

коллагена у больных с ДН можно использовать определение экскреции с мочой пептидно-связанного ГП. Методика отличается доступностью и невысокой стоимостью, однако ее чувствительность на ранних (нормоальбуминурических) стадиях ДН требует уточнения. Вопрос о коррекции обмена коллагена также остается открытым. Имеющиеся в настоящее время экспериментальные данные позволяют рассматривать ингибиторы АПФ [8] и гепарины [6] в качестве перспективных препаратов, способных препятствовать накоплению коллагена в почках при СД.

## Выводы

1. У больных СД 1-го типа наблюдается интенсификация метаболизма коллагена, проявляющаяся увеличением экскреции с мочой пептидно-связанного ГП. Степень изменения метаболизма коллагена взаимосвязана с выраженностью нефропатии.

2. Развитие нефропатии у больных СД 1-го типа сопровождается избыточной аккумуляцией в клубочках почек коллагена IV и VI типов, а также появлением интерстициального коллагена III типа, в норме не присутствующего в клубочках. Накопление коллагенов начинается на ранних стадиях диффузного гломерулосклероза у больных с нормо- и микроальбуминурией и сопровождается развитием артериальной гипертензии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.

2. Казакова И. А., Трусов В. В., Черемискина И. Б. // Клиническая лабораторная диагностика. — 2003. — № 10. — С. 19—22.
3. Шараев П. Н., Ботникова Е. А., Иванов В. М. и др. // Лабораторное дело. — 1990. — № 12. — С. 23—25.
4. Brewster U. C., Setaro J. F., Perazella M. A. // Am. J. Med. Sci. — 2003. — Vol. 326, N 1. — P. 15—24.
5. Danne T., Spiro M. J., Spiro R. G. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42, N 1. — P. 170—177.
6. Gambaro G., D'Angelo A., Del Prete D. et al. // Am. J. Nephrol. — 1999. — Vol. 19, N 4. — P. 530—534.
7. Groma V. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1998. — Vol. 13, N 2. — P. 305—312.
8. McLennan S. V., Kelly D. J., Cox A. J. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 2. — P. 268—275.
9. Nerlich A., Schleicher E. // Am. J. Pathol. — 1991. — Vol. 139, N 4. — P. 889—899.
10. Nerlich A. G., Schleicher E. D., Wiest I. et al. // Kidney Int. — 1994. — Vol. 45, N 6. — P. 1648—1656.
11. Olsen S. // The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus / Ed. C. E. Mogensen. — Boston, 1994. — P. 141—150.
12. Razzaque M. S., Koji T., Taguchi T. et al. // J. Pathol. — 1994. — Vol. 174, N 2. — P. 131—138.
13. Razzaque M. S., Koji T., Harada T., Taguchi T. // Anal. Cell. Pathol. — 1997. — Vol. 15, N 3. — P. 175—181.
14. Riser B. L., Cortes P. // Ren. Fail. — 2001. — Vol. 23, N3—4. — P. 459—470.
15. Selby P. L., Shearing P. A., Marshall S. M. // Diabet. Med. — 1995. — Vol. 12, N 3. — P. 240—243.
16. Singh R., Alavi N., Singh A. K. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48, N 10. — P. 2066—2073.
17. Wakisaka M., Spiro M. J., Spiro R. G. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43, N 1. — P. 95—103.
18. Yoshioka K., Tohda M., Takemura T. et al. // J. Pathol. — 1990. — Vol. 162, N 2. — P. 141—148.
19. Zheng F., Fornoni A., Elliot S. J. et al. // Am. J. Physiol. Renal Physiol. — 2002. — Vol. 282, N 4. — P. F639—F648.
20. Zhu D., Kim Y., Steffes M. W. et al. // J. Histochem. Cytochem. — 1994. — Vol. 42, N 5. — P. 577—584.

Поступила 04.10.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.441-006.5-008.6-079.4

В. В. Фадеев<sup>1</sup>, Н. А. Абрамова<sup>1</sup>, С. А. Прокофьев<sup>3</sup>, Е. П. Гитель<sup>2</sup>, Г. А. Мельниченко<sup>1,3</sup>, И. И. Дедов<sup>1,3</sup>

## АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРУ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

<sup>1</sup>Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов), <sup>2</sup>лабораторная служба клиники акушерства и гинекологии (дир. — проф. Н. М. Побединский) ММА им. И. М. Сеченова, <sup>3</sup>ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН

В основе патогенеза болезни Грейвса (БГ) лежит выработка стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), определение уровня которых в последние несколько лет стало внедряться в клиническую практику. В работе изучено диагностическое и дифференциально-диагностическое значение определения уровня АТ-рТТГ двумя методами первого поколения (с гетерологичным ТТГ): радиорецепторным анализом ("CIS bio international", Франция) и иммуноферментным анализом ("Медизит Т. Р. А."). Уровень АТ-рТТГ, а также антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ) исследовали у 206 пациентов, среди которых у 176 была диагностирована БГ, а у 30 — функциональная автономия (ФА) щитовидной железы, клинически, как правило, представленная многоузловым токсическим зобом. При сравнительном анализе 2 методов определения уровня АТ-рТТГ каких-либо преимуществ каждого из них выявлено не было, а их результаты значительно положительно коррелировали ( $r = 0,91$ ;  $p < 0,001$ ). Диагностическая чувствительность методов составила 80—88%, а специфичность — 60—70%. В результате сделаны выводы о том, что при отсутствии выраженной эндокринной офтальмопатии (ЭОП) клинические и традиционные инструментальные и лабораторные методы исследования не позволяют с достаточной точностью дифференцировать БГ и ФА щитовидной железы, тогда как использование определения уровня АТ-рТТГ существенно облегчает диагностику. Кроме того, было показано, что определение уровня ТВГ с помощью тест-систем, содержащих гетерологичный ТТГ, не может использоваться для оценки активности ЭОП.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, многоузловой зоб, эндокринная офтальмопатия, антитела.

