

Содержание метанефрина, норметанефрина в суточной моче у пациентов с подтвержденным диагнозом феохромоцитомы

Статистические параметры	Метанефрин, мкг/сут (n = 14)	Норметанефрин, мкг/сут (n = 18)
Среднее значение	2458,2	4446,0
Медиана	2413,0	3157,0
Стандартное отклонение	± 1454,1	± 3072,2
25; 75% процентиля	1358,8; 2991,8	2800,0—7898,4
10; 90% процентиля	714,0; 4257,0	1528,0—7898,4
Разброс значений	549—5625	765—12746

ной после дополнительного обследования выявлялся альдостерома.

Специфичность метода составила 95,5%. Если учесть, что у больных с феохромоцитомами превышение референсных значений экскреции МПК отмечалось не менее, чем на 100%, то единственное "ложноположительное" заключение можно трактовать как сомнительное. С этой оговоркой специфичность метода в нашем исследовании достигает абсолютных значений.

У больных 1-й и 2-й групп единого спланированного исследования экскреции адреналина, норадреналина и ВМК в моче не проводилось. В ЭНЦ РАМН такое исследование проведено ранее [1]. Чувствительность метода определения 3-часовой экскреции составила 87,1%, специфичность 78%, аналогичные показатели для метода определения суточной экскреции составляют 57,7 и 82% соответственно. Статистические различия чувствительности и специфичности определения суточной экскреции МПК в сравнении с суточной и 3-часовой экскрецией катехоламинов достоверны ( $p < 0,01$ ).

С целью определения доверительного диагностического интервала значений МПК для феохромоцитомы были статистически обработаны показатели 14 пациентов с повышенным содержанием метанефрина и 18 пациентов с повышенным содержанием норметанефрина (см. таблицу).

Нижняя граница доверительного диагностического интервала значений суточной экскреции

МПК для феохромоцитомы составляет 714 мкг/сут для метанефрина и 1500 мкг/сут для норметанефрина.

## Выводы

1. Уровень МПК является интегративным показателем опухолевой активности за 24 ч. Метод определения свободных МПК в плазме обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

2. В лабораторной диагностике хромаффинных опухолей произошел качественный процесс — появилась возможность определения патогномичного лабораторного признака феохромоцитомы — повышенного уровня МПК.

3. Применение данного метода позволяет решить еще более насущную с эпидемиологической точки зрения проблему. Нормальный уровень МПК в биологических жидкостях позволяет отрицать с высокой степенью вероятности симптоматический генез гипертонии, связанный с гиперпродукцией катехоламинов хромаффинной опухолью. Метод определения МПК может быть использован однократно у больных с артериальной гипертензией в качестве скрининга симптоматического характера заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Кузнецов Н. С., Бельцевич Д. Г., Куратов Л. В. // Пробл. эндокринолог. — 2003. — № 1. — С. 44—50.
2. Казеев К. Н., Куратов Л. В., Богданов В. И. // Сов. мед. — 1979. — № 12. — С. 70—75.
3. Bravo E. L., Gifford R. W. // N. Engl. J. Med. — 1984. — Vol. 311. — P. 1298—1303.
4. Eisenhofer G. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 6. — P. 2175—2185.
5. Gauer J. M., Kaser H., Zingg E. J. // Aktuel. Urol. — 1988. — Bd 19, N 1. — S. 7—12.
6. Goldstein R. E., O'Neill J. A., George W. et al. // Ann. Surg. — 1999. — Vol. 229, N 6. — P. 755—759.
7. Lenders J. W., Keiser H. R., Goldstein D. S. et al. // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 123, N 2. — P. 101—109.
8. McNeil A. R., Blok B. H., Koelmeyer T. D. et al. // Aust. N. Z. J. Med. — 2000. — Vol. 30, N 6. — P. 648—652.
9. Scully R. E., Mark E. J., McNeely W. F. et al. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 319, N 20. — P. 1336—1343.

