ГИУВ МО РФ***

Цель работы — изучить роль эндо- и экзогенных факторов в патогенезе базальноклеточного рака кожи (БКРК), их взаимообусловленность и влияние на течение заболевания

Материалы и методы исследования. Анализ авторского варианта 300 «Клинико-эпидемиологических карт» больных БКРК. Статистическая обработка материала с использованием коэффициента корреляции Спирмена и дисперсионного анализа с применением непараметрического критерия Крускала—Уоллиса в лаборатории математической теории эксперимента МГУ им. М. В. Ломоносова.

Результаты исследования. Установлено, что течение БКРК зависит не только от эндо- и экзогенных факторов, но и их сопряженности. Среди эндогенных факторов значимы тип высшей нервной деятельности, группы крови системы АВО, резус фактор. Наиболее тяжело БКРК протекает у меланхоликов (чаще встречались опухоли размером Т2, 5 опухолей и более, рецидивы после проведенной терапии). Наиболее уязвимы лица, имеющие III (B0) группу крови резус-отрицательные и I (0) группу резус-положительные. Наследственная предрасположенность к опухолям выявлена у ¼ больных БКРК, в том числе у ¾ в I линии родства.

Оценена роль экзогенных потенциальных канцерогенов в патогенезе БКРК. Они имели место более, чем в половине (57,7%) случаев. Преобладало воздействие 2 и более канцерогенов (60,5%). Значима роль горючесмазочных веществ (ГСМ) (61,7%) инсоляции (57,3%). Действие ГСМ, радиации и сверхвысокочастотного излучения (СВЧ) наиболее агрессивно проявляется в условиях жаркого климата (3/4 больных) ($p < 0,05$). Характерен отсроченный эффект действия потенциальных канцерогенов (2/3 пациентов) ($p < 0,05$), в среднем через $12,6 \pm 9,3$ лет.

Установлена сопряженность эндо- и экзогенных факторов в патогенезе БКРК. Он в большинстве случаев возникал при периодическом воздействии канцерогенов, а у больных с IV группой крови в 1,3 раза чаще, чем у больных с I (0) группой. У лиц с наследственной предрасположенностью к опухолям при воздействии ГСМ БКРК возникал в 1,3 раза чаще, чем при ее отсутствии. Экзогенные факторы влияют только на размер опухоли и не связаны с их количеством и клинической формой. Радиация способствует формированию крупных опухолей у больных с III и IV группами крови, инсоляция — с I, ГСМ — со II и III. Эндогенные факторы (группа крови) влияют на частоту рецидивирования БКРК после различных видов терапии — рецидивы в 1,3 раза чаще возникали у пациентов со II, III и IV группами крови по сравнению с I.

Выводы. При лечении больных БКРК любым методом следует учитывать тип высшей нервной деятельности. Учитывая более тяжелое течение БКРК у меланхоликов и частое развитие рецидивов заболевания, этой группе больных необходимо проводить удаление опухолей с более широким захватом здоровых тканей. Проведение лечения должно сопровождаться консультацией психолога или психоневролога, а диспансерное наблюдение — быть более целенаправленным. При устройстве людей на работу связанную с действием тех или иных потенциальных канцерогенов следует учитывать группу крови и резус-фактор. Учитывая наибольшую уязвимость людей с III группой крови и отрицательным резус-фактором и с I группой при положительном резус-факторе их профессиональная деятельность не должна сопровождаться воздействием указанных канцерогенов.

