

постоянно приводит внутреннюю среду (функцию внутренних органов, обменные процессы и т. п.) в соответствие с этими сигналами, обеспечивая гомеостаз. При этом любой поступающий в головной мозг сигнал воздействует как непосредственно через органы чувств на физиологические процессы организма, так и опосредованно через психологические процессы, которые в значительной мере влияют на восприятие и переработку любой поступающей информации. Поэтому одним из наиболее перспективных направлений в реабилитации является разработка комплексного подхода с воздействием на все структуры, вовлеченные в патологический процесс. Для активизации саногенеза и резервных возможностей организма необходимо включение методов восстановительной терапии, обеспечивающих не только купирование локальных проявлений, но и восстановление функциональных возможностей центральной нервной системы

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ И ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОТДЕЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

А.В. Древаль, Т.С. Камынина, В.А. Губкина, Л.А. Марченкова, И.В. Мисникова, О.А. Нечаева, Ю.А. Редькин, И.В. Бахарев, В.В. Богомолов, В.А. Лосева, И.Д. Чих, Е.Ю. Полякова, Т.П. Шестакова

В последние годы первые места в заболеваемости населения занимают так называемые неинфекционные эпидемические болезни, которые тяжелым бременем ложатся на бюджет регионов. Среди них ряд эндокринопатий, в частности сахарный диабет, эндемический зоб, занимает ведущее место. Основные исследования отделения терапевтической эндокринологии проводились по проблемам, связанным с этими заболеваниями.

Сахарный диабет. Исследование эпидемиологии сахарного диабета является основой профилактики данного заболевания и его осложнений. Оценка эффективности различных методов лечения (в том числе обучения) невозможна без создания современной компьютерной системы, позволяющей получать динамические эпидемиологические данные и имеющей возможность сравнения с данными международных центров посредством телекоммуникаций.

Изучены возможности регионального регистра больных сахарным диабетом типа I и типа II (СД-1 и СД-2) в оценке эпидемиологических показателей и качества работы диабетологической службы Московской области, а также осуществлена оптимизация входных и выходных параметров регистров территориального (областного, районного) уровня (Ю.А. Редькин, 1996; И.В. Мисникова, 1999; В.А. Лосева, 1999).

Впервые созданы территориальные регистры СД в двух районах Московской области (Мытищинском — СД-1 и СД-2, в г. Рошале — СД-2). Это позволило провести сравнительный анализ распространенности заболевания, течения осложнений и подходов к лечению СД-1 в регионах с помощью компьютерной программы "Российский компьютерный ре-

гистр”, разработанной специалистами НИИ ЦЭТЭП. На основании сравнения информации регистра с референтной группой представлен анализ степени надежности данных регистра, путем оценки достоверности диагностических методов, применяемых в регионе, что позволило корректировать данные, полученные при формировании регистра.

Установлено, что распространенность СД-1 среди взрослого населения Мытищинского района составляет 85,39 на 100 тыс. населения, причем наибольшая — среди лиц 20-25 лет — 3,28 на 100 тыс. населения, девушек 14-15 лет — 46,55 на 100 тыс. и юношей 18-19 лет — 77,91 на 100 тыс.

В результате создания территориального регистра больных СД-2, включающего данные на 1542 больных, изучена распространенность СД-2 в двух регионах Московской области (по данным обращаемости в поликлиники), которая составила 761,7 на 100 тыс. населения (г. Рошаль — 1828,8 на 100 тыс., Мытищинский район — 622,8 на 100 тыс.). Наибольшая распространенность СД-2 в Мытищинском районе выявлена среди женщин в возрастной группе 65-69 лет (3314 на 100 тыс.), в г. Рошале — в группе старше 70 лет (13 105,9 на 100 тыс.); заболеваемость СД-2 выше в г. Рошаль (107,5) в сравнении с 31,2 на 100 тыс. в Мытищинском районе.

Сравнительный анализ распространенности осложнений СД-2, по данным регистра, показал, что микрососудистые осложнения с большей частотой встречается в г. Рошале, чем в Мытищинском районе, в частности — ретинопатия (89% и 35%), полинейропатия (41% и 11%), нефропатия (18% и 6%), диабетическая стопа (5% и 4% соответственно).

Показано, что факторами, влияющими на степень надежности данных, полученных в результате создания регистра СД-2, являются низкая чувствительность и специфичность методов диагностики диабета и его осложнений. Из-за низкой чувствительности методов диагностики полинейропатии в Мытищинском районе распространенность данного осложнения оказалась значительно выше при обследовании референтной группы (сформированной методом случайной выборки) в сравнении с данными регистра (58,9 и 11,0%). Недостаточная чувствительность методов диагностики ретинопатии в Мытищинском районе (50%) обусловила несоответствие результатов обследования по распространенности данного осложнения референтной группы и данных регистра (40,9 и 35,05%).

Разработаны новые подходы по созданию и функционированию компьютерной программы “Регистр сахарного диабета Московской области” (Мытищинский район и г. Рошаль) и составлены 29 дополнительных форм (базовые, временные, территориальные) в виде стандартных электронных таблиц для суммирования статистически достоверной информации по районам.

Создание регионарного регистра детей, страдающих СД, позволило систематизировать методические подходы к изучению эпидемиологии СД-1, оптимизировать порядок формирования репрезентативной выборки, способствующей более полной оценке состояния педиатрической диабетологической службы в Московской области, что важно с точки зрения планирования лечебно-профилактической помощи детям и обеспечения их лекарственными препаратами и средствами самоконтроля (В.А. Лосева, 1999).