Поступила 25.04.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 618.173-06:616.441-008.1+616.11-07

Н. В. Изможерова<sup>1</sup>, А. А. Попов<sup>1</sup>, О. Ю. Стрюкова<sup>2</sup>, А. Н. Андреев<sup>1</sup>, Н. В. Тагильцева<sup>1</sup>

## ЧАСТОТА ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней № 2 (зав. — проф. А. Н. Андреев) Уральской государственной медицинской академии, <sup>2</sup>лаборатория иммунологии онтогенеза (зав. — доктор мед. наук И. А. Тузанкина) Института иммунологии и физиологии (дир. — академик РАН и РАМН В. А. Черешнев) УрО РАН, Екатеринбург

Цель работы — оценка частоты тиреоидной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в перименопаузе. В одномоментное исследование включены 554 женщины (средний возраст  $52,6 \pm 6,1$  года). Оценивали уровень тиреотропного гормона (ТТГ), общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности, частоту артериальной гипертонии (АГ), ИБС, хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, тяжесть климактерического синдрома (КС).

В результате исследования эутиреоз диагностирован у 381 (68,8%) пациентки, гипотиреоз — у 168 (30,3%) женщин, из них в 35 (20,8%) случаях — впервые, гипертиреоз — у 5 (0,9%) женщин. Из 133 пациенток, получавших терапию L-тироксином, у 54 (40,6%) гипотиреоз был компенсирован. В 78 (58,7%) случаях доза L-тироксина была недостаточной. Уро-

вень ЛПНП был значимо выше при гипотиреозе, медиана ОХС была выше нормы в обеих группах. Не выявлено различий между группами по частоте сосудистых заболеваний. АГ в обеих группах встречалась более чем в 60% случаев. Женщины с гипотиреозом имели более тяжелое течение КС. При адекватной дозе L-тироксина уровень ЛПВП был значимо выше, а уровень триглицеридов и ЛПОНП — ниже, чем при гипотиреозе.

В алгоритм обследования пациенток с тяжелым течением КС целесообразно включать оценку уровня ТТГ.

**Ключевые слова:** одномоментное исследование, менопауза, гипотиреоз, дислиппротеидемия, артериальная гипертензия, L-тироксин.

*The purpose of the study was to estimate the incidence of thyroid dysfunction and cardiovascular diseases in perimenopausal females. The cross-sectional study covered 554 females (mean age  $52.6 \pm 6.1$  years). The levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), total cholesterol (TC), high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), and very low-density lipoproteins (VLDL), the incidence of arterial hypertension (AH), coronary heart disease, chronic heart failure, myocardial infarction, cerebral circulatory disorders, and the severity of menopausal syndrome (MS) were determined. The study detected euthyroidism in 381 (68.8%) patients, hypothyroidism in 168 (30.3%), out of them 35 (20.8%) patients having primary hypothyroidism, and hyperthyroidism in 5 (0.9%) females. Out of the 133 patients receiving L-thyroxine therapy, hypothyroidism was compensated. In 78 (58.7%) cases, the dose of L-thyroxine was inadequate. The level of LDL was significantly higher in hypothyroidism; the median of TC was higher than the normal levels in both groups. There were no differences in the incidence of vascular disease between the groups. In both groups, AH was encountered in more than 60% of cases. The females with hypothyroidism had a more severe course of MS. With the adequate dose of L-thyroxine, the level of HDL was significantly higher and that of triglycerides and VLDL was lower than in hypothyroidism. It is expedient to include the measurement of TSH levels into the algorithm of examination of patients with severe MS.*

**Key words:** cross-sectional study, menopause, hypothyroidism, dyslipoproteinemia, arterial hypertension, L-thyroxine.

Заболевания щитовидной железы относятся к числу наиболее распространенных заболеваний эндокринной системы у женщин. Дефицит йода и рост частоты аутоиммунных заболеваний щитовидной железы лежат в основе тиреоидной дисфункции в перименопаузе, требующей дифференциальной диагностики с симптомами, обусловленными дефицитом эстрогенов [3]. Жалобы на приливы жара, потливость, сердцебиение и эмоциональную лабильность могут наблюдаться как при климактерическом синдроме (КС), так и при тиреотоксикозе. В связи с этим в случаях тяжелого и длительного течения КС целесообразно исключение тиреоидной дисфункции [16].

Цель настоящего исследования — оценить частоту тиреоидной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерическом периоде.