*The production of stimulating thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor antibodies (TSHR-Ab) whose level measurement has come into clinical use underlies the pathogenesis of Graves' disease (GD). This paper deals with the diagnostic and differentially diagnostic value of measurement of TSHR-Ab levels using two first-generation techniques (with heterological TSH): radioreceptor assay ("CIS bio international", France) and enzyme immunoassay ("Medizym" T.R.A.). The levels of TSHR-Ab, as well as thyroid peroxidase antibodies (TH-Ab) and thyroglobulin antibodies (TG-Ab) were studied in 206 patients among whom 176 patients were diagnosed as having GD and 30 had clinical thyroid functional autonomy (FA) generally appeared as multinodular toxic goiter. A comparative analysis of these two assays did not reveal some advantages of them and their results showed a significantly positive correlation ( $r = 0.91$ ;  $p < 0.001$ ). The diagnostic sensitivity of the assays was about 80-88% and their specificity was 60-70%. The findings led to the conclusion that in the absence of significant endocrine ophthalmopathy (EOP), clinical and routine instrumental and laboratory studies fail to differentiate GD and thyroid FA to sufficient accuracy whereas the measurement of the levels of TSHR-Ab substantially makes diagnosis easier. Moreover, it has been shown that the determination of the level of TBII using the test systems containing heterological TSH may not be used for the evaluation of the course of EOP.*

**Key words:** Graves' disease, thyrotoxicosis, multinodular goiter, endocrine ophthalmopathy, antibodies.

Если в регионах с нормальным йодным потреблением лидирующей причиной стойкого тиреотоксикоза является болезнь Грейвса (БГ), то по мере утяжеления йодного дефицита все большее значение в этиологической структуре тиреотоксикоза начинает приобретать функциональная автономия (ФА) щитовидной железы (ЩЖ), которая в большинстве случаев клинически проявляется многоузловым токсическим зобом [9]. Тем не менее в ряде случаев макроскопические изменения ЩЖ (узлообразование, характер накопления радиофармпрепарата при скintiграфии) не позволяют четко дифференцировать БГ и ФА, что было продемонстрировано рядом исследований [12], подходы же к лечению этих 2 заболеваний принципиально различаются — длительная (12—24 мес) консервативная тиреостатическая терапия может быть эффективной только у отдельных пациентов с БГ и никогда при ФА. Таким образом, исследования посвященные оптимизации дифференциальной диагностики БГ и ФА, актуальны.

Если ФА по патогенезу представляет собой йоддефицитное заболевание, которое развивается вследствие хронической, продолжающейся на протяжении многих десятилетий гиперстимуляции ЩЖ [9], то БГ является системным аутоиммунным заболеванием, в основе патогенеза которого лежит выработка стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) [11]. Как известно, антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и к тиреоглобулину (АТ-ТГ) не обладают специфичностью в отношении неаутоиммунных заболеваний ЩЖ. Кроме того, их носительство в общей популяции в отдельных возрастных группах достигает 10—15%. В связи с этим одно только повышение уровня АТ-ТПО или АТ-ТГ не может лежать в основе дифференциальной диагностики аутоиммунной и йоддефицитной патологии ЩЖ, в частности БГ и ФА. Большее значение в этом плане может иметь определение уровня АТ-рТТГ.

Для определения уровня АТ-рТТГ используют различные методы. Наибольшее распространение в клинической практике получил радиорецепторный метод, описанный В. Smith и R. Hall [13], основанный на конкурентном ингибировании связывания ТТГ, меченого  $^{125}\text{I}$ , с рецептором ТТГ. Благодаря своей относительной простоте данный метод — ТВИ (англ. TSH-binding inhibition — ингибирование связывания ТТГ) — был впоследствии принят множеством специалистов, а антитела, обнаруженные этим методом, были обозначены как ТВИИ (англ. TSH-binding inhibitory immunoglobulins — иммуно-

глобулины, ингибирующие связывание ТТГ). Более подробно проблема методов определения АТ-рТТГ обсуждается в нашем обзоре [2], а также в многочисленных зарубежных публикациях. Представленное исследование посвящено изучению значимости определения уровня АТ-рТТГ и ряда других показателей в дифференциальной диагностике БГ и ФА.

## Материалы и методы

**Пациенты.** В исследование было включено 206 пациентов, которых в 2001—2003 гг. госпитализировали в клинику эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова с различными формами токсического зоба. Кровь для определения уровня ТВИИ брали на 2—5-й день госпитализации, и все без исключения пациенты находились в состоянии некомпенсированного тиреотоксикоза. Среди 206 пациентов (возраст 45,5 года [34,3; 55]) было 185 женщин (возраст 46 лет [34; 55]) и 21 мужчина (возраст 44 года [39; 53]). В исследование включали всех пациентов, поступающих в клинику с подтвержденным диагнозом; других критериев включения в исследование не было, в связи с чем можно говорить о репрезентативной выборке пациентов с тиреотоксикозом, госпитализирующихся в стационар и проживающих в регионе легкого йодного дефицита, к которому относится Москва [3]. Критериями исключения из исследования явились любые другие заболевания, протекающие с тиреотоксикозом, кроме БГ и ФА (подострый, амиодарониндуцированный тиреоидит и др.).

Как это следует из современных представлений клинической эпидемиологии [5], оценка диагностического значения теста должна базироваться на сравнении его результата с результатом некоторого точного способа определения болезни, который часто обозначается как "золотой стандарт" (референтный или эталонный метод). В связи с этим наша задача осложнялась тем, что ни один из существующих отдельно взятых методов исследования не позволяет дифференцировать БГ и ФА, и диагноз всегда базируется на комплексе клинических и лабораторно-инструментальных данных. Единственным исключением является наличие у пациента выраженной эндокринной офтальмопатии (ЭОП), которая практически со 100% вероятностью независимо от каких-либо других данных позволяет поставить диагноз БГ. Тем не менее явная ЭОП имеет место далеко не во всех случаях БГ. В связи с этим после того, как все пациенты прошли полное об-

следование, было сделано необходимое первичное допущение, в соответствии с которым на основании комплекса клинических, лабораторных и инструментальных исследований каждому пациенту был поставлен нозологический диагноз — либо БГ, либо ФА. В дальнейшем все расчеты диагностической чувствительности и специфичности отдельных показателей осуществляли, исходя из первичного, установленного таким образом диагноза. При установлении нозологического диагноза исходили из следующего.

1. Пациентам с токсическим зобом и клинически выраженной ЭОП ( $n = 70$ ) независимо от наличия или отсутствия других проявлений диагностировали БГ.

2. При отсутствии ЭОП:

2.1. Пациентам моложе 40 лет при отсутствии в ЩЖ узловых образований диагностировали БГ.

2.2. Пациентам старше 40 лет при отсутствии узловых образований в ЩЖ БГ диагностировали при диффузном и гомогенном повышении захвата  $^{99m}\text{Tc}$  всей ЩЖ.

2.3. Пациентам с узловыми образованиями ЩЖ, "горячими" по данным сцинтиграфии, а также при выявлении признаков ФА части ЩЖ, не относящейся к узлам (локальное усиление захвата  $^{99m}\text{Tc}$  и подавление перинодулярной паренхимы), ставили диагноз ФА.

Сходные принципы клинической дифференциальной диагностики использовали и в других подобных публикациях [12]. В результате первичный диагноз БГ был поставлен 176, а ФА — 30 (17,0%) пациентам. Диагностическую чувствительность того или иного показателя определяли как долю лиц с положительным результатом теста среди лиц с заболеванием, а специфичность — как долю лиц с отрицательным результатом теста среди лиц без этого заболевания [5].

