

Приобретённая недостаточность гормона роста у взрослых: этиология, клинические проявления, диагностика и возможности лечения

Вакс В.В.^{1,2}, Герасименко О.А.², Дзеранова Л.К.²

¹Оксфордский центр диабета, эндокринологии и метаболизма, Оксфорд, Великобритания

²ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Приобретённая недостаточность соматотропного гормона роста (СТГН) у взрослых все ещё остается одной из актуальных проблем в эндокринологии. В данной статье, адресованной практическому врачу, рассмотрены вопросы физиологии гормона роста у взрослых, а также этиология и диагностика приобретенной СТГН во взрослом возрасте. Инсулинотолерантный тест (ИТТ) считается всеми зарубежными и отечественными научными обществами «золотым» стандартом в диагностике СТГН у взрослых наряду с комбинированным тестом (гонадотропин-рилизинг гормон (ГтРГ) + аргинин). В статье приведены результаты клинических исследований относительно влияния дефицита гормона роста у взрослых на обмен веществ и качество жизни, а также рассмотрена эффективность заместительной терапии гормоном роста на различные клинические проявления СТГН у взрослых. Представлены основные принципы заместительной терапии препаратами гормона роста, схема дозирования, возможные побочные эффекты и тактика дальнейшего наблюдения. *Ключевые слова:* гормон роста, соматотропная недостаточность у взрослых, СТГ-недостаточность, гипопитуитаризм.

Resume: Adult-onset growth hormone deficiency (GHD) remains one of the issues in clinical endocrinology. In this article, which is addressed to practitioners, physiology of growth hormone in adults is reviewed along with etiology and diagnostic criteria of this medical condition. In general, a stimulation test is required to recognize GHD. Insulin tolerance test (ITT) has been considered the gold standard by the most important scientific societies, although alternative tests, in particular GHRH plus arginine have been proposed as valuable alternative to ITT. The results of different clinical studies regarding the impact of adult-onset GH-deficiency on metabolism and quality of life are summarized and beneficial effects of growth hormone replacement therapy on many of the manifestations of GHD reviewed. The management of GHD in adults is discussed including initiation of GH treatment, dose titration and assessment of response during trial period. *Keywords:* growth hormone, growth hormone deficiency in adults, hypopituitarism.

Проблема недостаточности гормона роста (ГР) у детей хорошо изучена и в течение многих лет рассматривалась как заболевание детского возраста. Однако в последние годы активно обсуждается физиологическая роль ГР у взрослых. Показано, что недостаточность ГР у взрослых может проявляться клинически и приводить к серьезным метаболическим нарушениям, которые требуют своевременной диагностики и лечения. Соматотропный гормон (СТГ) впервые был получен в 1985 г. на основе рекомбинантной ДНК с последовательностью аминокислот, идентичной человеческому СТГ. Начиная с этого времени, стали проводиться исследования по изучению влияния заместительной терапии препаратами ГР у взрослых. Окончательно рекомбинантный ГР был одобрен для использования при соматотропной недостаточности (СТГН) у взрослых только около 10 лет спустя – в 1996 г. Приобретённая недостаточность соматотропного гормона роста у взрослых все ещё остается одной из актуальных проблем в эндокринологии. Целый ряд вопросов остается открытым, в частности, необходимость проведения заместительной терапии препаратами ГР у взрослых с СТГ-дефицитом с учетом довольно высоких затрат на стоимость лечения таких пациентов.

Физиология гормона роста у взрослых

СТГ является одним из основных регуляторов метаболизма, осуществляющим свое действие в различных органах, тканях, системах в течение всей жизни посредством как прямого воздействия, так и опосредованно, через основных периферических посредников – инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 типов (ИРФ-I и ИРФ-II). Показано, что ИРФ по химическому строению сходны с инсулином, вырабатываются в печени и воздействуют на специфические рецепторы на поверхности клеток. Различают два типа рецепторов – 1-го и 2-го типа. Содержание и соотношение обоих типов рецепторов широко варьирует в различных тканях. Концентрация ИРФ-I в сыворотке крови имеет прямую корреляцию с содержанием СТГ.

Показано, что с возрастом секреция ГР закономерно снижается, начиная с 20 лет, и каждую последующую декаду жизни количество СТГ уменьшается примерно на 14%. Причем вначале выработка гормона уменьшается в дневные часы, тогда как ночью количество СТГ остается неизменным, затем отмечается уменьшение секреции и в ночные часы.

В течение всей жизни СТГ стимулирует хондрогенез и минерализацию костной ткани, рост тканей и органов, увеличивает мышечный анаболизм, гликогенолиз

и глюконеогенез, проявляет контринсулярную активность, усиливает мобилизацию свободных жирных кислот, абсорбцию кальция и фосфатов в желудочно-кишечном тракте, увеличивает реабсорбцию фосфатов в почках, уменьшает выделение калия и натрия [17].

Основное действие СТГ направлено на регуляцию обмена белков и процессов, связанных с ростом и развитием организма. Под влиянием СТГ усиливается синтез белка в костях, хрящах, мышцах, печени и других внутренних органах, увеличивается количество РНК, синтез ДНК и общее число клеток, повышается синтез орнитиндекарбоксилазы, контролирующей синтез полиаминов и ДНК-зависимой РНК-полимеразы, ускоряется транспорт аминокислот внутрь клетки через клеточную мембрану, уменьшается катаболизм белка, проявляющийся снижением уровня остаточного азота и мочевины в организме и положительным азотистым балансом [1].

СТГ, воздействуя на хондроциты посредством местного увеличения продукции ИРФ-I, стимулирует синтез эпифизарного хряща, оказывая тем самым влияние на рост кости в длину. В связи с активацией перистального роста увеличивается ширина и толщина костей. Одновременно с этим, под влиянием СТГ растут и другие тканевые структуры организма, включая соединительную ткань, мышцы и внутренние органы [18].

После завершения роста СТГ продолжает оставаться одним из важных компонентов системы регуляции метаболизма костной ткани и поддержания ее минеральной плотности. СТГ повышает обмен костной ткани посредством усиления остеобразования через активацию остеобластов, содержащих рецепторы как к СТГ, так и к ИРФ-I.

Действуя через рецептор ИРФ-I, СТГ активирует 1α -гидроксилазу почек, увеличивая превращение транспортной формы витамина D в его активный метаболит — кальцитриол, вследствие чего усиливается абсорбция кальция и фосфатов в кишечнике и реабсорбция фосфатов в почках [19].

На жировой обмен СТГ оказывает преходящее (в течение первых 30–40 мин) инсулиноподобное действие, что проявляется усилением процессов липогенеза. Однако в дальнейшем, наоборот, усиливаются процессы липолиза и мобилизации жира из депо, что приводит к повышению в плазме крови свободных жирных кислот. Липолитический эффект обусловлен уменьшением размера зрелых адипоцитов, что приводит к общему сокращению объема жировой ткани [20].

На углеводный обмен СТГ оказывает кратковременное (в течение первых 30–40 мин) инсулиноподобное действие — повышается поглощение и утилизация глюкозы жировыми и мышечными клетками, подавляется глюконеогенез, что приводит к незначительному снижению содержания глюкозы в крови. Диабетогенное действие СТГ при длительном эффекте заключается в стимуляции α -клеток поджелудочной железы, секретирующих глюкагон, активации глюконеогенеза и подавлении утилизации глюкозы жировой и мышечной тканями, а также в активации ферментов, разрушающих инсулин. Компенсация диабетогенного действия СТГ осуществляется за счет повышения секреции

инсулина, что сопровождается гиперинсулинемией, которая при истощении резервных возможностей β -клеток поджелудочной железы может сменяться гипoinsулинемией, абсолютной инсулиновой недостаточностью и развитием сахарного диабета [21].

СТГ принимает участие в регуляции водно-солевого обмена в организме посредством усиления реабсорбции солей в тубулярном аппарате почек (антинарийуретический эффект) и повышении активности плазменного ренина (через ренин-ангиотензиновую систему).

Показано активирующее влияние СТГ на ЦНС, которое может быть обусловлено увеличением уровня эндорфинов в мозге [22].

Этиология недостаточности гормона роста у взрослых

СТГН у взрослых является одним из проявлений гипопитуитаризма, причем секреция ГР нарушается в первую очередь под воздействием какого-либо патологического процесса в гипоталамо-гипофизарной области. Недостаточность гормонов аденогипофиза развивается в следующей последовательности — вначале нарушается секреция СТГ, затем — гонадотропинов: ЛГ и ФСГ, потом — ТТГ, АКТГ, и в последнюю очередь — пролактин [1].

По данным KIMS — крупного фармако-эпидемиологического исследования пациентов взрослого возраста, страдающих гипопитуитаризмом и получающих заместительную терапию ГР, — наиболее частой причиной приобретенного дефицита ГР у взрослых являются аденомы гипофиза. Общепринято мнение, что микроаденомы гипофиза крайне редко приводят к гипопитуитаризму, тем не менее, показано, что у 42% пациентов с гормонально-неактивной микроаденомой гипофиза при проведении стимуляционного теста с аргинином и гонадотропин-релизинг гормоном (ГРГ) уровень СТГ ниже 4,1 мкг/л [29], что является критерием диагностики СТГН при проведении данного фармакодинамического теста. Примерно в 30% случаев СТГН развивается вследствие гормонально-неактивной аденомы гипофиза, в 11% — на фоне пролактиномы [2]. Примерно в 13% случаях приобретенный дефицит ГР развивается на фоне краниофарингиомы. Способы лечения (нейрохирургическая операция, лучевая терапия, химиотерапия), как правило, не только не позволяют добиться нормализации нарушенных функций, но, напротив, ведут к нарастанию проявлений гипопитуитаризма. Примерно у 50% пациентов, перенесших трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза, отмечается дефицит по крайней мере одного гипофизарного гормона [29]. Облучение головного мозга в дозе 40 Гр и выше практически в 100% случаев осложняется СТГН. К другим, более редким причинам дефицита гормона роста относятся черепно-мозговые травмы, инфекции центральной нервной системы (ЦНС) (менингит, энцефалит и т.д.), поражения сосудистого генеза (в частности — синдром Шиена). Идиопатическая СТГН у взрослых встречается крайне редко [29].