Впервые охарактеризованы распространенность и заболеваемость СД—1 среди детей в возрасте до 15 лет (66,3 и 11,4 на 100000 детского населения соответственно). Установлено, что фактическая распространенность СД—1 среди детей в 1,3 раза превышает регистрируемую по обращаемости. Показано, что в структуре микрососудистых осложнений СД—1 у детей ведущее место занимают полинейропатия нижних конечностей (11,5%), ретинопатия (7,7%), нефропатия (6,9%). Задержка физического развития выявлена у 3,27%, диабетическая хайропатия отмечена у 7% всех обследованных детей.

Впервые для определения степени компенсации СД на популяционном уровне оценивались показатели гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). У 84% взрослых и 67% детей HbA_{1c} превышали нормальные значения, что подтверждало длительность декомпенсации СД и предусматривало необходимость обязательного обучения детей методам самоконтроля с целью предотвращения развития и прогрессирования микрососудистых осложнений.

На базе отделения терапевтической эндокринологии и кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей (ФУВ) МОНИКИ создан “Московский региональный центр по обучению больных сахарным диабетом”, функционируют территориальные центры самоконтроля сахарного диабета в 28 территориях.

Разработаны унифицированные критерии для оценки экономической, медико-социальной и психологической эффективности диабетологической службы в Московской области. Изучена эффективность работы школ самоконтроля в районах Московской области. Всего таких школ на территории области— 28, из них стационарных— 8, в них работают 6 врачей и 13 медсестер (и еще 37 врачей работают по совместительству). Обучено 12,7% больных СД.

Проведен анализ оснащенности районов области современными методами оценки компенсации сахарного диабета, в частности определение HbA_{1c}. Определяется уровень HbA_{1c} в городах: Клин, Балашиха, Электросталь, Красногорск, Серпухов, Раменское, Рошаль, Дмитров, Наро-Фоминск, Мытищи. Регулярно определяется этот показатель у 3,3%, нерегулярно — у 4,9%.

Впервые с целью индуцирования и пролонгирования ремиссии СД использована гипербарическая оксигенация (ГБО) в комплексном лечении больных с неосложненным СД—1 длительностью до 1 года. Изучены механизмы нормализующего воздействия ГБО на гормонально-метаболический статус и энергообмен организма на ранних стадиях развития СД.

Обследовано 53 больных СД—1 длительностью до 1 года (28 муж. и 25 жен. в возрасте от 15 до 39 лет, средний возраст $24,57 \pm 0,92$ года). Больные получали диету 9 стола и интенсифицированную инсулинотерапию. Для ГБО использовались одностенные отечественные барокамеры типа “ОКА-МТ”, “БЛКС-301м”, “БЛКС-303”, “Иртыш”.

Оценивались следующие биохимические и гормональные параметры: уровень гликемии, глюкозурия, остаточная секреция инсулина, С-пептида, контринсулярных гормонов и их метаболитов (СТГ, ТТГ, ТЗ, Т4, адреналина, норадреналина, кортизола и 17-ОКС мочи) в процессе однократ-

ного и повторных курсов ГБО у данной категории больных. С помощью методики непрямой калориметрии изучено влияние ГБО на основной обмен, скорость окисления белков, жиров и углеводов, производство полезной энергии и величину энергопродукции.

На основании результатов исследования установлено, что включение ГБО в комплексное лечение больных СД—1 длительностью до 1 года улучшает компенсацию углеводного обмена, а у 40% из них индуцирует ремиссию заболевания благодаря частичному восстановлению остаточной секреции инсулина и подавлению гиперсекреции адреналина. Изменение содержания других контринсулиновых гормонов и их метаболитов (ТТГ, ТЗ, Т4, 17-ОКС) не является существенным. Индуцирование ремиссии у больных на ранней стадии СД—1 можно ожидать лишь при сохраненной остаточной секреции инсулина (уровень С-пептида натощак более $0,83 \pm 0,3$ нг/мл). Ремиссия возникает чаще у лиц, заболевших СД в возрасте старше 25 лет. Разница в длительности течения СД в рамках первого года заболевания не отражается на частоте возникновения ремиссии.

Показано, что первый курс ГБО оказывает достоверно положительное влияние на все параметры углеводного обмена (гликемию, глюкозурию, гликозилированный гемоглобин). Применение второго и третьего курсов ГБО менее эффективно в отношении нормализации гликемии (стимуляция остаточной секреции инсулина менее выражена).

Установлено, что комплексное лечение СД, включающее ГБО, способствует возрастанию основного обмена, суммарной полезной энергии окисления субстратов и общего потребления продукта при производстве полезной энергии. Биоэнергетический эффект ГБО наиболее выражен у лиц с более длительным течением болезни и при исходной выраженной декомпенсации обмена веществ.

По данным эпидемиологических исследований в различных странах, почти у 25% больных диабетом имеются трофические язвы нижних конечностей. Около 40-60% всех ампутаций нижних конечностей проводится у больных СД. В некоторых районах Московской области частота ампутаций у больных с диабетической стопой достигает 70-90%. В 70% случаев ампутации предшествует язва стопы.

С 1997 года на базе отделения терапевтической эндокринологии функционирует кабинет “Диабетическая стопа”, являющийся методическим центром. Ежегодно здесь проходят амбулаторное обследование и лечение 60-80 больных с язвой стопы, из них 30 госпитализируются в стационар; ежегодно проводится 120-130 малых оперативных вмешательств. Внедрены в практику современные методы лечения диабетической стопы: применяются бактерицидные (антимикробные салфетки “Антивтекс”, гидроколлоидные повязки “Конватек” и раствор “Куриозин” для стимуляции заживления вялотекущих ран). Внедряются превентивные программы обучения и использования специальной ортопедической обуви и вкладных элементов для профилактики поражения стоп и их рецидивов.

В настоящее время ожирение превратилось в глобальную эпидемию и представляет серьезную угрозу состоянию общественного здоровья из-за повышенного риска сопутствующих заболеваний, в частности СД—2. Из-

вестно, что снижение веса у больных СД-2 сопровождается существенным улучшением компенсации углеводного и липидного обмена, снижением показателей систолического и диастолического артериального давления.