ИНФОРМАЦИЯ

Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия последипломного образования

КОНКУРС

НА ЗАМЕЩЕНИЕ ВАКАНТНЫХ ДОЛЖНОСТЕЙ

Профессоров кафедр (д-р наук): неотложной и общей хирургии — 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); нейрохирургии — 0,25 ст.; урологии и хирургической андрологии; травматологии и ортопедии — 0,5 ст.; онкологии — 0,25 ст.; торакальной хирургии; лучевой диагностики — 0,5 ст.; клинической ангиологии и сосудистой хирургии — 2 (0,25 ст.; 0,25 ст.); пластической и реконструктивной микрохирургии с рентгенохирургией — 0,5 ст.; термических поражений, ран и раневой инфекции — 0,5 ст.; клинической фармакологии и терапии; психотерапии, медицинской психологии и сексологии — 0,5 ст.; физической реабилитации и спортивной медицины с курсом восстановительной медицины, по кафедре; медицинской генетики — 3 (1,0 ст.; 0,5 ст.; 0,25 ст.); детской онкологии — 2 (1,0 ст.; 0,25 ст.); патологической анатомии — 3 (1,0 ст.; 0,25 ст.; 0,25 ст.); судебной медицины; здорового образа жизни и философии — 0,5 ст.; мобилизационной подготовки здравоохранения — 0,5 ст.; стоматологии детского возраста.

Доцентов кафедр (канд. наук): общей, лазерной и эндоскопической хирургии с курсом гепатопанкреатобилиарной хирургии, по курсу; урологии и хирургической андрологии; лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики — 0,5 ст.; радиологии — 2 (1,0 ст.; 0,5 ст.); гипербарической оксигенации; нефрологии и гемодиализа; пластической и реконструктивной микрохирургии с рентгенохирургией — 2 (1,0 ст.; 0,5 ст.); термических поражений, ран и раневой инфекции — 2 (0,5 ст.; 0,5 ст.); эндоскопической урологии — 0,5 ст.; клинического ухода и реабилитации — 0,5 ст.; косметологии, челюстно-лицевой и пластической хирургии; гематологии и интенсивной терапии; профпатологии — 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, по кафедре; дерматовенерологии и клинической микологии с курсом лабораторной диагностики и лабораторной микологии — 2 (1,0 ст. по кафедре; 1,0 ст. по курсу); неврологии -2 (1,0 ст.; 1,0 ст. к.н., б/ст.); рефлексологии и мануальной терапии; фтизиопульмонологии; терапии и подростковой медицины;

акушерства и гинекологии — 3 (1,0 ст.; 1,0 ст.; 0,75 ст.); педиатрии; детских инфекционных болезней с курсом детской дерматовенерологии — 3 (1,0 ст.; 1,0 ст.; 0,5 ст.), по кафедре; сестринского дела в педиатрии и акушерства — 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); детской хирургии; клинической физиологии и функциональной диагностики — 2 (1,0 ст.; 0,5 ст.); общей патологии и патофизиологии — 0,5 ст.; авиационной и космической медицины — 3 (1,0 ст.; 0,5 ст.; 0,5 ст.); клинической лабораторной диагностики — 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); ультразвуковой диагностики — 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); микробиологии; вирусологии; гигиены питания; эпидемиологии — 2 (1,0 ст.; 0,5 ст.); общей гигиены и медицины труда; коммунальной гигиены; организации СЭС; медицинского права, общественного здоровья и управления здравоохранением — 2 (0,5 ст.; 0,5 ст.); терапевтической стоматологии; ортопедической и общей стоматологии — 0,5 ст.

Ассистентов кафедр (канд. наук): общей, лазерной и эндоскопической хирургии с курсом гепатопанкреатобилиарной хирургии — 0,5 ст. по кафедре; неотложной и общей хирургии; косметологии, челюстно-лицевой и пластической хирургии — 0,25 ст.; кардиологии; инфекционных болезней — 0,5 ст.; дерматовенерологии и клинической микологии с курсом лабораторной диагностики и лабораторной микологии, по кафедре; неврологии (к.н.; б/ст.); физической реабилитации и спортивной медицины с курсом восстановительной медицины (к.н.; б/ст.) — 0,5 ст. по кафедре; клинической аллергологии; терапии и подростковой медицины — 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); детской оториноларингологии — 0,5 ст.; медицинской генетики; судебной медицины — 0,5 ст.; тропических и паразитарных болезней — 0,5 ст.; медицинского права, общественного здоровья и управления здравоохранением — 0,5 ст.; ортопедической и общей стоматологии; стоматологии детского возраста — 0,5 ст.