СТГН у взрослых не проявляется ярко выраженной симптоматикой и требует определенной «клини-

ческой настороженности» [23]. Взрослые пациенты с признаками гипоталамо-гипофизарных расстройств, перенесшие нейрохирургическое вмешательство или облучение головного мозга, а также лица, страдающие СТГН с детства, являются группой риска возникновения СТГН во взрослом возрасте.

Распространенность СТГН у взрослых мало изучена и составляет примерно около 10 случаев на 1 000 000 населения в год [24]. В последние годы, благодаря совершенствованию нейрохирургии, лучевой и химиотерапии, значительно увеличилась продолжительность жизни пациентов с объемными образованиями гипофиза, в связи с чем число больных с приобретенной СТГН неуклонно растет.

Диагностика СТГН у взрослых

Согласно Консенсусу по диагностике СТГН у взрослых от 1997 г., а также клиническим рекомендациям Американской Ассоциации эндокринологов (ААСЕ) от 2009 г., диагностика недостаточности ГР осуществляется следующим образом.

1. Диагностика СТГН обязательно должна проводиться у взрослых пациентов с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями или имеющих в анамнезе СТГН с детства или подросткового возраста [1].
2. СТГН у взрослых пациентов с соответствующей клинической симптоматикой устанавливается на основании определения уровня СТГ в ходе стимуляционных тестов.
3. Инсулинотолерантный тест (ИТТ) рекомендуется как «золотой стандарт» в обследовании взрослых пациентов с предполагаемой СТГН. Пик уровня СТГ менее 3 мкг/л в ответ на инсулин-индуцированную гипогликемию выявляет выраженную СТГН. Имеются данные, что ИТТ представляет определенную опасность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также со склонностью к судорогам [2]. Альтернативой ИТТ могут быть стимуляционные пробы с ГРГ и аргинином, проба с глюкагоном и, реже, проба изолированно с аргинином. Тесты с ГРГ-аргинином и ИТТ являются наиболее чувствительными и специфичными среди всех стимуляционных тестов [2, 29]. При этом, проба с ГРГ-аргинином, по сравнению с ИТТ, лучше переносится и не вызывает ряд побочных эффектов. Пограничное значение СТГ для теста с ГРГ-аргинином составляет 4,1 мкг/л, при 95% чувствительности и 91% специфичности; для ИТТ — 5,1 мкг/л, при 96% чувствительности и 92% специфичности [29].
4. Для пациентов с необратимыми поражениями гипоталамо-гипофизарной системы и с пангипопитуитаризмом (недостаточность как минимум трех гипофизарных гормонов), у которых уровень ИРФ-1 находится ниже референтных интервалов (для соответствующего пола и возраста) в отсутствие лечения ГР, СТГН крайне вероятна — в этой ситуации стимуляционные тесты не проводятся [3].
5. Пациентам с гипопитуитаризмом, имеющим дефицит двух и более гормонов передней доли гипофиза, проводится только один стимуляционный

тест, так же как и больным, которым диагноз СТГН был установлен в детстве или подростковом возрасте [3].

6. Пациентам, имеющим дефицит одного гипофизарного гормона или у которых подозревается наличие изолированной СТГН, необходимо проведение двух стимуляционных тестов.
7. Травма головного мозга, а также аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние считаются в настоящее время общепризнанными причинами СТГН у взрослых, хотя данное состояние может носить транзиторный характер. В соответствии с этим, стимуляционные диагностические пробы рекомендовано проводить по меньшей мере через 1 год после происшествия.

Роль ИРФ-1 в диагностике СТГ-недостаточности у взрослых

Поскольку продукция ИРФ-1 в печени и, следовательно, его концентрация в крови зависят от уровня СТГ, определение ИРФ-1 в крови используется как показатель, косвенно характеризующий секреторную функцию соматотрофов. У пациентов, страдающих СТГН, уровень ИРФ-1, как правило, снижен. Это особенно характерно для пациентов, имеющих СТГН с детства. У больных с СТГН с началом во взрослом возрасте отсутствует зависимость между снижением уровня СТГ и ИРФ-1. В небольшом проценте случаев СТГН с детства и у 20–30% больных с СТГН с началом во взрослом возрасте уровень ИРФ-1 может оставаться в пределах референтных значений. В настоящее время принято считать, что у взрослых пациентов значительное снижение уровня ИРФ-1 в сочетании с недостаточностью нескольких гипофизарных гормонов с высокой долей вероятности может служить одним из критериев наличия СТГН. Нормальная концентрация ИРФ-1 в сыворотке крови не может являться поводом для исключения диагноза СТГН. В случае наличия сомнительных результатов, единственным и полноценным диагностическим критерием является тест на стимуляцию секреции СТГ.

Клинические проявления недостаточности гормона роста у взрослых

Характерными признаками наличия СТГН у взрослых являются изменения пропорциональности телосложения за счет отложения жира на животе и уменьшения тощей массы тела, уменьшение мышечной силы и выносливости; снижение уровня основного обмена, снижение минеральной плотности кости, нарушение сократительной функции сердца, увеличение уровня холестерина, истончение и сухость кожных покровов, уменьшение потоотделения, нарушения сна, психологические нарушения.

Пропорциональность телосложения

У взрослых больных с приобретенной СТГН происходит перераспределение соотношения мышечной и жировой ткани — снижается мышечная масса, увеличивается отложение жировой ткани в подкожном депо и в висцеральных полостях (абдоминальное ожи-

рение), в результате чего значительно повышается соотношение «талия-бедро» [20, 23, 25].

Назначение терапии ГР взрослым больным с приобретенной СТГН приводит к уменьшению жировой массы с ее перераспределением из центральных в периферические депо, увеличению тощей массы, общего количества воды (при практически неизменной общей массе тела), что обусловлено анаболическим, липолитическим и антинатрийуретическим действием СТГ [26, 27].

Минеральная плотность костной ткани и костный метаболизм

У взрослых с приобретенной СТГН выявляется снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), повышается вероятность развития остеопороза и риск переломов.

Снижение МПКТ отмечается как в трубчатых костях, так и в трабекулярной ткани позвоночника и более выражено у пациентов, имеющих СТГН с детства, т.е. в большей степени зависит от возраста начала заболевания, чем от его длительности. Остеопороз отмечается примерно у 20% взрослых пациентов с приобретенной СТГН, тогда как среди пациентов с СТГН с детства — у 35% [2]. Среди больных с СТГН отмечается высокая частота переломов, которая снижается на фоне длительной терапии ГР [28].

Увеличение МПКТ у больных СТГН обнаруживается, как правило, через 18 и более месяцев лечения препаратами ГР. В начале лечения отмечается усиление костной резорбции (с увеличением количества структур костной перестройки и образованием неминерализованной костной ткани), в дальнейшем наблюдается усиление процессов формирования кости.

Сердечно-сосудистая система

У взрослых пациентов с приобретенной СТГН по данным эхокардиографии выявляется снижение индекса массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) за счет уменьшения толщины его стенки и межжелудочковой перегородки.

Длительная заместительная терапия ГР приводит к увеличению конечного диастолического и ударного объемов левого желудочка сердца, по-видимому, за счет увеличения массы миокарда левого желудочка (свидетельствует об анаболическом эффекте СТГ не только на скелетные мышцы, но и на миокард) [3].

Эпидемиологические исследования показывают, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди больных с СТГН почти в 2 раза выше, чем в популяции. В основном причиной смерти являются различного рода нарушения церебрального кровообращения, особенно среди женщин [3].

У взрослых больных с СТГН отмечается снижение фибринолитической активности — уменьшение активности ингибитора активатора плазминогена (РАИ-1) и уровня фибриногена, что также может способствовать развитию атеросклероза [1]. В ряде исследований показано, что у взрослых больных с СТГН выявляется артериальная гипертензия [4].

При СТГН у взрослых нарушается метаболизм липопротеинов. По сравнению со здоровыми людьми,

у 80% больных СТГН на фоне избыточной массы тела (по показателю ИМТ) обнаруживается повышение концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Установлено, что у взрослых пациентов с СТГН определяется большее количество атероматозных бляшек в сонных и бедренных артериях, по сравнению с контрольной группой [4].

Данные по изменению липидного обмена после начала лечения ГР весьма разнообразны. В некоторых исследованиях указывается на снижение уровней общего холестерина, ЛПНП, отношения ЛПНП/ЛПВП уже через 2 месяца заместительной терапии ГР [6]. В других работах не отмечено значимого эффекта назначения ГР на улучшение липидного спектра крови в течение первого года терапии [7]. По данным Gibney J. с соавт. [8], после 10-летнего наблюдения за больными, получавшими заместительную терапию ГР, обнаружилось значительное снижение ЛПНП, тогда как в контрольной группе положительной динамики показателя не наблюдалось, при этом уровень ЛПВП достоверно увеличился в обеих группах.

Таким образом, полученные в исследованиях данные показывают антиатерогенный эффект терапии ГР, что, вероятно, при длительном лечении может приводить к снижению риска развития сердечно-сосудистых катастроф.