Осуществлена сравнительная оценка влияния на состояние углеводного и липидного обмена, уровень секреции эндогенного инсулина, массу тела, артериальную гипертензию нового препарата для лечения ожирения — ингибитора кишечных липаз орлистата и метформина (препарат выбора для лечения больных с СД-2) (Е.Г. Старостина, В.Г. Богомолов).

Все больные (51 чел.) методом простой рандомизации были разделены на 2 группы: 26 больным (1-я группа), был назначен метформин — 500 мг в сутки, 25 больным (2-я группа) — орлистат — 120 мг сут. в основные приемы пищи на фоне гипокалорийной диеты (1200 ккал/сут.). Период наблюдения составил 6 месяцев. К концу исследования масса тела достоверно снизилась в обеих группах ($p < 0,001$). Динамика массы тела (ДМТ) — разница между весом на первом и последнем визитах во 2-й группе составила $-8,68 \pm 4,15$ кг, а в 1-й группе $-4,86 \pm 2,34$ кг ($p = 0,001$). После лечения ИМТ снижился ($p < 0,001$), однако достоверная разница в ИМТ между группами отсутствовала ($p = 0,82$). Динамика ИМТ (ДИМТ) — разница между ИМТ на первом и последнем визитах в обеих группах составила $-3,38 \pm 1,73$ кг/м² и $-1,76 \pm 0,86$ кг/м² соответственно ($p < 0,05$). Окружность талии (ОТ) во 2-й группе достигала $113,62 \pm 10,19$ см. на первом визите и $105,42 \pm 8,16$ см — на последнем ($p < 0,001$), а в 1-й группе — $110,10 \pm 10,91$ и $104,34 \pm 12,28$ соответственно ($p < 0,001$). При этом, разница между группами оказалась статистически недостоверной ($p = 0,34$). Статистическая разница в динамике окружности талии (ДОТ) — разница между ОТ на первом и последнем визитах между группами отсутствовала.

В результате уменьшения массы тела произошло достоверное снижение систолического артериального давления (САД) в обеих группах: с $139,81 \pm 16,34$ до $131,04 \pm 13,75$ мм рт. ст. ($p = 0,024$) и с $137,60 \pm 20,26$ до $127,62 \pm 11,36$ мм рт. ст. ($P = 0,003$), соответственно. При этом отмечено достоверное снижение уровня диастолического артериального давления (ДАД) во 2-й группе ($p = 0,032$). Существенных различий в уровнях САД и ДАД между группами в ходе исследования выявлено не было.

При оценке влияния препаратов на углеводный обмен получено достоверное снижение уровня глюкозы крови натощак ($p < 0,001$) в обеих группах (с $8,59 \pm 1,43$ до $7,16 \pm 1,64$ ммоль/л во 2-й группе и с $8,62 \pm 1,77$ до $7,35 \pm 1,77$ ммоль/л — в 1-й группе), при этом достоверной статистической разницы между группами не получено. Уровень гликированного гемоглобина во 2-й группе достоверно снижился с $9,07 \pm 1,43$ до $7,77 \pm 1,49\%$ ($p = 0,004$), а в 1-й группе — с $8,83 \pm 1,83$ до $8,66 \pm 1,77\%$, однако эти изменения статистически недостоверны ($p = 0,330$). Значимой разницы между двумя группами терапии по уровню гликированного гемоглобина не выявлено ($p = 0,491$).

Для оценки степени инсулинорезистентности использовался индекс НОМА (ИР-НОМА), как индекс, наиболее коррелирующий с результата-

ми определения чувствительности к инсулину с помощью клемп-метода. Существенной динамики в показателях ИР-НОМА между двумя группами в ходе исследования не выявлено, однако в 1-й группе, произошло достоверное снижение этого индекса с $5,81 \pm 4,65$ до $3,37 \pm 2,85$ ($p=0,034$), что говорит о положительном влиянии Метформина на степень инсулинорезистентности при СД-2.

На основании результатов проведенного исследования было показано, что орлистат и метформин оказывают однонаправленное положительное действие на снижение массы тела, ИМТ и ОТ, однако у орлистата это влияние более выражено. Как у орлистата, так и у метформина наблюдается положительное влияние на снижение уровней систолического АД и диастолического АД, углеводный и липидный обмен. Орлистат может быть рекомендован как препарат выбора для лечения больных СД-2 легкого течения, имеющих избыточный вес.

Появление высококачественных сахароснижающих препаратов российского производства, более доступных по стоимости, несомненно имеет большое значение для улучшения обеспечения больных СД-2. Сравнительный анализ качества дженерика и оригинального препарата проходит по трем основным направлениям: фармацевтическая эквивалентность, биоэквивалентность и терапевтическая эквивалентность.

Для выяснения сравнительной эффективности и переносимости диабета производства фирмы «Сервье» и глидиаб (гликлазид) отечественного производства (фирма «Акрихин») нами было проведено исследование терапии этими препаратами у больных СД-2 (20 чел.) в фазе декомпенсации (HbA_{1c} 6,9%), находящихся на диете или получающих монотерапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) в дозе менее половины максимальной. Период наблюдения составил 3 месяца. По дизайну исследования было предусмотрено 6 визитов. Распределение по группам было произведено методом простой рандомизации на визите 2: больным 1-й группы (10 чел) был назначен диабетон, второй — (10 чел) глидиаб.

Исходно больные 1-й и 2-й групп достоверно не различались по возрасту, длительности диабета, средним значениям гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина HbA_{1c} ИМТ, а также ИРИ. Через 3 месяца лечения выраженный сахароснижающий эффект наблюдался как в 1-й группе, так и во 2-й, который выражался в улучшении основных показателей углеводного обмена.