**Лабораторные методы.** Уровень ТТГ (норма 0,4—4 мЕд/л) и свободного  $\text{T}_4$  (норма 11,5—23,2 пмоль/л) оценивали иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immuline" на автоматическом анализаторе ("Diagnostic Products Corporation", Лос-Анджелес, США). Уровень АТ-ТПО (< 30 мЕд/л) и АТ-ТГ (< 40 мЕд/л) оценивали с помощью иммуноферментного метода набором "Хема-Медика" (Россия). Уровень ТВИИ оценивали двумя методами: 1) с помощью радиорецепторного анализа (РРА;  $n = 206$ ) набором "CIS bio international" (Франция). Принцип метода основан на конкурентном связывании АТ-рТТГ сыворотки (без дифференцировки на блокирующие и стимулирующие) и бычьего ТТГ, меченого  $^{125}\text{I}$ , за связывание со свиным рецептором ТТГ. Рекомендованная точка разделения нормальных и патологических значений (cut-off point) для уровня ТВИИ составила 11 МЕ/л; 2) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА;  $n = 79$ ) набором "Medizym T. R. A." ("Medipan Diagnostica", Германия) с использованием свиного антигена. Рекомендованная точка разделения (cut-off) для уровня ТВИИ составила 9 МЕ/л ("серая" зона 4—9 МЕ/л).

**Инструментальные методы.** Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ проводили с помощью ап-

парата "Hitachi EUB-405 plus" с линейным датчиком 7,5 МГц. Увеличенным считали объем ЩЖ, превышающий 18 мл, рассчитанный по формуле J. Brunn (1981). Диффузным токсическим зобом (ДТЗ) обозначали диффузное увеличение ЩЖ без узловых образований, узловым (УТЗ) — узловое образование без увеличения объема ЩЖ, смешанным (СТЗ) — сочетание узлового зоба с общим увеличением ЩЖ, многоузловым (МТЗ) — несколько узловых образований в ЩЖ. Клинически значимыми считали узловые образования, превышающие 1 см в диаметре. При обнаружении таких образований всем пациентам выполняли пункционную биопсию; ни у одного из включенных в исследование пациентов данных, свидетельствующих об опухолевом процессе в ЩЖ, не получено. Сцинтиграфию ЩЖ проводили с использованием  $^{99m}\text{Tc}$  (30—40 МБк), при этом в связи с тем, что ее проводили не всем пациентам, а по клиническим показаниям, диагностическая чувствительность и специфичность этого метода в работе не анализируются.

**Статистический анализ.** Статистический анализ данных проводили с помощью пакета STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001) и программы BIOSTATISTICA 4.03 (S. A. Glantz. McGraw Hill, перевод на русский язык — "Практика", 1998). Для сравнения независимых выборок использовали критерий Манна—Уитни (показатель  $T$ ), для сравнения нескольких групп количественных данных — тест Крускала—Уоллиса (критерий  $H$ ); множественные сравнения проводили с использованием критерия Данна ( $Q$ ). Для сравнения относительных показателей использовали критерий  $\chi^2$ , для корреляционного анализа — расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Данные в тексте и таблицах представлены в виде  $Me [25; 75]$  ( $Me$  — медиана; 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты

### 1. Сравнительный анализ методов определения ТВИИ и их дифференциально-диагностическое значение

Определение уровня ТВИИ методом РРА проведено у 79 пациентов с токсическим зобом (БГ была у 65, ФА — у 14), а методом ИФА — у 206 пациентов (БГ наблюдалась у 176, ФА — у 30). Как следует из рис. 1, уровни ТВИИ, измеренные двумя методами, статистически значимо положительно коррелируют ( $r_s = 0,91$ ;  $p < 0,001$ ) между собой. Уровни ТВИИ, измеренные обоими методами, существенно различались у пациентов с БГ и ФА (табл. 1, рис. 2). При использовании предложенных производителем наборов точек разделения нормы и патологии (cut-off points) полученные данные имели примерно одинаковую чувствительность и специфичность. Несколько более чувствительные, но менее специфичные показатели получены при использовании набора "Medizym" (ИФА), но эти различия оказались статистически незначимыми (см. табл. 1). Нужно отметить, что в целом с учетом предлагае-

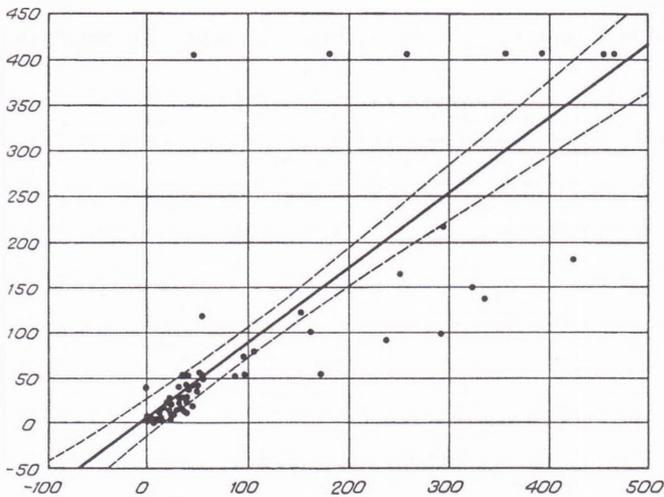


Рис. 1. Сравнение ( $r_s = 0,91; p < 0,001$ ) результатов определения уровня ТВП двумя разными методами у больных ФА и БГ ( $n = 79$ ). Здесь и на рис. 2 на графиках представлены линии регрессии и их 95% доверительные области.

По оси ординат — уровень ТВП (в Ед/л), определенный PPA; по оси абсцисс — уровень ТВП (в Ед/л), определенный ИФА.

мых точек разделения специфичность обоих методов была относительно небольшой (64,3 и 71,4% соответственно). Сочетание высокой чувствительности и относительно низкой специфичности теста свидетельствует о том, что повышение уровня ТВП при БГ, как правило, будет определяться, но оно может быть выявлено и при отсутствии БГ (т. е. при ФА). Изменяя точку разделения, как это показано на рис. 3 и в табл. 2, можно достичь оптимального соотношения чувствительности и специфичности. Следует еще раз заметить, что полученные цифры справедливы лишь при правильном разделении групп, которое проводили на основании клинических методов. Возможно, низкая специфичность связана с тем, что в группу пациентов с ФА ошибочно попало какое-то количество больных с БГ.

Увеличение точки разделения для наборов "Medizym" (ИФА) до 20 Ед/л приведет к увеличению специфичности теста до 83,3% (при закономерном снижении чувствительности до 70,8%).