Водно-солевой обмен

У взрослых больных с приобретенной СТГН, в результате отсутствия антинатрийуретического действия СТГ и стимуляции ренин-ангиотензиновой системы, снижается задержка натрия и уменьшается общее количество жидкости в организме, в основном за счет внеклеточной жидкости. Изменение объема циркулирующей жидкости ведет к уменьшению сердечного выброса, изменению венозного кровотока, снижению температурной толерантности, скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока. Данные изменения водно-солевого обмена нивелируются после начала терапии ГР (экскреция альбумина при этом не изменяется).

Углеводный обмен

У взрослых больных, страдающих СТГН, обнаружено снижение запасов гликогена в печени, однако гипогликемия натощак обнаруживается реже, чем у детей. У пациентов с нормальной массой тела уровень инсулина и глюкозы натощак остается нормальным, тогда как у пациентов с ожирением выявляется гиперинсулинемия, что свидетельствует об инсулинорезистентности [2]. После начала терапии ГР может отмечаться значительное повышение уровня глюкозы, инсулина и С-пептида натощак, но через 6 месяцев показатели снижаются до исходных значений.

Толерантность к физическим нагрузкам

При СТГН у взрослых значительно снижено максимальное потребление кислорода во время физической нагрузки и физическая активность [9]. Низкая

толерантность к физическим нагрузкам обусловлена снижением мышечной массы и мышечной силы, а также нарушением функции сердца и терморегуляции вследствие снижения теплоотдачи [10]. Терапия ГР приводит к повышению максимального потребления кислорода и максимальной энергоотдаче, увеличению мышечной массы и силы [11].

Психологическое состояние

Под термином «качество жизни» принято понимать уровень социального и психологического благополучия, оцениваемый самим пациентом [5].

Взрослые больные с СТГН часто имеют проблемы психосоциального характера — ухудшение качества жизни, взаимоотношений с окружающими людьми в семье и на работе. Взрослые пациенты страдают от «провалов памяти», снижения способности концентрировать внимание, снижения работоспособности, отсутствия инициативы, раздражительности [12, 13]. В настоящее время для оценки качества жизни используется специализированный опросник, разработанный для пациентов с СТГН [13, 14].

Важно также учитывать влияние на психологическое состояние больного таких аспектов, как хроническое (в течение многих лет, а иногда и всей жизни) течение заболевания, нейрохирургическое вмешательство, лучевую терапию, необходимость проведения пожизненной заместительной гормональной терапии. Лечение ГР приводит к улучшению самочувствия и повышению жизненной активности.

Механизмы, через которые происходит улучшение качества жизни у взрослых пациентов с приобретенной СТГН на фоне терапии ГР, остаются неясными, хотя имеется несколько гипотез. В первую очередь, это факторы, связанные с повышением физической выносливости, увеличением мышечной массы и силы мышц, улучшением функции левого желудочка сердца. Другими механизмами, лежащими в основе улучшения качества жизни, могут быть непосредственное улучшение биохимических процессов в мозге и нормализация объема внеклеточной жидкости. Интересным является тот факт, что улучшение показателей качества жизни наблюдается у пациентов, получающих ГР в низких дозах, которые не оказывают значительного влияния на динамику ИРФ-I в сыворотке крови. Предполагается, что одинаковая эффективность терапии ГР, как в течение нескольких месяцев, так и на протяжении нескольких лет, обусловлена непосредственным эффектом СТГ на мозг. Возможность прямого влияния СТГ на функцию ЦНС обосновывается повышением концентрации β -эндорфина и снижением гомованилиновой кислоты (метаболита дофамина), наряду с увеличением уровня ИРФ-I в цереброспинальной жидкости на фоне лечения ГР взрослых больных с приобретенной СТГН. Подобные процессы наблюдаются при успешной терапии депрессивных заболеваний.

Общая смертность в группе пациентов с гипопитуитаризмом достоверно выше, чем в общей популяции, однако роль СТГН в этом вопросе до конца не изучена [29].

Лечение СТГН у взрослых

Показания для назначения заместительной терапии ГР

Все взрослые пациенты с СТГН являются потенциальными кандидатами для назначения заместительной терапии препаратами ГР [1]. Целью такой терапии является устранение уже имеющихся метаболических нарушений и профилактика развития новых. Решение о начале заместительной терапии ГР следует принимать в каждом конкретном случае индивидуально, учитывая выраженность и тяжесть клинических симптомов, наличие сопутствующих заболеваний, возможность выполнения пациентом самостоятельных ежедневных инъекций.

В России зарегистрированы и разрешены к использованию следующие рекомбинантные препараты ГР человека: Растан® (Фармстандарт, Россия), Нордитропин® НордиЛет® (Ново Нордиск, Дания), Хуматроп® (Лилли Франс, Франция), Генотропин® (Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко.КГ, Германия), Сайзен® (Индустрия Фармасьютика Серано С.А., Италия). Централизованно ГР закупается для обеспечения детей, страдающих гипопизарным нанизмом, в рамках программы «7 нозологий». Потребность на 2010–2011 гг. была полностью удовлетворена за счет закупки отечественного препарата ГР Растан®.

Основные принципы заместительной терапии ГР у взрослых

- До назначения препаратов ГР пациенты с гипопитуитаризмом должны быть компенсированы соответствующим назначением препаратов глюкокортикоидов, гормонов щитовидной железы, мужских или женских половых гормонов, препаратов вазопрессина [1].
- Стартовые дозы различны для возрастных групп — в возрасте до 30 лет — 0,4–0,5 мг/сут, 30–60 лет — 0,2–0,3 мг/сут, старше 60 лет — 0,1–0,2 мг/сут [3]. У пациентов с сахарным диабетом или нарушением толерантности к глюкозе используются только низкие дозы ГР — 0,1–0,2 мг/сут [3]. Инъекции препаратов ГР выполняются во второй половине дня, ближе к вечеру (20–22 часов), подкожно в живот или бедро [16].
- Титрация дозы осуществляется с периодичностью в 1–2 месяца, вводимую дозу увеличивают на 0,1–0,2 мг/сут, ориентируясь на клинический ответ, уровень ИРФ-I и глюкозы крови, наличие побочных эффектов.
- Целью терапии является поддержание уровня ИРФ-I в середине диапазона нормальных значений для соответствующего пола и возраста при отсутствии побочных эффектов.

Нами было показано, что большинству больных (52%) для нормализации уровня ИРФ-I требовалось введение 0,53 мг ГР, одинаковому количеству больных (по 19%) — 0,4 или 0,67 мг и только по 5% — 0,27 мг или 0,8 мг. Средняя терапевтическая доза ГР в ходе лечения составила $0,53 \pm 0,023$ мг/п/к ежедневно (0,27–0,8 мг). В перерасчете на массу тела это соответствовало 6 мкг/кг (медиана 0,005 мг/кг/сут, 2,7–12 мкг/кг/сут) [1].

- Через 6 мес после достижения поддерживающей дозы необходимо комплексное обследование. Выполняется оценка клинического статуса, наличия побочных эффектов, исследование уровня ИРФ-I в сыворотке крови, а также уровня глюкозы натощак [3]. Липидный профиль рекомендовано исследовать ежегодно. Оценка качества жизни проводится каждые 6 или 12 мес. В случае отклонений в значениях МПКТ до начала лечения (по результатам рентгеновской денситометрии), исследование необходимо повторить через 2–3 года. При наличии опухоли гипоталамо-гипофизарной системы или остаточной опухолевой ткани после операции необходимо контрольное МРТ-исследование головного мозга 1 раз в 12 мес (диссертация соискание степени д.м.н., 2004 г).
- Поскольку потребность в ГР с возрастом снижается, доза препарата должна корректироваться у пациентов пожилого и старческого возраста [1]. В случае возникновения побочных эффектов доза ГР должна быть уменьшена до минимально переносимой. Продолжительность заместительной терапии ГР зависит от клинического эффекта — при отсутствии улучшения клинического состояния пациента после 2 лет терапии показано прекращение лечения [3].

Побочные эффекты и возможные осложнения, связанные с заместительной терапией ГР

В ходе первых научных исследований, посвященных терапии ГР, как правило, использовались большие дозы препарата, что приводило к серьезным побочным эффектам. В дальнейшем, с уменьшением лечебной дозы ГР, побочные эффекты стали отмечаться гораздо реже, что улучшило безопасность и переносимость заместительной терапии ГР [15]. Большинство побочных эффектов связаны с метаболическим действием ГР и являются дозозависимыми, транзиторными, и наблюдаются в течение первых трех месяцев терапии, что, как правило, не требует отмены препарата [1, 2].

Одним из наиболее распространенных осложнений является задержка жидкости (5–18% пациентов), которая клинически может проявляться парестезиями, миалгией, скованностью в суставах, артралгиями, периферическими отеками и т.д.

Остаются определенные сомнения относительно влияния ГР на риск онкологических процессов — как на возникновение новых, так и на рецидив предшествующих. В ходе крупных исследований (National Cooperative Growth Study, KIMS) показано, что терапия ГР не повышает риск возникновения или рецидива опухоли, однако абсолютным противопоказанием к проведению терапии СТГ является наличие активного злокачественного процесса [2, 29]. Лечение СТГН у пациентов с сахарным диабетом может потребовать коррекции доз сахароснижающих препаратов [2], так как ГР снижает чувствительность периферических тканей к инсулину. Следует отметить, что ухудшение контроля гликемии, как правило, выражено незначительно и быстро проходит [29]. Также рекомендован мониторинг функции щитовидной железы и надпочечников в ходе терапии ГР [29].