Исследование подтвердило высокую эффективность терапии глидиабом в нормализации углеводного обмена у больных СД-2, а также показало, что эффективность и безопасность терапии глидиабом у больных СД-2 не отличается от эффективности и безопасности лечения диабетом.

В последние годы постпрандиальной гликемии отводится ведущая роль в развитии макрососудистых осложнений сахарного диабета, в связи с чем особое значение приобретают сахароснижающие препараты, устраняющие постпрандиальную гипергликемию за счет восстановления нарушенной при СД-2 ранней (первой) фазы секреции инсулина. К такого рода препаратам относится старликс (натеглинид), являющийся производным аминокислоты D-фенилаланина.

Дозировка старликса и метформина на протяжении всего периода наблюдения не менялась. Эффективность лечения оценивали через 3 месяца по динамике HbA_{1c}. Суточная доза метформина — 500, старликса — 120 мг (перед основными приемами пищи).

Установлено, что комбинация старликса с метформином существенно улучшает показатели тощачовой и постпрандиальной гликемии, способствуют снижению уровня гликированного гемоглобина, причем, независимо от предшествующей монотерапии старликом или метформин. Характерно, что уровень гликемии натощак существенно снизился уже через месяц лечения. При этом, метформин потенцирует действие старликса на постпрандиальную гликемию, в то время как старликс потенцирует действие метформина на гликемию натощак. К концу трехмесячного курса комбинированного лечения на фоне снижения ИМТ существенно снижается HbA_{1c} и возрастает уровень инсулинемии. Такая динамика гликемии, инсулинемии и ИМТ указывает на то, что комбинированная терапия отчасти восстанавливает остаточную секрецию инсулина, вероятно, за счет специфического действия старликса.

Остеопороз. По данным эпидемиологических исследований, постменопаузальным остеопорозом страдает приблизительно 28% жительниц г. Москвы и Московской области старше 50 лет и еще почти 50% женщин имеют остеопению, то есть высокий риск развития остеопороза.

Впервые дана оценка информативности нового метода диагностики — двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) дистального отдела предплечья для определения риска развития компрессионных позвонков.

Результаты денситометрического обследования случайной выборки 64 женщин 45–70 лет показали, что частота выявления остеопороза в различных областях скелета значительно различается: наибольшая — в позвоночнике и области Варда (в 32% и 26% случаев соответственно), а наименьшая — в большом вертеле (в 8%). Остеопения обнаружена у каждой второй женщины во всех отделах скелета за исключением большого вертела, где у большинства обследованных диагностирована нормальная плотность костной ткани.

Установлено, что ДРА поясничного отдела позвоночника позволяет точно оценить риск переломов поясничных позвонков, однако не дает объективного представления о риске компрессионных переломов в грудном отделе позвоночника; ДРА дистального предплечья не позволяет составить представление о состоянии минеральной плотности костной ткани (МПКТ) позвоночника и проксимального отдела бедра, однако наличие остеопороза в дистальном отделе предплечья косвенно указывает на развитие тяжелого остеопороза в позвоночнике, осложненного компрессионными деформациями тел позвонков.

Впервые проведен сравнительный анализ клинической эффективности различных видов гормональной терапии постменопаузального остеопороза и изучена избирательность воздействия лекарственных препаратов на МПКТ различных областей скелета при малых сроках лечения.

Обнаружено, что у больных тяжелым постменопаузальным остеопорозом комбинация кальцитонина и альфакальцитдиола уменьшает костные боли

и психо-эмоциональные нарушения в течение первого месяца лечения, благоприятно отражается на состоянии кальций-фосфорного обмена и улучшает минеральную насыщенность трабекулярной костной ткани костей конечностей и таза.

Впервые изучена клиническая эффективность препаратов естественных метаболитов глицина и лимонтара при постменопаузальной остеопении и климактерическом синдроме. Показано, что комбинация глицина с лимон-таром эффективна при астеноневротическом синдроме в целом и при отдельных психоэмоциональных симптомах в климактерии — раздражительности, лабильности настроения, нарушениях сна.

Впервые изучены особенности метаболического состояния лейкоцитов при постменопаузальной остеопении. Установлена достоверная взаимосвязь между снижением МПКТ у женщин в постменопаузе и повышением активности щелочной фосфатазы в нейтрофилах и сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах, что позволяет рассматривать эти ферменты как метаболические маркеры постменопаузальной остеопении.

Изучена распространенность, патогенез и факторы риска стероидного остеопороза среди женского населения Московской области. Обследовано 56 женщин в возрасте 41-61 лет, длительно (в течение 6 месяцев — 34 лет) получавших ингаляционные (ИКС) или системные кортикостероиды (СКС) по поводу бронхиальной астмы, пузырчатки или системной красной волчанки (1-я группа) и 68 женщин (больных эндогенным гиперкортицизмом) в возрасте 22-67 лет, страдающих болезнью Иценко — Кушинга (БИК), из них 10 находились в активной фазе, 58 — в стадии ремиссии (2-я группа). Контрольная группа была представлена 138 женщинами (22-67 лет) без симптомов эндогенного и ятрогенного гиперкортицизма.

Комплексное обследование включало:

- денситометрическое исследование МПКТ в позвоночнике, в шейке бедра, треугольнике Варда, трохантере и в дистальном отделе предплечья;
- верификацию компрессионных деформаций позвонков (визуальная оценка рентгенограмм грудного и поясничного отделов позвоночника);
- подтверждение активности БИК по данным клинико-гормонального обследования.

Установлено, что у женщин, получавших ИКС как в пре-, так и в постменопаузе частота выявления остеопении и ОП, также как и средние значения МПКТ, статистически не отличались от контроля. У женщин, принимавших СКС, в пременопаузе в 2 раза чаще в сравнении с контролем встречалась остеопения, а в постменопаузе почти в 2 раза чаще диагностировался ОП.