Таблица 1

Сравнение радиорецепторного и иммуноферментного методов определения уровня ТВП (Me [25; 75]) с использованием рекомендованных точек разделения (11 Ед/л для CIS; 9 Ед/л для "Medizym")

Заболевание, параметры	ТВП (CIS, PPA) ( $n = 79$ )	ТВП ("Medizym", ИФА) ( $n = 206$ )
<b>БГ:</b>		
уровень ТВП, Ед/л	40,8 [18,7; 118] <sup>1</sup>	41,5 [22,1; 58,8] <sup>2</sup>
уровень повышен, абс. (%)	53 (81,5) из 65 <sup>3</sup>	156 (88,6) из 176 <sup>4</sup>
<b>ФА:</b>		
уровень ТВП, Ед/л	5 [2,3; 14,3] <sup>1</sup>	7,4 [1,0; 13,7] <sup>2</sup>
уровень повышен, абс. (%)	4 (28,6) из 14 <sup>3</sup>	13 (43,3) из 30 <sup>4</sup>
Чувствительность, %	81,5 <sup>5</sup>	88,6 <sup>5</sup>
Специфичность, %	71,4 <sup>6</sup>	56,7 <sup>6</sup>

<sup>1</sup>T = 1285;  $p < 0,0001$ . <sup>3</sup> $\chi^2 = 13,6$ ;  $p < 0,0001$ . <sup>5</sup> $\chi^2 = 1,5$ ;  $p = 0,22$ .  
<sup>2</sup>T = 220,5;  $p < 0,001$ . <sup>4</sup> $\chi^2 = 32,7$ ;  $p < 0,0001$ . <sup>6</sup> $\chi^2 = 0,37$ ;  $p = 0,55$ .

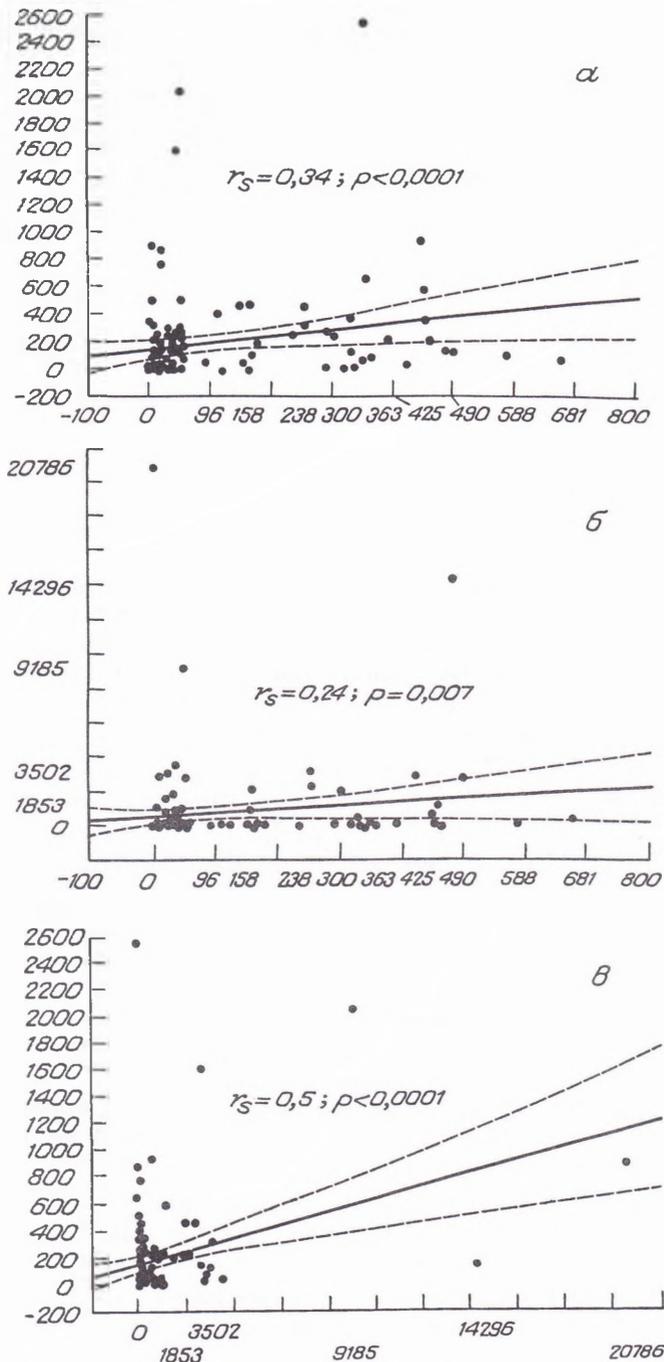


Рис. 2. Сравнение результатов определения уровня ТВП (ИФА) и классических антител к ЩЖ.

а — ТВП (ИФА) и АТ-ТПО; б — ТВП (ИФА) и АТ-ТГ; в — АТ-ТПО и АТ-ТГ. По осям ординат — уровень антител (в мЕд/л); а и в — АТ-ТПО; б — АТ-ТГ; по осям абсцисс а и б — уровень ТВП (в Ед/л; ИФА); в — уровень АТ-ТГ (в мЕд/л).

Аналогичные показатели при увеличении точки разделения до 20 Ед/л для наборов CIS (PPA) составили 85,7 и 70,8% соответственно. Поскольку считается, что большую общую точность теста (оптимальный компромисс между чувствительностью и специфичностью) имеет тест с большей площадью по характеристической кривой [5], следует признать, что более эффективным оказалось определение уровня ТВП с помощью набора "Medizym" (ИФА). Этот вывод имеет большое практическое значение, поскольку проведение этого теста техни-

Таблица 2

Изменение чувствительности и специфичности (в %) определения уровня ТВII и классических антител к ЩЖ разными методами при увеличении значения точки разделения (cut-off point)

Точка разделения, Ед/л	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность	Специфичность
	CIS (PPA)		"Medizym" (ИФА)	
рекомендованная*	81,5	71,4	88,6	56,7
<b>20</b>	70,8	85,7	<b>77,3 (136 из 176)</b>	<b>83,3 (25 из 30)</b>
30	60	92,9	67,6	83,3
40	52,3	100	52,3	93,3
50	43,0	100	39,2	96,7
60	33,8	100	24,4	100

Точка разделения, мЕд/л	АТ-ТПО***		АТ-ТГ***	
рекомендованная**	65,1 (110 из 169) ( $\chi^2 = 5,7$ ; $p = 0,02$ )	83,3 (25 из 30)	63,6 (70 из 110) ( $\chi^2 = 5,6$ ; $p = 0,018$ )	50,0 (11 из 21) ( $\chi^2 = 5,1$ ; $p = 0,02$ )
100	49,1 (83 из 169) ( $\chi^2 = 28,3$ ; $p < 0,0001$ )	93,3 (28 из 30) ( $\chi^2 = 0,6$ ; $p = 0,4$ )	46,4 (51 из 110) ( $\chi^2 = 27,2$ ; $p < 0,0001$ )	81,0 (17 из 21) ( $\chi^2 = 0,02$ ; $p = 0,9$ )

Примечание. \* — 11 Ед/л для CIS; 9 Ед/л для "Medizym"; \*\* 35 мЕд/л для АТ-ТПО; 40 мЕд/л для АТ-ТГ; \*\*\* — в скобках — по отношению к аналогичным показателям для ТВII с точкой разделения 20 Ед/л (выделены жирно).