Таким образом, в комплексную реабилитационную терапию взрослых пациентов с гипопитуитаризмом, развившимся на фоне опухоли гипофиза с последующим ее хирургическим лечением и/или лучевой/химиотерапией, кроме традиционной заместительной терапии глюкокортикоидами, тиреоидными препаратами и препаратами половых гормонов, может быть включена заместительная терапия ГР. Лечение ГР способствует уменьшению клинических проявлений СТГН, что ведет к увеличению плотности костной ткани и мышечной массы, снижению веса, улучшению показателей сердечно-сосудистой системы (массы миокарда левого желудочка, сердечного выброса), нормализации уровня липидов крови, а также к улучшению социальной адаптации и качества жизни больных.

Л и т е р а т у р а

1. Диагностика и лечение приобретенной недостаточности гормона роста у взрослых / И.И. Дедов, В.В. Вакс, Е.И. Марова. — М., 2001.
2. Evaluation and treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — V. 91. — P. 1621–1634
3. AACE Medical Guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients — 2009 Update // ENDOCRINE PRACTICE. — 2009. — V. 15 (Suppl 2) September/October.
4. Markussis V., Beshyah S.A., Fisher C., Sharp P., Nicolaidis A.N., Johnston D.G. Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults // Lancet. — 1992. — № 340. — P. 1188–1192.
5. McGauley G.A., Cuneo R.C., Salomon F., Sonksen P.H. Psychological well-being before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency // Horm Res. — № 33. — P. 52–54.
6. Binnerts A., Swart G.R., Wilson J.H.P. et al. The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient patients on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis as well as on body composition // Clin Endocrinol. — 1992. — № 37. — P. 79–87.
7. Jorgensen J.O.L., Pedersen S.A., Thuesen L. et al. Beneficial effects of growth hormone in GH-deficient adults // Lancet. — 1989. — № 1. — P. 1221–5.
8. Gibney J., Wallace J.D., Spinks T. et al. The effect of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients // J Clin Endocrinol Metab. — 1999. — № 84. — P. 2596–2602.
9. Taaffe D.R., Pruitt L., Reim J., Hintz R., Butterfield G., Hoffman A.R., Marcus R. Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 1994. — № 79. — P. 1361–1366.
10. Bengtsson B.-A., Eden S., Lonn L. et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH // J Clin Endoc Metab. — 1993. — № 76. — P. 309–315.
11. Powrie J., Weissberger A., Sonksen P. Growth hormone replacement therapy for growth hormone-deficient adults // Drugs. — 1995. — № 49. — P. 656–663.
12. Burman P., Deijen J.B. Quality of life and cognitive function in patients with pituitary insufficiency // Psychother Psychosom. — 1998. — № 67. — P. 154–167.
13. McGauley G.A., Cuneo R.C., Salomon F. et al. Growth hormone deficiency and quality of life // Horm Res. — 1996. — № 45. — P. 34–37.
14. Hunt S.M., McKenna S.P., Doward L.C. Preliminary report on the development of a disease-specific instrument for assessing quality of life of adults with growth hormone deficiency // Acta Endocrinol. — 1993. — № 128. — P. 37–40.
15. Hoffman A.R., Strasburger C.J., Zagar A., Blum W.F., Kehely A., Hartman M.L. T002 Study Group. Efficacy and tolerability of an individualized dosing regimen for adult growth hormone replacement therapy in comparison with fixed body weight-based dosing // J Clin Endocrinol Metab. — 2004. — № 89. — P. 3224–3233.
16. Ho K.Y., Evans W.S., Blizzard R.M., et al. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations // J Clin Endocrinol Metab. — 1987. — № 64. — P. 51–58.

17. AACE Clinical practice Guidelines for growth hormone use in adults and children // *Am Ass Clin Endocrinol and Am Coll Endocrinol*. – 1998.
18. Cuneo R.C., Salomon F., Wiles C.M. et al. Skeletal muscle performance in adults with growth hormone deficiency // *Horm Res*. – 1990. – № 33. – P. 55–60.
19. Rosen T., Wiren L., Wilhelmsen L., Wiklund I., Bengtsson B.A. Decreased physiological well-being in adult patients with growth hormone deficiency // *Clin Endocrinol*. – 1994. – № 40. – P. 111–116.
20. Binnerts A., Deurenberg P., Swart G.R. et al. Body composition in growth hormone-deficient adults // *Am J Clin Nutr*. – 1992. – № 55. – P. 918–923.
21. Cuneo R.C., Salomon F., McGauley G.A., Sonksen P.H. The growth hormone deficiency syndrome in adults // *Clin Endocrinol*. – 1992. – № 37. – P. 387–397.
22. Baum H.B.A., Katznelson L., Sherman J.C. et al. Effects of physiological growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life in patients with adult-onset GH deficiency // *J Clin Endoc Metab*. – 1998. – № 83. – P. 3184–3189.
23. Powrie J., Weissberger A., Sonksen P. Growth hormone replacement therapy for growth hormone-deficient adults // *Drugs*. – 1995. – № 49. – P. 656–663.
24. Hoffman D.M., O'Sullivan A.J., Baxter R.C., Ho K.K.Y. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults // *Lancet*. – 1994. – № 343. – P. 1064–1068.
25. Rosen T., Bosaeus I., Tolli J. et al. Increased body fat mass and decreased extracellular fluid volume in adults with growth hormone deficiency // *Clin Endocrinol*. – 1993. – № 38. – P. 63–71.
26. Hoffman D.M., O'Sullivan A.J., Freund J., Ho K.K. Adults with growth hormone deficiency have abnormal body composition but normal energy metabolism // *J Clin Endoc Metab*. – 1995. – № 80. – P. 72–77.
27. Snel Y.E., Doerga M.E., Brummer R.J. et al. Resting metabolic rate, body composition and related hormonal parameters in growth hormone-deficient adults before and after growth hormone replacement therapy // *Eur J Endocrinol*. – 1995. – № 133. – P. 445–450.
28. Wuster C., Abs R., Bengtsson B.A. et al. The influence of growth hormone (GH) deficiency, GH replacement therapy and other aspects of hypopituitarism on bone mineral density and fracture rate: evidence from a large-scale pharmacoepidemiological survey // *KIMS abstracts*. – 1999.
29. Evaluation and treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2011. – № 96 (6). – P. 1587–1609

Вакс В.В.	д.м.н., консультант Оксфордского центра диабета, эндокринологии и метаболизма, Оксфорд, Великобритания E-mail: vaks_1@hotmail.com
Герасименко О.А.	аспирант ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: olga84@yandex.ru
Дзеранова Л.К.	д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: metabol@endocrincentr.ru

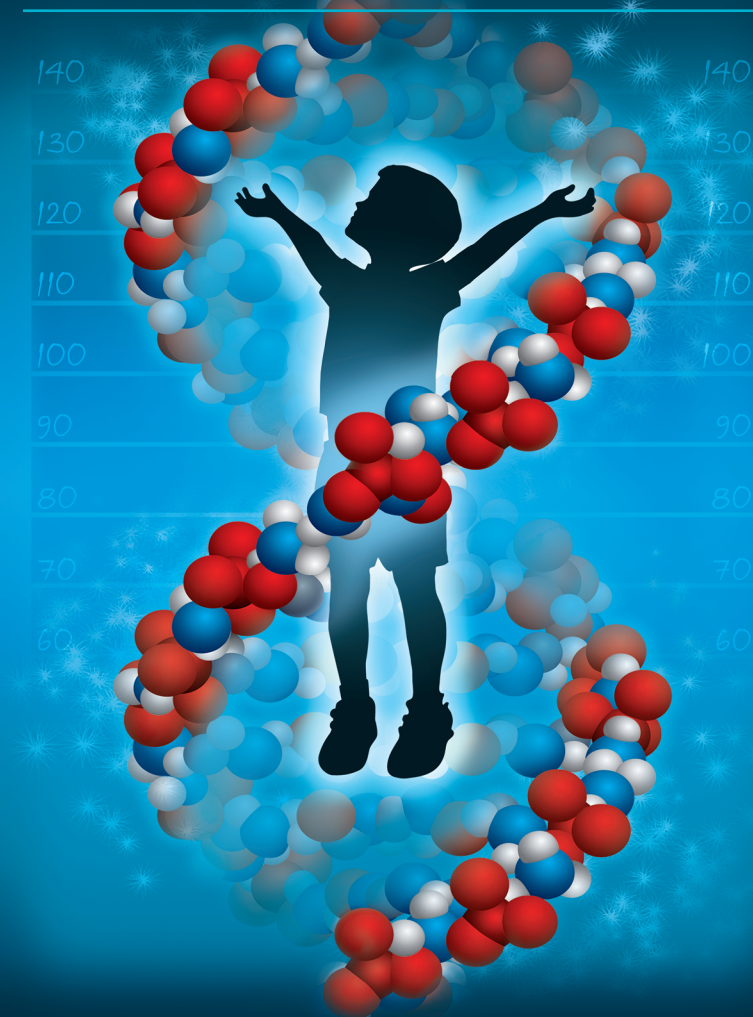
• РОССИЙСКАЯ НАУКА •

• ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ •

• МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА •

соматропин Растан®

**ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ
ПРЕПАРАТ ГОРМОНА РОСТА**



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ЗАДЕРЖКА РОСТА У ДЕТЕЙ: • Дефицит гормона роста (25-35 мкг/кг/сут)
• Синдром Шерешевского-Тернера (50 мкг/кг/сут)

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (50 мкг/кг/сут)

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА У ВЗРОСЛЫХ

ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-УФАВИТА». Т./ф.: (495) 970 00 30/32 www.pharmstd.ru

РУ ЛС-001603 от 26.05.2006

Коррекция артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на жесткость артерий

Викулова О.К.

ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Повышение жесткости артерий является одним из мощных патогенетических факторов, ассоциированных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и метаболическим синдромом. Коррекция жесткости артерий имеет приоритетное значение для снижения риска прогрессирования атеросклероза и органопroteкции. Терапия ингибиторами АПФ (Амприлан) обеспечивает не только высокий антигипертензивный эффект, но и достоверное улучшение параметров, характеризующих жесткость артерий, что свидетельствует о дополнительном вазопротективном действии этого препарата. *Ключевые слова:* жесткость артерий, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, дигитальная тонометрия, ингибиторы АПФ.

Resume. Elevation of the arterial stiffness is one of the important pathogenic factors associated with a high risk of cardiovascular complications and mortality rate in patients with diabetes and metabolic syndrome. Correction of the arterial stiffness has a great value for decrease of the risk of atherosclerosis progress and organ protection. Therapy with ACE inhibitor ramipril provides not only high antihypertensive effect but also significant improvement of parameters of the arterial stiffness which indicates an additional vasoprotective effect of the drug. *Keywords:* arterial stiffness, type 2 diabetes, metabolic syndrome, digital tonometry, ACE inhibitors.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой заболевание, при котором сконцентрированы практически все известные факторы риска атеросклероза (гипергликемия, гипертензия, гиперлипидемия, висцеральное ожирение и др.) [1].

Эндотелий сосудов является первым слоем клеток, своего рода барьером, который сталкивается с неблагоприятным воздействием метаболических и гемодинамических факторов.

Что происходит с сосудом под действием факторов риска при СД? Установлено, что в условиях гипергликемии снижается продукция эндотелиальными клетками оксида азота (NO) – сосудорасширяющего и антиатерогенного фактора, происходит активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и повышение продукции ангиотензина-II и эндотелина, активация молекул адгезии и миграции лейкоцитов, свертывающей системы крови, ростовых факторов, продукции коллагена и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов (ГМК) [2, 3]. Таким образом, развивается целый комплекс нарушений, ведущих к структурным изменениям сосудистой стенки, которые представляют собой не что иное, как ранние проявления атеросклероза.

Для характеристики процессов ремоделирования сосудов, отражающих не только структурные, но и важнейшие функциональные нарушения – снижение NO-зависимой вазодилатации, принят термин «жесткость артерий» (англ. arterial stiffness) [4]. Признаками повышения жесткости артерий являются увеличение скорости пульсовой волны (СПВ) и изменение ряда

коэффициентов эластичности и ригидности артерий, выявляемых при ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) и периферической (дигитальной) тонометрии. Клиническим эквивалентом жесткости артерий признано повышение пульсового давления (ПАД) [4, 5].

Многочисленные исследования подтверждают данные о повышении жесткости артерий у пациентов с СД2, прогрессирующие при развитии микро- и макрососудистых осложнений [6–11]. Возраст – естественный и не поддающийся коррекции фактор жесткости артерий, однако у пациентов с СД2 во всех возрастных группах этот показатель значимо выше, чем у лиц без диабета [12]. Повышение жесткости артерий выявляется даже в самом молодом возрасте – у детей и подростков с СД1 [13] и так же, как при СД2, ассоциируется с развитием и прогрессированием микро- и макрососудистой патологии [14].

Изменения жесткости артерий обнаруживаются очень рано, уже на предиабетической стадии нарушений углеводного обмена – нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушенной гликемии натощак (НГН) [15, 16], а также у лиц с метаболическим синдромом [17–19], подтверждая классическую гипотезу раннего развития макрососудистых осложнений до клинического дебюта СД [20].

Эти данные позволяют рассматривать жесткость артерий в качестве одного из ранних предикторов сосудистой патологии при СД, ассоциированного с риском смертности этих пациентов [21].

В настоящее время получены доказательства прямой связи между повышением жесткости артерий

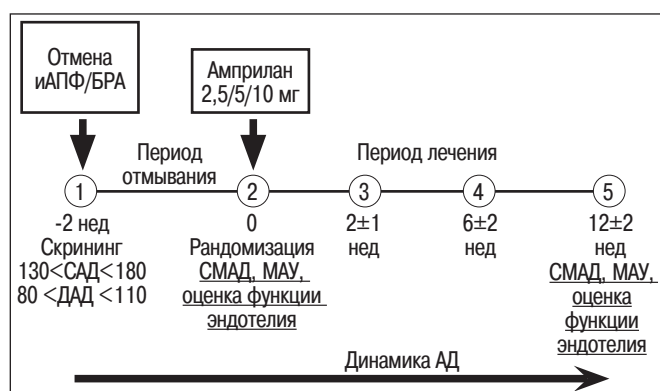


Рис. 1. Дизайн исследования

и активацией РАС, обусловленной, прежде всего, негемодинамическими профиброгенными эффектами [3, 22]. Таким образом, блокада патологических эффектов РАС имеет приоритетное значение не только для коррекции артериальной гипертензии (АГ), но и снижения риска развития и прогрессирования атеросклероза.

Именно с позиций органопротекции ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), убедительно доказавшие антиатеросклеротические свойства и достоверное снижение сердечно-сосудистых событий и смертности в крупных рандомизированных исследованиях [23, 24], являются препаратами выбора у пациентов с СД2, как на доклинической стадии атеросклероза, так и при уже развившемся поражении органов-мишеней.

Целью нашего исследования было изучить антигипертензивную эффективность Амприлана — представителя класса иАПФ (рамприл, KRKA) и его влияние на параметры жесткости артерий у пациентов с СД2 и АГ.

Материалы и методы исследования

В исследование включались пациенты с СД2 и АГ с неудовлетворительным контролем АД на предшествующей терапии — уровнем систолического АД (САД): $130 < \text{САД} < 180$ и/или диастолического АД (ДАД): $80 < \text{ДАД} < 110$ мм рт. ст. на визите скрининг. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Показатель	Среднее \pm SD/%
Возраст (лет)	65,2 \pm 6,9
Пол (м/ж)	5/25
Длительность СД (лет)	10,1 \pm 6,9
Длительность АГ (лет)	15,4 \pm 6,9
HbA _{1c} (%)	8,1 \pm 1,8
ИМТ (кг/м ²)	30,7 \pm 5,5
Среднее САД (мм рт. ст.)	147,8 \pm 12,7
Среднее ДАД (мм рт. ст.)	84,6 \pm 7,6
Общий холестерин (ммоль/л)	5,7 \pm 1,1
Триглицериды (ммоль/л)	2,0 \pm 1,6
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л)	3,5 \pm 0,9
Курение (да/нет %)	10/90
Отягощенная наследственность по АГ (да/нет %)	73,3/26,7
ИБС (да/нет %)	43,3/56,7

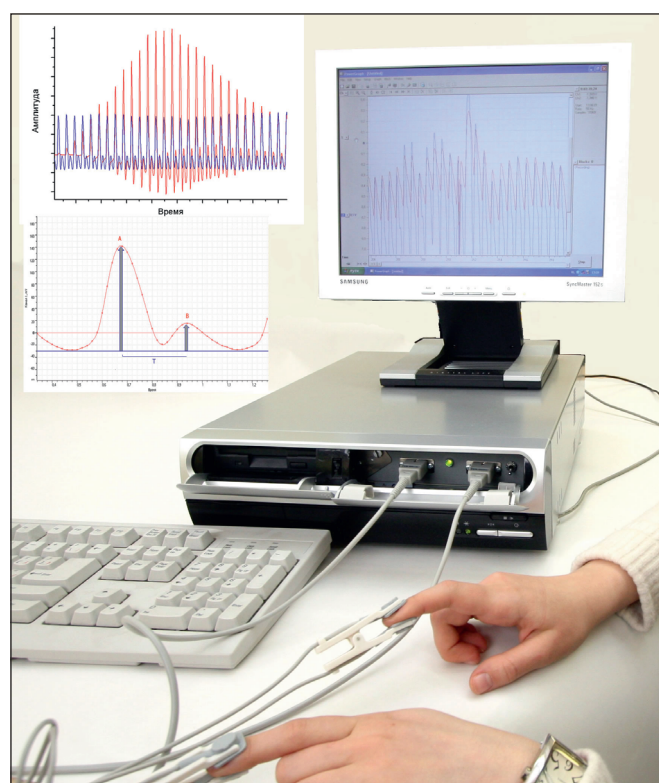


Рис. 2. Анализатор состояния функции эндотелия «Ангиоскан» (АСФЭ).

Дизайн исследования представлен на схеме (рис. 1). На визите 1 проводилась отмена препаратов, влияющих на РАС: иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина-II (БРА), если пациент получал данную терапию на момент включения. Антигипертензивная терапия препаратами других классов продолжалась в течение всего периода исследования. После периода отмыкания, который составлял не менее 2 недель, назначался Амприлан в дозе 2,5–10 мг по усмотрению исследователя, титрование дозы было возможно на каждом визите в зависимости от показателей АД. Период лечения — 3 месяца (12 ± 2 недели). Было включено 30 пациентов, 27 пациентов полностью завершили исследование.