На фоне ИКС частота выявления компрессионных переломов позвонков и лучевой кости в типичном месте была идентична контролю, независимо от возраста. У больных, находящихся на лечении СКС, частота обоих типов переломов в пременопаузе также не отличалась от контроля, в старшей возрастной группе переломы позвонков обнаруживались почти в 3 раза чаще по сравнению с женщинами, не получавшими кортикостероидной терапии. У женщин, лечившихся ИКС, в пременопаузе определялась зависимость МПКТ только от массы тела, а в постменопаузе — достоверная зависимость МПКТ позвоночника и трохантера — от возраста, и

плотности костной ткани всех исследуемых отделов скелета, от длительности периода аменореи и массы тела.

Денситометрическое обследование женщин с БИК показало, что частота остеопении и ОП у больных в активной фазе достоверно выше, чем в соответствующем возрастном контроле.

У пациенток в активной фазе БИК была выявлена достоверная корреляция МПКТ трабекулярных отделов (позвоночника, треугольника Варда и трохантера) с длительностью и тяжестью гиперкортицизма, а также с продолжительностью периода дис- и аменореи, то есть длительностью эстрогенного дефицита.

У больных в стойкой ремиссии в возрасте моложе 45 лет частота выявления остеопении и остеопороза была идентична контролю, а в возрасте старше 45 лет остеопенический синдром выявлялся даже реже, чем у здоровых женщин соответствующего возраста.

В возрасте до 45 лет, несмотря на значительную разницу в уровне костной массы, у больных в активной фазе заболевания и в ремиссии частота выявления компрессионных деформаций позвонков практически не различалась, составляя около 50%, и достоверно превышала частоту компрессионных переломов в контроле. В старшей возрастной группе частота компрессионных переломов у декомпенсированных больных достоверно возрастала и достигала 100%.

Из 30 больных в ремиссии, у 29 из которых были обнаружены компрессионные переломы позвонков (87%), сохранялась МПКТ позвонков. Чтобы исключить завышение денситометрических показателей, которое иногда наблюдается при денситометрии позвоночника в прямой проекции, выборочно 19 больным мы провели дополнительное сканирование позвоночника в латеральной проекции. Во всех случаях показатели МПКТ были нормальными и практически идентичными прямой проекции.

Установлено, что для оценки состояния костной системы у больных в ремиссии БИК наиболее объективным является костная денситометрия, в то же время рентгенологическое исследование позвоночника может привести к постановке ложного диагноза ОП.

Показано, что развитие стероидного ОП на фоне приема СКС или в активной фазе БИК требует обязательно назначения антирезорбтивной терапии, замедляющей потерю костной массы.

Выявлено, что БИК (эндогенный гиперкортицизм) вызывает более тяжелые нарушения минерального костного обмена по сравнению с ятрогенией. В активной фазе заболевания риск стероидного ОП определяется длительностью и тяжестью гиперкортицизма, а также продолжительностью периода дис- и аменореи. В ремиссии БИК МПКТ полностью восстанавливается, очевидно, в первые 10 лет после радикального лечения, при этом у 87% женщин с нормальной МПКТ выявляются компрессионные деформации позвонков. МПКТ скелета в целом определяется стойкостью компенсации и массой тела, МПКТ кортикального вещества, вероятно, и количеством предшествующих беременностей. Назначение миакальцика при стероидном ОП купирует болевой синдром в костях, снижает скорость костного ремоделирования и стабилизирует костную массу в трабекулярных костных отделах — позвоночнике и треугольнике Варда.

Изучена эффективность трех основных методов терапии стероидного ОП, основанных на приеме кальцитонина, фторида натрия и заместительной гормональной терапии эстрогенами. Показано, что у больных стероидным ОП (обследовано 12 женщин 46-67 лет с ятрогенным синильным остеопорозом (ЯСО) и 10 женщин 38-64 лет с БИК в фазе ремиссии) назначение кальцитонина в интермиттирующем режиме (использовали аэрозоль миакальцика) уменьшает костные боли в течение первого месяца лечения.

Как показало исследование биохимических костных маркеров, миакальчик в интермиттирующем режиме уже в течение первых месяцев терапии достоверно снижает скорость костного ремоделирования. У женщин с ЯСО через 4 месяца обнаруживали достоверное снижение уровня остеокальцина и В-изомера С-терминального телопептида коллагена I типа в плазме крови (В-СТТК).

Установлено, что прерывистая терапия кальцитонином повышает МПКТ как в позвоночнике (на 3%), так и в проксимальном отделе бедренной кости (на 4%), в том числе в шейке бедра (на 3,4%) и трохантере (на 4,3%), но не оказывает существенного влияния на МПКТ костей дистального отдела предплечья. Лечение кальцитонином по интермиттирующей схеме должно проводиться не менее 12 месяцев, поскольку при меньшей продолжительности терапии не наблюдается существенного повышения костной массы. Назначение кальцитонина в сочетании с ежедневным приемом 1000-1500 мг кальция не вызывает гипокальциемии, однако способствует снижению уровня общего и ультрафильтруемого магния в плазме крови. При стероидном ОП в постменопаузе лечение фторидом натрия (оссин, грюненталь, Германия) в дозе 80 мг/сут способствует увеличению МПКТ в осевом скелете и проксимальном отделе бедренной кости, а также значительно уменьшает костные боли и улучшает психоэмоциональное состояние больных. Это сопровождается повышением активности щелочной фосфатазы и уровня остеокальцина, уменьшением реабсорбции фосфата в почках и снижением уровня неорганического фосфора в плазме через 4 месяца терапии.