чески существенно проще, чем для CIS (PPA), где используется радиоактивная метка. Наряду с этим известно, что оптимальная точка разделения лежит вблизи "плеча" характеристической кривой [5], в связи с этим таковой, возможно, следует признать уровень ТВII около 20 Ед/л. При этом следует заметить, что в данном случае определяли чувствительность и специфичность в дифференциальной диагностике БГ и ФА, а не расчет этих показателей относительно группы контроля без патологии ЩЖ.

**2. Классические антитела к ЩЖ и их роль в дифференциальной диагностике БГ и ФА**

Диагностическая чувствительность классических антител к ЩЖ (АТ-ТПО и АТ-ТГ) статистически значимо уступает таковой для ТВII (см. табл. 2). Специфичность же определения уровня ТВII значимо не отличается от таковой для АТ-ТПО и тем более для АТ-ТГ, в связи с чем можно сделать вывод о преимуществе исследования уровня ТВII для дифференциальной диагностики БГ и ФА.

Как следует из табл. 3, при выделении из общей группы пациентов 130 больных, которым было проведено определение уровня всех 3 антител, выяснилось, что использование для определения уровня ТВII точки разделения в 20 Ед/л имеет специфичность 81,7% при чувствительности 80,9%. Совместное определение уровня ТВII и одного из классических антител существенно не увеличило специфичность ( $\chi^2 = 0,91$ ;  $p = 0,341$ ) дифференциальной диагностики БГ и ФА, но при этом статистически значимо снизило чувствительность ( $\chi^2 = 37,3$ ;  $p < 0,0001$ ). Таким образом, с целью дифференциальной диагностики БГ и ФА достаточно определения только уровня ТВII, а дополнительное исследование уровня классических антител к ЩЖ существенно не отражается на точности

диагностики, но увеличивает затраты на обследование пациента.

Как видно на рис. 2, в, уровни АТ-ТПО и АТ-ТГ статистически значимо положительно коррелируют ( $r_s = 0,5$ ), что, видимо, отражает известную закономерность, в соответствии с которой редки те ситуации, когда при аутоиммунных тиреопатиях определяется изолированное повышение уровня АТ-ТГ без повышения уровня АТ-ТПО. Таким образом, для дифференциальной диагностики аутоиммунных тиреопатий, в том числе БГ, оценивать уровень обоих классических антител нет необходимости. Наряду с этим, как следует из рис. 2, а, б, уровни ТВII и АТ-ТПО, а также АТ-ТГ характеризуется весьма слабой, хотя и статистически значимой положительной корреляцией ( $r_s = 0,34$  и  $0,24$  соответственно), что подтверждает концепцию о большей специфичности ТВII для дифференциальной диагностики БГ.

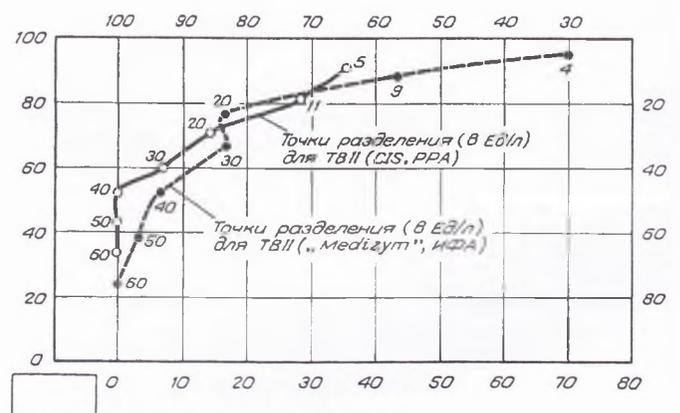


Рис. 3. Характеристические кривые (ROC-curve). Точность определения уровня ТВII (в Ед/л) двумя разными методами в дифференциальной диагностике БГ.

По осям ординат: слева: чувствительность, %, справа — 1-чувствительность, %; по осям абсцисс: сверху — специфичность, %, снизу — 1-специфичность (частота ложноположительных результатов, в %).

Таблица 3

Специфичность и чувствительность совместного определения уровня классических антител и ТВП в дифференциальной диагностике БГ и ФА (n = 130)

Показатель	БГ (n = 109)			ФА (n = 21)		
	+	-	чувствительность, %	+	-	специфичность, %
ТВП ("Medizym", ИФА), точка разделения 20 Ед/л	89	20	81,7 <sup>1</sup>	4	17	80,9 <sup>2</sup>
ТВП + АТ - ТПО (> 100 мЕд/л)	44*	65	40,4 <sup>1</sup>	1**	20	95,2 <sup>2</sup>
ТВП + АТ - ТГ (> 100 мЕд/л)	44*	65	40,4	3**	18	85,7

Примечание. \* — число пациентов с БГ, у которых повышен уровень как ТВП, так и классических антител; \*\* — число пациентов с ФА, у которых не повышен уровень ТВП, но повышен уровень классических антител. <sup>1</sup> $\chi^2 = 37,3$ ;  $p < 0,0001$ . <sup>2</sup> $\chi^2 = 0,91$ ;  $p = 0,341$ .

### 3. Клинические данные в дифференциальной диагностике БГ и ФА

Как указывалось, первичное допущение, которое было сделано в этой работе, заключалось в разделении пациентов на группы с БГ и ФА на основании типичных данных клинической картины и инструментального исследования. Совершенно очевидно, что полученные выше показатели специфичности и чувствительности будут несколько иными, если пациенты с БГ были ошибочно отнесены в группу с ФА, и наоборот. В связи с этим целесообразно рассмотреть проблему носительства ТВП через призму отдельных клинических симптомов.

**3.1. Эндокринная офтальмопатия.** Как уже указывалось, среди 176 пациентов с предполагаемым диагнозом БГ клинически явная ЭОП имела место у 70. Выраженная ЭОП является однозначным дифференциально-диагностическим маркером БГ. Наряду с этим не у всех пациентов с ЭОП (табл. 4) определялось повышение уровня ТВП, что свидетельствует о том, что диагностическая чувствительность этого метода составляет менее 100% и само по себе отсутствие повышения уровня ТВП не исключает БГ. Разницы по уровню ТВП между груп-

пами пациентов с ЭОП разной тяжести не выявлено ( $N = 1,47$ ;  $p = 0,48$ ). Хотя этот уровень у пациентов с ЭОП III степени кажется более высоким, статистически значимых различий получить не удалось, наиболее вероятно, в связи с малочисленностью этой группы. Поскольку различий не отмечено между достаточно большими группами пациентов с ЭОП I и II степени, можно сделать вывод о том, что определение уровня ТВП рассматриваемыми методами малопригодно для оценки динамики ЭОП, хотя, наиболее вероятно, это связано с несовершенством клинической классификации ЭОП, которая в полной мере не отражает активность аутоиммунного процесса. Последнее предположение косвенно подтверждает тот факт, что распространенность повышения уровня ТВП независимо от выбранной точки разделения (см. табл. 4) и сам уровень ТВП (рис. 4) были статистически значимо выше в группе пациентов с ЭОП. Наиболее вероятно, это связано с тем, что при БГ с ЭОП имеет место более интенсивный и системный аутоиммунный процесс, хотя, с другой стороны, в какой-то мере это может быть обусловлено тем, что в группу пациентов без ЭОП потенциально могло попасть некоторое количество больных с ФА.