Старших преподавателей кафедр (канд. наук, без степени): общей патологии и патофизиологии; медицинской техники; мобилизационной подготовки здравоохранения; иностранных языков.

К участию в конкурсе приглашаются лица, проживающие в г. Москве и Московской области.

Срок подачи заявлений для участия в конкурсном отборе 12.01 — 10.02.2009 г.

Документы согласно положению о конкурсе направляются по адресу:

123995, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1. Ученый совет.

Телефон для справок: (8-499) 252-00-65

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Подготовка рукописи

Рукопись должна быть представлена в 2 экземплярах и напечатана с одной стороны стандартного листа белой бумаги формата А4 (210x297 мм).

Если используется компьютер:

1. Текст набирайте в программе Microsoft Word под Windows, кегль шрифта — 12—14, через 2 интервала.
2. Абзацный отступ НИКОГДА НЕ делайте табуляцией или пробелами.
3. Текст не форматировать и не делать переносов вручную. Не используйте автоматического форматирования заголовков, нумерации (нумерация должна быть сделана вручную).
4. Текст должен иметь поля следующих размеров: верхнее и нижнее — 20 мм, левое — 30 мм, правое — 10 мм
5. Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с титульной.
6. Для таблиц используйте только табличный редактор Winword'a, для диаграмм и графиков — Excel.
7. Таблицы, графики, диаграммы не нужно встраивать в текст, а приложить их отдельными файлами и распечатать на отдельных страницах. В тексте необходимо указать, где они должны располагаться (табл. 1, рис. 1 и т. д.).
8. Тщательно проверьте последнюю версию файла и ее соответствие распечатке.

Титульная страница

Титульная страница должна содержать название статьи, фамилию и инициалы каждого автора, название учреждения (института, где сделана работа). Должны быть указаны имя, отчество, фамилия, телефон, почтовый адрес (факс, электронный адрес) автора, ответственного за ведение переписки. Необходимо наличие подписей всех соавторов и печати лечебного учреждения. Подпись руководителя учреждения желательна.

Резюме и ключевые слова

Вторая страница должна содержать резюме объемом не более чем в 150 слов. Под резюме после обозначения «Ключевые слова» помещается от 3 до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

ированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

Текст

Текст статьи обычно, но не обязательно, делится на разделы с заголовками «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение» или «Выводы». Статьи типа описания случаев (клинические наблюдения), обзоры и редакционные статьи, могут быть оформлены иначе.

Таблицы и иллюстрации

Ограничьтесь теми таблицами и рисунками, которые необходимы для объяснения основных аргументов статьи и оценки степени их обоснованности. Используйте графики как альтернативу таблицам с большим числом данных; не дублируйте материал в графиках и таблицах. Ответственность за точность данных, в том числе математических, несут авторы.

Иллюстрации (рисунки) должны быть нарисованы и сфотографированы профессионально. Иллюстрации могут быть представлены в виде цветных слайдов.

Ссылки и список литературы.

Ссылки в тексте, таблицах и подрисуночных подписях должны быть пронумерованы арабскими цифрами в квадратных скобках.

В списке литературы ставятся точки между инициалами авторов и стандартными сокращениями названий и журналов.

Если цитируется книга, указывается количество страниц в ней. Если цитируется глава из книги, сначала приводится название главы, указываются ее первая и последняя страницы.

Предоставление рукописи

Рукопись должна быть отправлена в адрес редакции с сопроводительным письмом из учреждения. Направление в редакцию работ, опубликованных в других изданиях или посланных в другие редакции, не допускается. Необходимо также прислать 3,5-дюймовую дискету (файл с текстом и отдельно файлы с таблицами и иллюстрациями, название файла должно быть идентично названию текста) или отправить материал по электронной почте. Если возможно, формат текста и форму представления материала согласуйте с редакцией.

**Адрес редакции: г. Москва, 107076, ул. Короленко д. 3, стр. 2
(кафедра дерматовенерологии РМАПО).**

Тел.: (495) 964-11-52.