У женщин с ЯСО в менопаузе заместительная гормонотерапия (фемостон, «Солвей Фарма», Франция) эффективна при всех типах климактерических расстройств — нейровегетативных, психоэмоциональных, урогенитальных, однако при небольших сроках лечения не оказывает существенного влияния на костную массу.

Изучена роль гемодиализа в коррекции фосфорно-кальциевого обмена у больных терминальной стадией ХПН, осложненной вторичным гиперпаратиреозом. Совместно с сотрудниками отделения хронического гемодиализа обследовано и пролечено 60 больных, находившихся на программном гемодиализе, и 43 больных на перитонеальном диализе, причем 36 их них обследовано в динамике с интервалом в 1 год, 5 — через 2 года, и 27 больных обследовано и пролечено после аллотрансплантации трупной почки (АТП).

Комплексное обследование больных предусматривало оценку уровня электролитов, паратгормона, щелочной фосфатазы, проведение денситометрии и рентгенографии с целью оценки состояния костной ткани.

Уточнены механизмы воздействия гемо- и перитонеального диализа на МПКТ у данной категории больных, разработаны оптимальные схемы лечения, направленные на увеличение МПКТ и профилактику переломов.

Установлено, что АТПП сопровождается быстрой положительной динамикой в течении почечной остеодистрофии, способствующей увеличению МПКТ. Показано, что снижение МПКТ возрастает при увеличении длительности ХПН вне зависимости от вида заместительной почечной терапии. Показано, что денситометрия и рентгенография являются взаимодополняющими методами, позволяющими проводить скрининг, диагностику, динамическое наблюдение за больными ХПН и коррекцию лечения.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ). Изучены клиничко-генетические аспекты диффузионного токсического зоба (ДТЗ) — роль иммуногенетической системы HLA в патогенезе ДТЗ, детерминированности его различных клинических вариантов (в том числе — при сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями) с использованием метода клиничко-генеалогического анализа и дигито-пальмарной дерматоглифики (Т.С. Камынина, 1995).

Впервые проведено комплексное клиничко-генетическое исследование, основанное на изучении иммуногенетики ДТЗ, клиничко-генеалогическом анализе и оценке качественных и количественных показателей дигито-пальмарной дерматоглифики. Впервые осуществлено экстенсивной направленности популяционно-генетическое исследование среди больных смешанной популяции европеоидов г.Москвы и регионов Московской области с целью изучения ассоциативной связи с ДТЗ как отдельных антигенов HLA класса I, II, так и HLA-фенотипами, гаплотипами. Установлены как положительные, так и отрицательные HLA-ассоциации, касающиеся как антигенов сильного иммунного ответа В- и DR- региона (В8, В15, В17, В35, DR3, DR5, DR7), так и менее значимых с точки зрения нарушения иммунорегуляции большинства антигенов А, Сw, DQ региона. Наибольшей силы экспрессия риска предрасположенности у больных ДТЗ установлена в отношении HLA-B15, В17, В35, DR5, непосредственно причастных к нарушению тиреоидного иммунитета. Установлена иммуногенетическая гетерогенность ДТЗ, соотносимая с его клиническим полиморфизмом и связанная с половой принадлежностью, тяжестью тиреотоксикоза, выраженностью сочетающейся с ДТЗ эндокринной офтальмопатией, склонностью к рецидивированию, наследственной отягощенностью по ДТЗ.

Показано, что ассоциированными с ДТЗ HLA-фенотипами являются DR1-DR2, DR2-DR5, DR3-DR5, DR4-DR5, DR5-DR7; HLA-гаплотипами — А3-В35-DR5 и А1-В8-DR3.

Установлены HLA-маркеры, сочетающиеся с СД-1 — HLA-B8, DR3, DR4 и DR5.

Семейный иммуногенетический анализ подтвердил ассоциацию с семейной предрасположенностью к ДТЗ антигенов сильного иммунного ответа — HLA-B8, В17, В35, DR5. Показано, что наиболее часто встречаемый у пробандов и членов их семей гаплотип HLA-A3-B35-DR5 представлен антигенами, каждый из которых ассоциируется с ДТЗ на популяционном уровне, и это позволяет его рассматривать как гаплотип “предрасположенности” к ДТЗ.

Обнаружены специфические дерматоглифические детерминанты, в том числе связанные с полом, которые могут наследоваться родственниками пробанда, и поэтому их можно рассматривать как маркеры предрасположенности к развитию ДТЗ.

Эндемический зоб. Йоддефицит является одной из важнейших медико-социальных проблем здравоохранения, ведущим этиологическим фактором в развитии эутиреоидного эндемического зоба. Московская область относится к региону йоддефицита, причем эндемия более выражена в северных и менее — в центральных и южных районах. К сожалению, систематическая профилактика йоддефицита, начатая в предвоенные годы и активно осуществляемая, была практически прекращена в начале 70-х годов. Между тем, наиболее уязвимыми контингентами в условиях йоддефицита являются, прежде всего, дети пубертатного периода, беременные и кормящие женщины.

В результате проведенных исследований разработаны единые методологические стандарты для проведения эпидемиологического обследования населения Московской области с целью выявления, лечения и профилактики йоддефицитных состояний. Показано, что при массовом обследовании населения, и прежде всего детей, на наличие зоба при выборе метода пальпации целесообразнее пользоваться классификацией, предложенной ВОЗ, а не О.В. Николаева, поскольку частота верной диагностики эндемического зоба ("эталон" — ультразвуковой метод диагностики) составляет соответственно 78% и 44%, то есть она существенно выше в первом случае.

Установлено, что среди взрослого населения Московской области ($36 \pm 1,2$ года) в районе легкой степени йодной недостаточности (г. Ступино) при отсутствии систематических мер профилактики эндемического зоба (медиана йодурии 9,2 мкг %), частота его достигает 21,3%, хотя уровень ТТГ и не превышает нормальных значений ($1,64 \pm 1,14$ мкЕд/мл).