Таблица 4

Сравнительная характеристика пациентов с БГ с ЭОП и без нее

Показатель	БГ + ЭОП (n = 70)				БГ без ЭОП (n = 106)
	ЭОП	ЭОП I степени (n = 46)	ЭОП II степени (n = 20)	ЭОП III степени (n = 4)	
Мужчины/женщины	9/61				12/94
Возраст, годы (Ме [25; 75])	47 [38,3; 57,8] <sup>4</sup>				42 [29,3; 52]
Зоб	ДТЗ — 43; зоба нет — 16 (22,9); МТЗ — 2; СТЗ — 9				ДТЗ — 78; УТЗ — 1; МТЗ — 2; СТЗ — 7; зоба нет — 19 (17,9)
Объем ЩЖ, мл (Ме [25; 75])	28 [20; 37,9]				25,5 [19,7; 33,5]
ТВП (ИФА), Ед/л (Ме [25; 75])	57,1 <sup>1</sup> [37,7; 244,0]	59,6 [37,7; 247,9]	51,4 [35,4; 222,7]	190 [56,1; 331,4]	36,5 <sup>1</sup> [18,9; 50,9]
ТВП > 9 Ед/л	65 (92,9) <sup>2</sup>	43 (93,5)	18 (90)	4 (100)	81 (76,4) <sup>2</sup>
ТВП > 20 Ед/л	59 (84,3) <sup>3</sup>	38 (82,6)	17 (85,0)	4 (100)	68 (64,2) <sup>3</sup>
АТ-ТПО, мЕд/л (Ме [25; 75])	74,5 [18,8; 250,0]	108 [21,8; 257,3]	56,5 [3,5; 139,3]	388 [95,5; 705,5]	94 [25,0; 277,5]
АТ-ТГ, мЕд/л (Ме [25; 75])	45,0 [20,0; 37,9]	45,0 [19,5; 175,5]	69,0 [1,0; 141,0]	80 [24,9; 135,5]	90 [25,0; 504]

Примечание. В скобках — процент. <sup>1</sup>T = 7222,0;  $p < 0,0001$ . <sup>2</sup> $\chi^2 = 6,94$ ;  $p = 0,005$ . <sup>3</sup> $\chi^2 = 7,54$ ;  $p = 0,006$ . <sup>4</sup>T = 6920,5;  $p = 0,028$ .

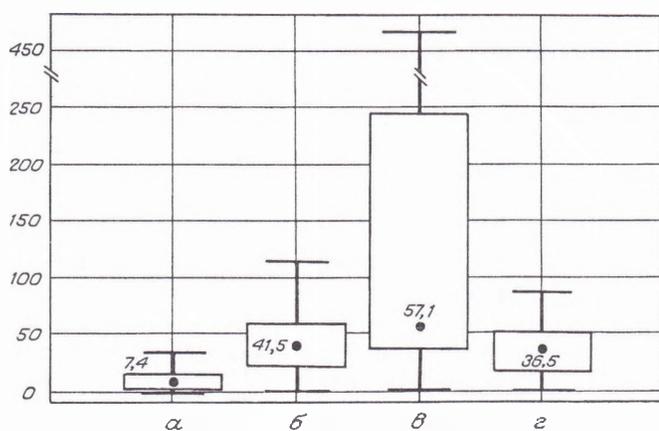


Рис. 4. Уровень ТВП (в Ед/л) у пациентов с ФА, в общей группе больных БГ и у больных БГ с ЭОП и без нее. На "коробочных" графиках представлены медиана, 25-й и 75-й перцентили и размах значений. Различия уровней ТВП значимы между всеми группами вместе ( $N = 3131,9$ ;  $p < 0,0001$ ) и между всеми группами при попарных сравнениях (тест Данна;  $p < 0,05$ ).

a — ФА ( $n = 30$ ); б — общая группа БГ ( $n = 176$ ); в — БГ + ЭОП ( $n = 70$ ); г — БГ без ЭОП ( $n = 96$ ).

Пациенты с БГ без ЭОП были статистически значимо моложе больных с ЭОП ( $T = 6920,5$ ;  $p = 0,028$ ), но, возможно, это определялось большей длительностью заболевания у пациентов второй группы, на протяжении которой манифестировала и/или утяжелялась ЭОП. Значимых различий уровней классических антител к ЩЖ между группами пациентов с ЭОП и без нее, а также с ЭОП различной тяжести не выявлено.

**3.2. Макроскопические изменения ЩЖ.** Распространенность макроскопических изменений ЩЖ при БГ и ФА представлена в табл. 5. Как и следовало ожидать, при БГ в большинстве случаев (69,9%) имел место ДТЗ. Тем не менее в 18,2% увеличения ЩЖ не выявлено, а в 11,9% случаев при УЗИ определялись узловые образования. Таким образом, не менее чем в 30% случаев БГ речь не

идет о ДТЗ, в связи с чем широко использующийся для обозначения этого заболевания термин "диффузный токсический зоб", на наш взгляд, во-первых, не отражает всего клинического полиморфизма БГ, а во-вторых, что более значимо, не отражает системности аутоиммунного процесса, что принципиально при планировании лечения токсического зоба. Наряду с этим диагностическая чувствительность (88,1%) и специфичность (83,3%) ДТЗ и отсутствия в ЩЖ узловых образований достаточно велики. Хотя, следует заметить, это может быть связано с тем, что на этом признаке базировалось исходное разделение пациентов на группы. Уровень ТВП, измеренный методом ИФА (Medizym), при БГ статистически значимо, но слабopоложительно коррелировал с объемом ЩЖ, который весьма косвенно отражает напряженность аутоиммунного процесса ( $r_s = 0,4$ ;  $p < 0,0001$ ); для ТВП, определенного методом РРА (CIS) коэффициент ранговой корреляции составил всего 0,28 ( $p = 0,023$ ), но в последнем случае была обследована меньшая выборка пациентов.