Степень компенсации углеводного обмена оценивали по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) мето-

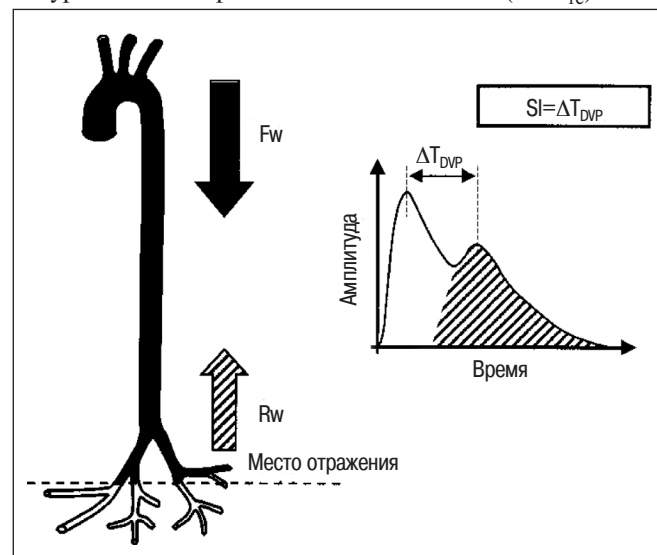


Рис. 3. Схема формирования ПВ.

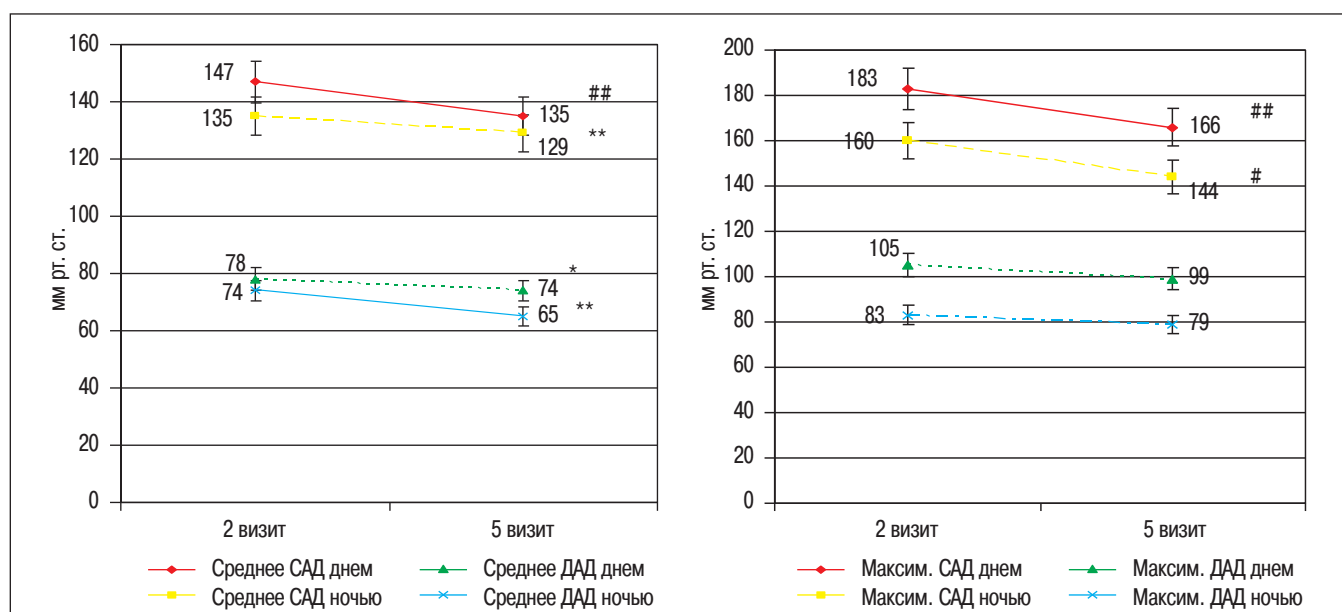


Рис. 4. Динамика среднего и максимального АД по данным СМАД на фоне терапии Амприланом.

дом ионообменной хроматографии на биохимическом анализаторе «Abbott Laboratories», США (норма <6,4%).

Исследование функции почек

Суточная экскреция альбумина с мочой определялась нефелометрическим методом на биохимическом анализаторе «Abbot Spectrum» (фирма «Abbot Laboratories», США).

Исследование состояния сердечно-сосудистой системы

Показатели АД оценивали по данным измерений при помощи калиброванного сфигмоманометра на каждом визите (среднее из 3 последовательных измерений после 10-минутного отдыха в положении сидя на доминирующей руке) и суточного мониторингирования артериального давления (СМАД) на аппарате АВРМ 04 фирмы «Meditech» (Венгрия) до и после 3 месяцев лечения.

Исследование функции эндотелия

Параметры жесткости артерий исследовали методом дигитальной тонометрии при помощи анализатора состояния функции эндотелия «Ангиоскан» (АСФЭ, Россия) (рис. 2). Метод основан на регистрации изменений пульсового объема кровотока при помощи датчика, установленного на пальцевых артериях, позволяет визуализировать пульсовую волну (ПВ)

(амплитуду, скорость и различные фазовые характеристики) и диагностировать ранние проявления атеросклероза и дисфункции эндотелия [4]. С этой целью проводилась стандартная проба с реактивной гиперемией. Анализ амплитудных и фазовых характеристик ПВ проводили до и через 30–45 секунд после 5-минутной окклюзии плечевой артерии. Прирост амплитуды ПВ после окклюзии не менее 25% свидетельствовал о сохранной NO-зависимой вазодилатации (рис. 5А).

Схема формирования ПВ представлена на рис. 3. Контур ПВ представлен 2 пиками. Пик А (систолический) формируется в результате распространения прямой ПВ от дуги аорты к пальцевым артериям (Fw), пик В (диастолический) образован отраженной пульсовой волной (Rw). Временной интервал между пиками А и В (ΔT_{DVR}) отражает состояние крупных артерий, а максимальная амплитуда этих волн — мелких артерий (рис. 3).

Статистическая обработка данных

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica, 6.0. При сравнении непрерывных величин с нормальным и отличным от нормального распределением до и после лечения использовались t критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни соответственно. Результаты оценивались как достоверные при $p < 0,05$. Числовые данные приведены в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$).

Результаты исследования

В исследование было включено 30 пациентов с СД2 и АГ, из них 5 мужчин и 25 женщин. Средний возраст составил $65,2 \pm 6,9$ года, длительность СД $10,1 \pm 6,9$ лет, АГ $15,4 \pm 6,9$ лет. Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в таблице 1.

Анализ распределения по возрасту показал, что почти 80% пациентов относились к старшим возрастным группам: 56% больных были в возрасте 60–69 лет и 20% старше 70 лет, 20% обследуемых — 50–59 лет и только 3% в возрасте 40–49 лет.

При оценке компенсации СД $HbA_{1c} < 7,0\%$ отмечался менее чем у трети пациентов (28%) и у 72% больных уровень HbA_{1c} составил более 7%.

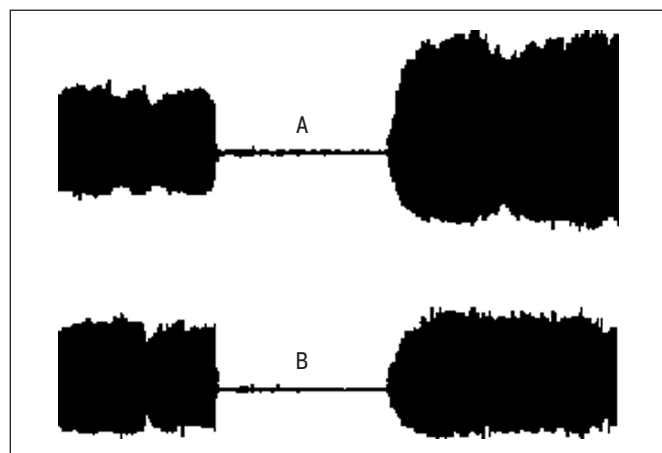


Рис. 5. Амплитуда ПВ в ходе окклюзионной пробы.