Впервые на территории Московской области проведено обследование беременных и кормящих женщин с целью выявления эндемического зоба. Показано, что в регионе с легким йоддефицитом (медиана йодурии 9,8 мкг%) среди беременных (обследованы 173 женщины) зоб встречается с частотой 16,7%. С увеличением срока беременности медиана экскреции йода снижается с 15,3 мкг% в I триместре до 8,3 мкг% во II и 10,9 мкг% в III триместрах, что связано с недостаточным покрытием возрастающей потребности в йоде по мере увеличения срока беременности. Соответственно и частота зоба нарастает и составляет 14,3% в I триместре в сравнении с 17,3% во II и 16,9% в III триместрах. Несмотря на то, что у беременных более молодого возраста ($21,9 \pm 2,1$ лет) медиана йодурии ниже, чем у женщин более старшей возрастной группы ($30,0 \pm 4,0$ года), частота встречаемости зоба в последнем случае — выше (11% и 25% соответственно), что, вероятно, связано с большим числом беременностей у женщин старшего возраста, во время которых невосполненный йод-дефицит способствует увеличению щитовидной железы, при этом размер ее не всегда регрессирует после очередных родов.

Между тем, развитие йоддефицитных заболеваний у беременных может быть полностью предотвращено своевременными и проводимыми на регу-

лярной основе профилактическими мероприятиями, в частности, потреблением йодированной соли и(или) назначением йод-содержащих препаратов.

Нами продемонстрировано, что медиана экскреции йода с мочой у женщин, получавших профилактические дозы йода, соответствует норме (11,9 мкг%), а у не получавших — снижена (соответственно частота зоба среди беременных, получавших йод-профилактику, составила 13,9%, а среди не получавших — 17,7%). Если экскреция йода у женщин, не получавших препаратов йода во время беременности, находилась в диапазоне нормальных значений (10-20 мкг%), частота зоба у них составляла 13,5%, то есть не превышала указанный параметр у получавших йод.

Дети и подростки относятся к наиболее чувствительной к йоддефициту группе риска. Среди обследованных нами детей в возрасте 7-15 лет, несмотря на легкую степень йоддефицита (медиана йодурии 8,1-8,9 мкг%), частота зоба нарастает с 4% (в возрасте 7-9 лет) до 15,8% (в 10-12 лет) и до 27,3% в 15 лет, что отражает влияние возраста на рост потребности в йоде. Обнаружено, что у девочек частота встречаемости зоба выше во всех возрастных группах, чем у мальчиков, что, вероятно, обусловлено большей их чувствительностью к дефициту йода.

Установлено, что у детей и подростков, проживающих в экологически разных микрорайонах, степень выраженности дефицита йода совпадала, однако в загрязненном микрорайоне увеличение щитовидной железы определяли в большем проценте наблюдений.

В 2001 году нами совместно с сотрудниками МРНЦ РАМН и Радиологической клиникой РМАПО начато исследование, целью которого явилось определение новых показаний к радиойодтерапии, отработка методов подготовки к лечению ^{131}I , оценка эффективности и безопасности радиойодтерапии в сравнении с общепринятыми методами лечения (хирургическое вмешательство, тиреостатическая терапия).

В настоящее время утвердилось мнение, что все общепринятые методы терапии ДТЗ (консервативный, хирургическая абляция щитовидной железы, радиойодтерапия) являются несовершенными. Это обусловлено тем, что до сих пор не разработана патогенетическая терапия ДТЗ, являющегося аутоиммунным органоспецифическим заболеванием, развитие которого связано с нарушением Т-клеточного и гуморального иммунитета вследствие гиперпродукции ТТГ-рецепторных антител.

И действительно, через 1 год после консервативного лечения (используется мерказолил и другие препараты из группы тионамидов, а также пропилтиоурацил) ремиссия возникает у 40%, гипотиреоз — у 2%, а через год после оперативного лечения гипотиреоз развивается у 19% больных, кроме того, часто диагностируют гипопаратиреоз и парез возвратного нерва. В мировой практике все больший интерес вызывает лечение радиоактивным йодом рецидивирующих и тяжелых форм ДТЗ, поскольку сняты многие ограничения по его использованию, в частности — возрастные и при сочетании ДТЗ и эндокринной офтальмопатии (ЭО). Ранее радиойодтерапию использовали для лечения ДТЗ у лиц старше 40 лет. Вместе с тем, в России до сих пор лечение этих форм ДТЗ традиционно проводится хирургически.

В настоящее время, по мнению большинства тиреоидологов, радиойодтерапия (операция без операции) показана подавляющему большинству боль-

ных ДТЗ. Достоверными противопоказаниями к лечению ДТЗ радиоактивным йодом являются беременность и грудное вскармливание. Доказана не только эффективность радиойодтерапии, превышающая хирургическое лечение во многих отношениях, но также и абсолютная ее безопасность относительно индуцирования опухолей, а также развития врожденных аномалий у плода. Рекомендуется лишь воздерживаться от назначения радиоактивного йода детям, а при неэффективности медикаментозной терапии тиреостатиками им следует рекомендовать хирургическое лечение.

Единственным установленным риском лечения радиоактивным йодом является развитие гипотиреоза. Но это осложнение хорошо прогнозируемо и, кроме того, эффективно и без осложнений лечится адекватными дозами тироксина.