**4. Этиологическая структура токсического зоба в регионе легкого йодного дефицита**

В наше исследование включены все пациенты с токсическим зобом, которых за определенный период времени госпитализировали в клинику эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова. Таким образом, речь идет о случайной выборке больных с тиреотоксикозом, активно обращающихся за специализированной медицинской помощью. Как следует из представленных данных, в этиологической структуре госпитализированных больных с токсическим зобом абсолютно доминирует БГ (76,5%). Тем не менее, принимая во внимание тот факт, что Москва является регионом легкого йодного дефицита [3], можно ожидать, что в общепopуляционной этиологической структуре токсического зоба доля ФА несколько больше, поскольку последняя чаще встречается среди лиц старшей возрастной

Таблица 5

Макроскопические изменения ЩЖ с БГ ( $n = 176$ ) и ФА ( $n = 30$ ) некоторые клинические характеристики пациентов и их дифференциально-диагностическое значение

Макроскопическая характеристика ЩЖ (УЗИ)	БГ	ФА	$\chi^2$ ; $p$	Чувствительность, %	Специфичность, %
ДТЗ	123	5 (16,7)	28,6; $< 0,0001$	69,9	25
СТЗ	16	8 (26,7)	6,1; 0,014	9,1	73,3
УТЗ и МТЗ без увеличения объема	4	18 (60)	83,6; $< 0,0001$	2,3	40
нет зоба и узловых образований > 1 см	32	2 (6,7)	1,7; 0,2	18,2	93,3
узловые образования > 1 см	21	25 (83,3)	71,3;	11,9	16,7
нет узловых образований > 1 см	155	5 (16,7)	$< 0,0001$	88,1	83,3
Возрастно-половые особенности:					
мужчины	21	0	2,8;	11,9	100
женщины	155	30 (100)	0,1	88,1	0
возраст, годы (Ме [25; 75])	44 [33,8; 53]	55 [46,3; 64]	$T = 4235$ ; $p < 0,0001$		
число лиц в возрасте:					
≤ 40 лет	70	4 (13,3)	6,7;	39,8	86,7
> 40 лет	106	26 (86,7)	0,01	60,2	13,3
> 50 лет	60	20 (66,7)	10,1; 0,01	34,1	33,3
> 60 лет	23	10 (33,3)	6,4; 0,01	13,1	66,7

Примечание. В скобках — процент.

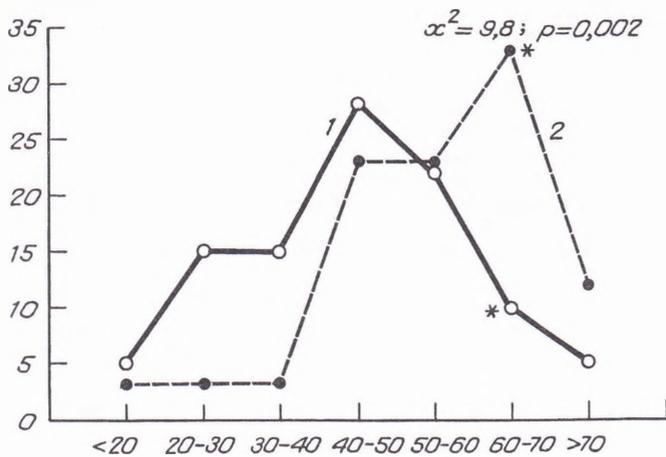


Рис. 5. Возрастная структура пациентов с БГ (1) и ФА (2).

По оси ординат — доля пациентов (в %); по оси абсцисс — возраст (в годах). \* — достоверность различий.

группы и протекает значительно менее манифестно. Возрастная структура 2 заболеваний характеризуется типичной закономерностью: пик заболеваемости БГ приходится на 40—50 лет, тогда как ФА — на 60—70 лет (см. табл. 5, рис. 5).

## Обсуждение

Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что в целом определение уровня ТВП описанным методом позволяет существенно улучшить точность дифференциальной диагностики БГ и ФА. Его специфичность и особенно чувствительность существенно превосходят таковые для классических антител к ШЖ, которые до последнего времени продолжают широко использоваться для диагностики аутоиммунных тиреопатий. Тем не менее результаты этого теста можно интерпретировать лишь в комплексе с данными клинической картины и инструментальных методов, поскольку он не обладает 100% чувствительностью и специфичностью. Интересно заметить, что то же самое можно сказать и о значении определения уровня АТ-ТПО в диагностике аутоиммунного тиреоидита. Похожие результаты были получены и в ряде других работ [4, 7, 8, 10], подробный обзор которых был нами уже опубликован [2]. Как в нашей, так и в ряде работ показано, что у части пациентов с классическими признаками ФА (многоузловой зоб, "горячие" узлы, отсутствие ЭОП, пожилой возраст) может определяться повышенный уровень ТВП. Так, I. Pedersen и соавт. выявили ТВП у 17% пациентов с типичным МТЗ, что объяснили возможным развитием БГ на фоне предсуществующего многоузлового зоба [12].

В противоположность опубликованной недавно работе Г. А. Герасимова и соавт. [1], в которой определение уровня ТВП проводили с помощью наборов CIS, нами не получено данных о том, что их уровень напрямую коррелирует с тяжестью ЭОП. Изучение этого аспекта проблемы представляется нам, возможно, даже более актуальным, чем определение уровня ТВП, для дифференциальной диагностики различных вариантов токсического зоба:

дело в том, что такая дифференциальная диагностика принципиально осуществима на основании других методов (клиническая картина, УЗИ, сцинтиграфия), тогда как до настоящего времени в клинической практике отсутствует более или менее информативный маркер активности ЭОП, что во многом определяет неудовлетворительные результаты ее лечения.

Наиболее вероятно, невозможность использования уровня ТВП в качестве единственного теста ("золотого стандарта") в дифференциальной диагностике БГ и ФА определяется тем, что эта методика не позволяет разделять стимулирующие и блокирующие АТ-рТТГ, а также тем, что в систему входит гетерологичный (свиной) рецептор ТТГ. Значительно большую чувствительность и специфичность определения уровня ТВП позволяет достичь использование систем с человеческим антигеном, которые компания BRAHMS стала производить с 1999 г. [6]. Тем не менее это исследование, с одной стороны, тоже не обладает 100% диагностической ценностью, но, с другой стороны, значительно дороже. Судя по всему, это опять же связано с тем, что и этот метод не позволяет разделить антитела, стимулирующие и блокирующие рецептор ТТГ, что на сегодняшний день осуществимо только биологическими методами. В связи с этим нельзя исключить, что с позиции соотношения цены и качества использование определения уровня ТВП наборами с гетерологичным антигеном вполне оправдано. Кроме того, относительная дешевизна таких наборов, видимо, определит их достаточно широкое использование на протяжении последующих лет. В связи с этим мы сочли необходимым проведение представленного исследования, которое позволило охарактеризовать дифференциально-диагностическое значение этого теста. Другим и не менее важным аспектом проблемы, который не рассматривается в этой работе, является изучение роли определения уровня ТВП для прогноза рецидива (ремиссии) БГ на фоне консервативной терапии, а также для прогноза развития неонатального тиреотоксикоза у детей, рожденных женщинами с БГ.

