

Таблица 2

Данные обследования пациентов с патологическим повышением уровня ПСА

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

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

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

Выводы

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

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

Поступила 17.07.09

♦ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.453-008.61-079.4

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма

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

Сведения об авторах

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

Для контактов:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 1

Приблизительная частота различных форм эндогенного гиперкортицизма

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

Таблица 2

Наиболее частые источники АКТГ-эктопии и их биологические маркеры

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ложноположительный результат

Отсутствие супрессии нормальных кортикотрофов (здоровые люди).

Циклический гиперкортицизм.

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

Двусторонняя адреналэктомия.

Пациенты, получающие глюкокортикоиды.

Синдром псевдо-Кушинга.

Гиперкортицизм мягкого течения (невысокий уровень кортизола).

Эктопическая опухоль, секретирующая кортиколиберин.

Ложноотрицательные результаты

Особенности анатомического венозного оттока от гипофиза.

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

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

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

Использование селективного забора крови для уточнения локализации аденомы

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

Возможные осложнения селективного забора крови из НКС

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

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

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

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

Альтернативные методы забора крови

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

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

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

Поступила 09.02.09

© В ШВАРЦ, 2009

УДК 616.13-004.6-092

В. Шварц

ВОСПАЛЕНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ**Часть 3. Патогенетическая роль в развитии атеросклероза**

Бад Колберг, Германия

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

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

W. Shwarz

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

Bad Colberg, Germany

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

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

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

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

Сведения об авторах

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

Для контактов:

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