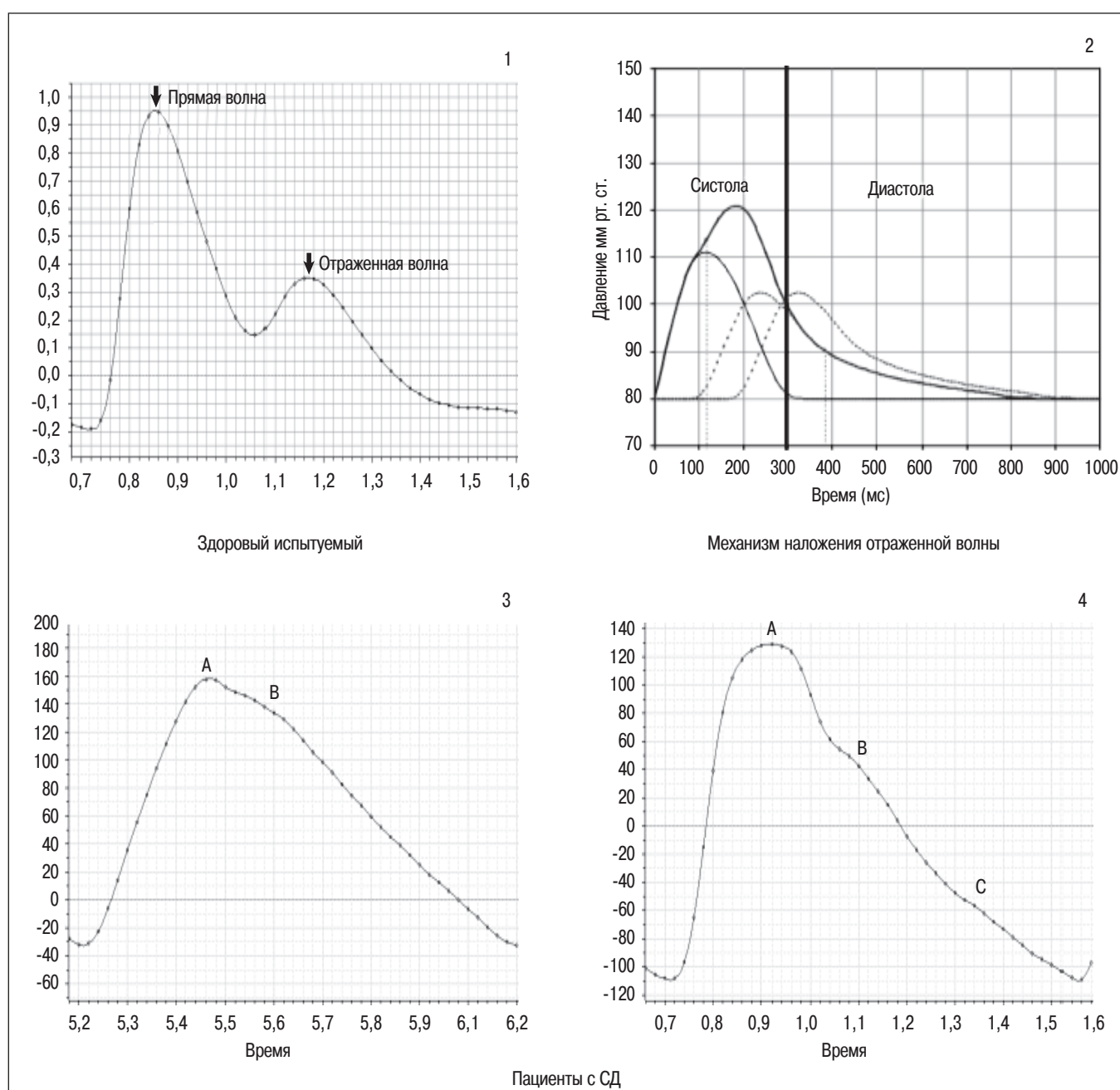


Рис. 6. Примеры ПВ, зарегистрированных у здорового испытуемого (1) и больных СД2 (3, 4) и механизм наложения отраженной волны (2).

По ИМТ пациенты распределились следующим образом: 28% — с избыточной массой тела, 31,5% и 23% — с ожирением 1 и 2 степени, соответственно, и 17,5% пациентов — с нормальной массой тела.

У большинства обследованных больных, помимо СД, имелись один или более сердечно-сосудистых факторов риска: курение — у 10% пациентов, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии — у 73%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 43% больных, микроальбуминурия (МАУ) — у 20% пациентов.

У 23,3% обследованной группы медикаментозная коррекция АД до включения в исследование не проводилась, и 76,7% пациентов получали антигипертензивную терапию, из них 20% — в монотерапии и 56,7% пациентов — комбинированную: 26,7%, 20% и 6,7% больных принимали 2, 3 и 4 препарата соответственно, и 3,3% (1 пациент) — 5 препаратов. Большинство пациентов находились на традиционной антигипертензив-

ной терапии бета-блокаторами (46,7%), диуретиками (46,7%) и блокаторами кальциевых каналов (46,7%), 23,3% и 3,3% пациентов принимали иАПФ и БРА соответственно. Такое распределение структуры антигипертензивной терапии, по всей видимости, обусловлено характером выборки, а именно: высокой частотой сопутствующей ИБС и относительно небольшой частотой микрососудистой патологии. Следует отметить, что в анамнезе иАПФ получали значительно большее количество пациентов, однако, если на момент включения в исследование перерыв в приеме препарата составлял более 1 месяца, эта терапия не регистрировалась.

Средний уровень АД при включении в исследование составил 148/85 мм рт. ст. На фоне терапии Амприланом отмечалось статистически значимое снижение показателей САД до $129,7 \pm 6,2$ мм рт. ст. и ДАД до $74,9 \pm 6,5$ мм рт. ст. днем, $p < 0,0001$ по данным измерений на визитах. По данным СМАД среднее САД

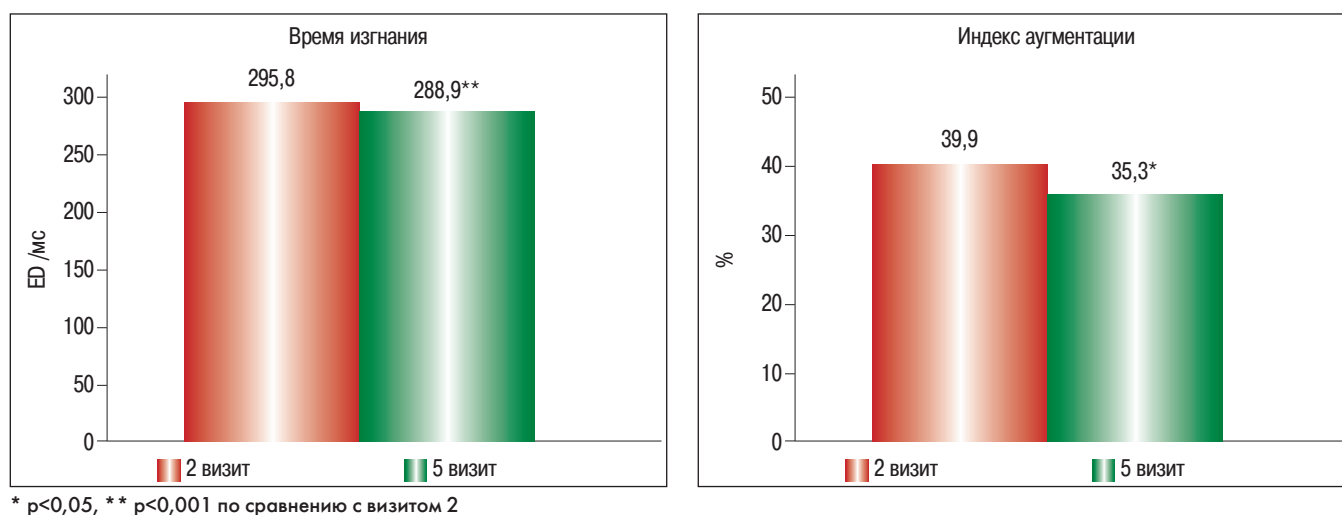


Рис. 7. Динамика времени изгнания и индекса аугментации до и после терапии Амприланом.

снизилось на 12 мм рт. ст. днем, на 6 мм рт. ст. — ночью, среднее ДАД на 9 и 4 мм рт. ст. в дневное и ночное время соответственно (рис. 4). Все изменения были статистически значимы. Отмечалась также значительная положительная динамика максимальных значений АД. В случае САД изменения достигали уровня статистической значимости.

Мы также провели анализ динамики АД по различным критериям эффективности контроля АД: уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. достигли 77% пациентов и целевого уровня АД у больных СД (<130/80) — 44% пациентов.

При включении в исследование у 93% пациентов при проведении пробы с реактивной гиперемией не было зафиксировано значимого увеличения постокклюзионной амплитуды ПВ (рис. 5В).

Контурный анализ фазовых и амплитудных характеристик также выявил значительные изменения у пациентов обследованной группы по сравнению с нормой. На рис. 6.1 представлен контур ПВ, зарегистрированной у здорового испытуемого 25 лет. У больных СД вследствие повышения жесткости артерий ПВ распространяется по сосудам быстрее и возвращается не в диастолу, а гораздо быстрее — в позднюю или даже раннюю систолу (рис. 6.2), поэтому пик отраженной ПВ (А) практически совмещается с пиком прямой (В) (рис. 6.3), либо успевает сформироваться вторая отраженная волна (С) (рис. 6.4), что свидетельствует о выраженной жесткости артерий.

При анализе результатов пробы с реактивной гиперемией увеличение постокклюзионной амплитуды ПВ после лечения не было статистически значимо, однако отмечалось достоверное улучшение ряда показателей, характеризующих жесткость артерий, а именно:

- 1) времени изгнания [Т (Ед/мс)] — время от момента начала пульсовой волны до закрытия аортального клапана;
- 2) индекса аугментации [AIx (%)] — отношение амплитуды поздней систолической волны (отраженной) к амплитуде ранней систолической волны (рис. 7).

Обсуждение результатов

Результаты исследования показали высокую антигипертензивную эффективность Амприлана,

что позволило достичь целевого уровня АД у 44% пациентов с ранее неадекватным контролем АД, несмотря на прием до 5 антигипертензивных препаратов. Лимитирующим фактором нашего исследования является отсутствие группы контроля. Однако особенности дизайна, а именно: добавление Амприлана к предшествующей терапии, которая продолжалась без изменений, за исключением отмены препаратов, блокирующих РАС, менее, чем у трети пациентов, позволяет связывать полученный эффект непосредственно с препаратом исследования.

Основным результатом включения препарата Амприлан в комплексную антигипертензивную терапию стало, на наш взгляд, улучшение ряда показателей, свидетельствующих об уменьшении жесткости артерий. Нами выявлено достоверное снижение времени изгнания (Т) и индекса аугментации (AIx). Наряду со скоростью ПВ, AIx является одним из наиболее важных параметров и используется как для диагностики жесткости артерий, так и оценки эффективности медикаментозной терапии [25]. Следует подчеркнуть, что столь обнадеживающие результаты были получены, несмотря на наличие выраженных нарушений эндотелиальной функции у 93% пациентов и относительно небольшой период наблюдения.

В то же время, при анализе результатов пробы с реактивной гиперемией увеличение постокклюзионной амплитуды сигнала после лечения не было статистически значимо. Скорее всего, это связано с наличием многих сопутствующих факторов, влияющих на функцию эндотелия при СД (неудовлетворительная компенсация углеводного обмена, дислипидемия), которые не подвергались корреляции в нашем исследовании.

Почему так важна коррекция жесткости артерий?