## Выводы

1. У пациентов с токсическим зобом при отсутствии выраженной ЭОП клинические и традиционные инструментальные и лабораторные методы исследования (УЗИ, определение классических антитиреоидных антител) не позволяют с достаточной точностью дифференцировать БГ и ФА ШЖ.

2. Определение уровня ТВП с помощью тест-систем, содержащих гетерологичный ТТГ, позволяет существенно увеличить точность дифференциальной диагностики и токсического зоба, но его результаты необходимо интерпретировать лишь в комплексе с данными других методов исследования.

3. Определение уровня ТВП с помощью тест-систем, содержащих гетерологичный ТТГ, вероятно, не может использоваться для оценки активности ЭОП.

4. Диагностическая точность результатов определения уровня ТВП с помощью ИФА не уступает таковой для РРА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А., Петунина Н. А., Павлова Т. Л., Трухина Л. В. // Пробл. эндокринологии. — 2001. — № 4. — С. 38—40.
2. Колода Д. Е., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринологии. — 2005. — № 2. — С. 8—13.
3. Назаров А. Н., Майорова Н. М., Свириденко Н. Ю. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 4. — С. 11—13.
4. Свириденко Н. Ю., Крюкова И. В., Кеда Ю. М. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — № 1. — С. 21—24.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М., 1998.

6. Costagliola S., Swillens S., Noccoli P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 1540—1544.
7. Gupta M. K. // Clin. Chim. Acta. — 2000. — Vol. 293. — P. 1—29.
8. Kakinuma A., Chazenbalk G. D., Jaume J. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2129—2134.
9. Laurberg P., Pedersen K. M., Hreidarsson A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 3. — P. 765—769.
10. Murakami M., Miyashita K., Kakizaki S. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 133. — P. 80—86.
11. Orgiazzi J. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2000. — Vol. 29. — P. 339—355.
12. Pedersen I. B., Knudsen N., Perrild H. et al. // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 55, N 3. — P. 381—390.
13. Smith Rees B., Hall R. // Lancet. — 1974. — Vol. 2. — P. 427—431.

Поступила 20.10.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.441-008.64-02:615.22]-036.1

Н. В. Молашенко, Н. М. Платонова, Н. Ю. Свириденко, Т. В. Солдатова, С. А. Бакалов, С. Е. Сердюк

### ОСОБЕННОСТИ ГИПОТИРЕОЗА, РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ НА ФОНЕ ПРИЕМА КОРДАРОНА

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — академик РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Одним из нарушений функции щитовидной железы может быть гипотиреоз, возникающий на фоне приема кордарона (ГК). Мы исследовали клинические особенности этого состояния у 26 пациентов, проживающих в Москве и Московской области (регионы легкого и умеренного йодного дефицита). Определяли уровень ТТГ, свТ<sub>4</sub>, свТ<sub>3</sub>, антитела к тиреоидной пероксидазе и ТГ, показатели липидного спектра крови, выполняли УЗИ ЩЖ, мониторингирование ЭКГ по Холтеру. Выявлено, что ГК развивается на фоне как патологически измененной (66%), так и интактной ЩЖ (34%). При анализе течения нарушений сердечного ритма (НРС) при развитии ГК установлено, что это состояние не приводит к их рецидивированию. У пациентов с ГК по сравнению с лицами контрольной группы выявлено повышение частоты дислипидемии ( $p < 0,05$ ). Изменения в липидном спектре крови проявлялись повышением показателей ОХС и ХС ЛПНП ( $p < 0,05$ ), также выявлена положительная корреляционная связь между уровнем ТТГ и этими показателями. Назначение заместительной терапии L-тироксином по индивидуальным показаниям на фоне продолжения приема кордарона не привело к рецидивированию предшествующих НРС и способствовало снижению показателей липидного спектра крови. Таким образом, ГК — состояние, не приводящее к утрате антиаритмической эффективности кордарона, проявляется нарушениями липидного спектра крови. При необходимости возможно проведение заместительной терапии L-тироксином на фоне продолжения приема антиаритмика.

Ключевые слова: кордарон, гипотиреоз, нарушения сердечного ритма, дислипидемия.

*Hypothyroidism (HT) is one of the thyroid dysfunctions occurring with the use of cordorone. The authors examined the clinical features of this condition in 26 patients living in Moscow and its region (mild and moderate iodine deficiency areas). The blood levels of thyrotropic hormone (TTH), free thyroxine (T<sub>4</sub>), free triiodothyronine (T<sub>3</sub>), thyroid peroxidase antibodies, and lipid spectrum were estimated. Thyroid ultrasound study and Holter ECG monitoring were performed. HT was found to develop in the presence of the abnormally changed (66%) and intact (34%) thyroid. Examining the course of cardiac arrhythmias (CA) as HT progresses has ascertained that this condition does not lead to their recurrences. As compared with the controls, the patients were found to have higher frequencies of dyslipidemias ( $p < 0.05$ ). Blood lipid changes appeared as the higher levels of total and LDL cholesterol ( $p < 0.05$ ); a positive correlation was also established between these parameters and the levels of TTH. The use of L-thyroxine replacement therapy, as indicated on an individual basis, during ongoing cordorone intake did not result in relapses of prior CA and it contributed to blood lipid spectrum parameters. Thus, HT is a condition that does not cause a loss of the antiarrhythmic effects of cordarone manifests itself as the impaired blood lipid spectrum. L-thyroxine replacement therapy may be, if required, performed during the ongoing use of an antiarrhythmic agent.*

Key words: cordarone, hypothyroidism, cardiac arrhythmias, dyslipidemia.

Кордарон (амиодарон) — антиаритмический препарат III класса с высоким содержанием йода — в 1 таблетке (200 мг) препарата содержится 74 мг йода, при метаболизме которого высвобождается около 6—9 мг элемента в сутки. Частота его применения среди всех антиаритмических препаратов в Европе составляет 24,1% [6]. Препарат обладает уникальными фармакологическими свойствами, характерными для всех 4 классов антиаритмических препаратов, что делает его применение эффективным при лечении больных с желудочковыми

и наджелудочковыми нарушениями ритма сердца (НРС), резистентными к другим препаратам [1, 2, 6].

Распространенность гипотиреоза на фоне приема кордарона (ГК) колеблется от 6% в странах с низким до 13% — с высоким потреблением йода. Наиболее часто ГК встречается у лиц пожилого возраста и женщин, возможно, как результат повышенной распространенности среди них тиреоидной патологии (отношение полов 1,5:1) [4, 11]. У лиц с сопутствующим хроническим аутоиммунным