У 30 больных ДТЗ (26 женщин и 4 мужчин, средний возраст — 47 ± 11 лет), находившихся на лечении в отделении терапевтической эндокринологии по поводу декомпенсированного тиреотоксикоза, для коррекции которого в стационарных условиях использовалась радиойодтерапия. Срок госпитализации в нетяжелых и неосложненных случаях составлял в среднем 7–10 дней. У всех обследованных больных ДТЗ характеризовался хроническим рецидивирующим течением (неэффективность тиреоидной терапии в течение 1,5–5 лет). У 3 пациентов рецидивирующий ДТЗ развился спустя 3–6 лет после субтотальной резекции щитовидной железы (ЩЖ). Диагноз ДТЗ в каждом наблюдении был подтвержден данными клинико-гормонального исследования. У 22 больных диагностирован тиреотоксикоз средней тяжести, у 8 других — тяжелое течение заболевания, у 4 больных диагностирована тиреотоксическая миокардиодистрофия, мерцательная аритмия. Тиреоидный объем, по данным УЗИ, до лечения варьировал от 21,8 до 85,0 мл (медиана 37,6 мл). Все пациенты до приема радиоактивного йода получали терапию антитиреоидными препаратами: 26 (86,7%) пациентов — мерказолил в средней дозе 20 мг/сут. и 4 (13,3%) — пропицил в средней дозе 150 мг/сут. Продолжительность приема антитиреоидных препаратов составила от 5 до 168 мес.

У 8 больных была диагностирована ЭО (I ст. — у 4, II ст. — у 4 других). За 1 месяц до радиойодтерапии двум больным ЭО проведено облучение орбит; трое получили курс пульс-терапии метипредом (двое из них — три трехдневных цикла внутривенного капельного введения 1000 мг метипреда), одна больная — курс пульс-терапии преднизолоном (три трехдневных цикла внутривенного капельного введения 270 мг преднизолона). Радиойодтерапия не вызвала ухудшения в офтальмологическом статусе больных ЭО.

С целью восстановления захвата йода ЩЖ тиреостатическая терапия отменялась за 10–21 день до начала РИТ. Использовался изотоп ^{131}I , доза которого подбиралась строго индивидуально и рассчитывалась с учетом кинетики йода в ЩЖ и ее объема. Активность вводимого больным ^{131}I составила $13,2 \pm 7,0$ (от 7,5 до 33 mKu). Препарат вводился однократно. Техника приема препарата относительно проста. В последующем динамическое наблюдение осуществлялось через 1,5; 3; 6; 9 месяцев после лечения. Оценивался объем ЩЖ, тиреоидный статус, частота рецидивов и необходимость повторных курсов РИТ, течение офтальмопатии. Двум больным (6,8%) потребовалось проведение двух курсов радиойодтерапии. Отмечена удовлетворительная переносимость ^{131}I , побочных реакций отмечено не было.

На фоне тиреостатической терапии медианы уровней ТТГ до РИТ — 0,07 (от 0,01 до 1,91 мкЕд/мл). Через 6 недель у 9 (30%) пациентов развился эутиреоз (медиана уровня ТТГ — 0,09 мкЕд/л, св.Т4 — 15,5 пмоль/л, Т3 — 1,8 нмоль/л (нормальное значение 1,2-2,8 нмоль/л), медиана тиреоидного объема — 17,8 мл); у 21 (70%) сохранялся тиреотоксикоз (медиана уровня ТТГ — 0,06 мкЕд/мл, свТ4 — 26,4 пмоль/л, Т3 — 3,6 нмоль/л, что вызвало необходимость в приеме поддерживающих доз β -блокаторов, симптомов развития гипотиреоза отмечено не было.

Через 3 месяца после введения ^{131}I гипотиреоз развился у 16 (53,3%) пациентов. Легкий тиреотоксикоз сохранялся у 4 пациентов (13,3%); медиана ТТГ — 0,04 мкЕд/мл, свТ4 — 25 пмоль/л, что потребовало продолжения приема бета-блокаторов. У 10 (33,5%) пациентов сохранялся стойкий эутиреоз. Через 6 месяцев гипотиреоз развился у 28 (86,8%) пациентов, медиана уровня ТТГ — 3,22, свТ4 — 15,1. Заместительная терапия была продолжена. Тиреотоксикоз сохранялся в одном (3,3%) случае (уровень ТТГ — 0,01 мкЕд/л, свТ4 — 25 пмоль/л (это вызвало необходимость назначения 15 мг/сут. мерказолила), эутиреоз — у одной пациентки (3,3%). Двум больным (6,7%) потребовалось проведение повторных курсов РИТ. Одной пациентке два курса проведены с интервалом в 6 месяцев (через 4 месяца диагностирован гипотиреоз). Другой больной потребовалось проведение трех курсов радиойодтерапии с интервалом в 6 и 12 месяцев (через 4 месяца после последнего курса сохранялся тиреотоксикоз, что, по-видимому, связано с индивидуальными особенностями кинетики йода). Клинических симптомов гипопаратиреоза не было выявлено.

Полученные данные показывают, что радиойодтерапия является весьма перспективным методом лечения больных с ДТЗ. Отмечена удовлетворительная переносимость лечения РИТ и ее безопасность, независимо от объема щитовидной железы. Неблагоприятного влияния на течение сочетающейся в ДТЗ эндокринной офтальмопатии не выявлено. Показано, что режим использования индивидуальных малых доз ^{131}I является оптимальным и помогает избежать ранних осложнений радиойодтерапии — пострадиационного тиреоидита, тяжелого раннего гипопаратиреоза.

ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОТДЕЛЕНИЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И ДЕРМАТООНКОЛОГИИ ЗА ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД

В.А. Молочков, Е.М. Лезвинская, О.В. Карзанов

Со времени создания на базе отделения дерматовенерологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского дерматоонкологической лаборатории в 1989 году профессором Б.А. Беренбейном основным научным направлением отделения становится разработка и совершенствование методов диагностики, терапии злокачественных новообразований кожи. Из группы злокачественных новообразований кожи предметом научных исследований были наиболее часто диагностируемые опухоли кожи: базальноклеточный рак (БКР), злокачественные лимфомы кожи (ЗЛК) и саркома Капоши (СК). Изуча-