В норме по здоровым эластичным сосудам ПВ распространяется медленно, отраженная волна (Rw — рис. 3) возвращается в аорту в период диастолы, обеспечивая адекватную реперфузию миокарда. При повышении жесткости скорость ПВ возрастает, и Rw достигает сердца до закрытия аортального клапана в период систолы, следствием чего становится: 1) повышение САД и посленагрузки на миокард, 2) снижение

ДАД и субэндокардиальная ишемия, 3) повышение ПАД [5, 25].

В настоящее время повышение ПАД рассматривается в качестве прямого клинического эквивалента жесткости артерий и независимого фактора риска сердечно-сосудистой патологии. Это убедительно продемонстрировано результатами Framingham Heart Study [26], показавшего, что риск ИБС прогрессивно возрастает не только с повышением уровня САД, но и по мере снижения ДАД при любом уровне САД. При этом максимальный риск отмечался у пациентов с наибольшим САД и наименьшим ДАД, т.е. высоким ПАД. Эти данные согласуются с результатами исследования PROCAM, изучавшего факторы риска ИБС у 5389 мужчин в 10-летнем проспективном наблюдении. Риск рассчитывали при повышении АД на каждые 10 мм рт. ст. Показатели САД, ДАД и ПАД оценивались отдельно. В старшей возрастной группе ≥ 60 лет отмечалось наибольшее повышение риска ИБС на 25%, связанное с повышением ПАД, которое превышало по своей значимости влияние САД и ДАД [27].

Таким образом, жесткость артерий является значимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии, а ее коррекция может иметь важнейшее значение с точки зрения органопротекции.

В наше исследование были включены пациенты СД2 старшей возрастной группы (средний возраст $65,2 \pm 6,9$ года), с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена, избыточной массой тела или ожирением и макрососудистой патологией (ИБС) почти у 50% пациентов, что определяет их в категорию очень высокого сердечно-сосудистого риска. Антигипертензивная терапия у таких пациентов должна быть направлена не только на коррекцию АД, но и, по возможности, обладать дополнительными вазопротективными свойствами, влияющими на профилактику сосудистых осложнений и снижение сердечно-сосудистого риска.

По данным литературы, адекватная антигипертензивная терапия способствует регрессу жесткости артерий, однако в большинстве случаев это является непрямым эффектом снижения уровня АД [28]. В отличие от многих препаратов, иАПФ рамиприл убедительно доказал антиатеросклеротические и органопротективные свойства, независимые от влияния на уровень АД, и достоверное снижение сердечно-сосудистых осложнений и смертности по данным крупных международных исследований [23, 24].

Исследование HOPE [23] включало 9297 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском — перенесенным ИМ, стенокардией; периферическим атеросклерозом или СД в сочетании, по крайней мере, с еще одним сердечно-сосудистым фактором риска. В результате длительной (в среднем 4,5 года) терапии рамиприлом отмечалось достоверное снижение тяжелых сердечно-сосудистых исходов, в том числе: комбинированной конечной точки — на 22%, инфаркта — на 20%, инсульта — на 32%, смерти от сердечно-сосудистых причин — на 26%, оперативных вмешательств по реваскуляризации — на 15%, остановки сердца — на 37%, сердечной недостаточности — на 23% и осложнений СД — на 16%. Поскольку среднее снижение АД на фоне терапии рамиприлом было незначительным (САД и ДАД на 3 и 2 мм рт. ст., соответственно) и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось в равной степени у пациентов с нормальным АД и АГ, эффект был расценен как собственное вазопротективное действие препарата. Прямым подтверждением данного вывода стали результаты субисследования SECURE, в котором в динамике оценивалась толщина интима-медиа сонных артерий у 732 пациентов. На фоне терапии рамиприлом было выявлено достоверное уменьшение риска прогрессирования атеросклероза (на 37% по сравнению с группой плацебо), независимое от степени снижения АД.

В исследовании ONTARGET [24] — самом крупном проекте по сравнительной эффективности средств, блокирующих РАС, включившем 25 620 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, рамиприл подтвердил свою высокую эффективность в отношении достоверного снижения риска сердечно-сосудистых катастроф, не уступающую более новому классу препаратов — БРА-II.

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что включение препарата Амприлан (рамиприл, KRKA) в комплекс антигипертензивной терапии у больных СД2 и АГ с неудовлетворительным контролем АД на предшествующей многокомпонентной терапии, с высоким сердечно-сосудистым риском, обеспечивает не только достижение целевого уровня АД у 44% пациентов, но и достоверное улучшение параметров, характеризующих жесткость артерий — времени изгнания [T (Ед/мс)] и индекса аугментации [AIx (%)], что свидетельствует о дополнительных вазопротективных свойствах этого иАПФ.

Литература

1. Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur Heart J. — 2007. — № 28. — P. 88–136.
2. Stehouwer C.D., Ferreira I. Diabetes, lipids and other risk factors / In: Safar ME, O'Rourke MF (eds) Arterial stiffness in hypertension. Elsevier, London. — 2006. — P. 427–456.
3. Luscher T.F. Endothelial dysfunction: the role and impact of the renin-angiotensin system // Heart. 2000. — № 84 (Suppl. I). — P. 20–22.
4. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // Eur Heart J. — 2006. — № 27. — P. 2588–2605.
5. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases // Circulation. — 2003. — № 107. — P. 2864–2869.
6. Fukui M., Kitagawa Y., Nakamura N. et al. Augmentation of central arterial pressure as a marker of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes // Diabetes Res Clin Pract. — 2003. — № 59. — P. 153–161.

7. Hermans M.M., Henry R., Dekker J.M. et al. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study // *J Am Soc Nephrol.* – 2007. – № 18. – P. 1942–1952.
8. Rema M., Mohan V., Deepa R., Ravikumar R. Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-2) // *Diabetes Care.* – 2004. – № 27. – P. 1962–1967.
9. Yokoyama H., Aoki T., Imahori M., Kuramitsu M. Subclinical atherosclerosis is increased in type 2 diabetic patients with microalbuminuria evaluated by intima-media thickness and pulse wave velocity // *Kidney Int.* – 2004. – № 66. – P. 448–454.
10. Yokoyama H., Hirasawa K., Aoki T., Ishiyama M., Koyama K. Brachial-ankle pulse wave velocity measured automatically by oscillometric method is elevated in diabetic patients with incipient nephropathy // *Diabet Med.* – 2003. – № 20. – P. 942–945.
11. Smith A., Karalliedde J., De Angelis L., Goldsmith D., Viberti G. Aortic pulse wave velocity and albuminuria in patients with type 2 diabetes // *J Am Soc Nephrol.* – 2005. – № 16. – P. 1069–1075.
12. Cameron J.D., Bulpitt C.J., Pinto E.S., Rajkumar C. The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects // *Diabetes Care.* – 2003. – № 26. – P. 2133–2138.
13. Atabek M.E., Kurtoglu S., Pirgon O., Baykara M. Arterial wall thickening and stiffening in children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2006. – № 74. – P. 33–40.
14. Schram M.T., Chaturvedi N., Fuller J.H., Stehouwer C.D. Pulse pressure is associated with age and cardiovascular disease in type 1 diabetes: the Eurodiab Prospective Complications Study // *J Hypertens.* – 2003. – № 21. – P. 2035–2044.
15. Ohnishi H., Saitoh S., Takagi S. et al. Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in impaired fasting glucose: the Tanno and Sobetsu Study // *Diabetes Care.* – 2003. – № 26. – P. 437–440.
16. Schram M.T., Henry R.M., van Dijk R.A. et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study // *Hypertension.* – 2004. – № 43. – P. 176–181.
17. Li S., Chen W., Srinivasan S.R., Berenson G.S. Influence of metabolic syndrome on arterial stiffness and its age-related change in young adults: the Bogalusa Heart Study // *Atherosclerosis.* – 2005. – № 180. – P. 349–354.
18. Ahluwalia N., Drouet L., Ruidavets J.B. et al. Metabolic syndrome is associated with markers of subclinical atherosclerosis in a French population-based sample // *Atherosclerosis.* – 2006. – № 186:345–353.
19. Safar M.E., Thomas F., Blacher J. et al. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – № 47. – P. 72–75.
20. Haffner S.M., Stern M.P., Hazuda H.P., Mitchell B.D., Patterson J.K. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes // *JAMA.* – 1990. – № 263. – P. 2893–2898.
21. Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G., Wright J.S., Dunn G., Gosling R.G. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function // *Circulation.* – 2002. – № 106. – P. 2085–2090.
22. Azra M., Feely J. Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system // *JRAAS.* – 2004. – № 5(3). – P. 102–8.
23. Kennedy J., Mogensen C.E., Ball S.G. et al. What is the relevance of the HOPE study in general practice // *Int. J. Clin. Practice.* – 2001. – № 55. – P. 449–457.
24. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J., et al for the ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N Engl J Med.* – 2008. – № 358. – P. 1547–1559.
25. Stehouwer C.D.A., Henry R.M.A., Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease // *Diabetologia.* – 2008. – № 51. – P. 527–539.
26. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D., Larson M.G., Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study // *Circulation.* – 1999. – № 100. – P. 354–360.
27. Assmann G., Cullen P., Evers T. et al. Importance of arterial pulse pressure as a predictor of coronary heart disease risk in PROCAM // *Eur. Heart J.* – 2005. – № 26(20). – P. 2120–2126.
28. Mahmud A., Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2003. – № 1. – P. 65–78.

Викуллова О.К.

старший научный сотрудник отделения диабетической нефропатии с группой гемодиализа Института диабета ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
E-mail: olga-vikulova-1973@yandex.ru