### Материалы и методы

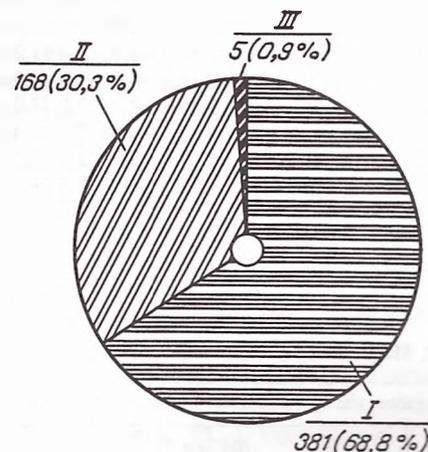
В одномоментное исследование на условиях информированного согласия были включены 554 женщины, обратившиеся на специализированный прием по проблемам менопаузы в городской Центр здоровья и планирования семьи Екатеринбург. Средний возраст обследованных составил  $52,6 \pm 6,1$  года. Распределение по возрасту в группе было нормальным (проведены тесты на нормальность распределения данных Колмогорова—Смирнова, Лилиефорса, Шапиро—Уилкса,  $p < 0,01$ ). Длительность менопаузы в группе была в диапазоне от 0 до 29 лет (медиана 4,8 года, 25—75-й процентиля:  $0 \div 7$  лет). Половина женщин обратилась за специализированной врачебной помощью в первые 3 года после наступления менопаузы или в пременопаузе. Менопауза наступила естественным путем у 433 (78,1%) пациенток, индуцирована хирургическим вмешательством на органах малого таза — у 121 (21,9%) женщины.

Проводили стандартизованный сбор анамнеза жизни, клинический осмотр, измерение артериального давления. Диагноз артериальной гипертензии (АГ) и стабильной стенокардии верифицировали

согласно рекомендациям Комитетов экспертов Всероссийского научного общества кардиологов [2, 6]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностировалась на основании "Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН" [5].

Тяжесть климактерических расстройств оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [7]. Выраженность нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных симптомов выражали по 4-балльной системе (от 0 до 3 баллов). Значения ММИ до 10 баллов по шкале нейровегетативных симптомов расценивали как отсутствие КС, от 11 до 20 баллов — как КС легкой степени, от 21 до 30 баллов — КС средней степени тяжести, 31 балл и более — тяжелый КС.

Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови оценивали методом МЕИА (иммуноферментный анализ на микрочастицах на приборе "AxSYM", "Abbot"). Кровь для исследования брали натощак в 8 ч из локтевой вены после 14-часового голодания. Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плот-



Функциональная активность щитовидной железы у женщин в климактерическом периоде.

I — эутиреоз, II — гипотиреоз, III — гипертиреоз.

Таблица 1

Функциональное состояние щитовидной железы в возрастных подгруппах

Группа обследованных	< 50 лет (n = 159)	51—60 лет (n = 315)	Свыше 61 года (n = 75)
Гипотиреоз (n = 168)	48 (30,2)	90 (28,5)	30 (42,3)
Эутиреоз (n = 381)	111 (69,8)	225 (71,5)	45 (57,7)
$\chi^2$	3,477		
p	0,154		

Примечание. Здесь и в табл. 3 в скобках — процент.

ности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным способом на анализаторе "Cobas Integra" ("Roche"): ОХС — с помощью тест-системы "Roche Chol-2", ЛПВП — в тест-системе "Roche HDL-C plus 2 gen", ТГ — с помощью теста "Roche". Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле Фридляльда [11].

Статистический анализ данных проводили с помощью программного пакета "Statistica for Windows, v.5.0" и программы "Biostat". Были использованы описательная статистика, критерий Манна—Уитни (результаты представлены в виде медианы 25-го и 75-го процентилей), таблицы сопряженности, критерий  $\chi^2$ . При проверке статистических гипотез различия считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты

В зависимости от функционального состояния щитовидной железы обследованные разделены на группы. Функция щитовидной железы была сохранена у 381 (68,8%) пациентки. Уровень ТТГ  $> 4,0$

Таблица 2

Характеристика обмена липопротеидов у женщин с нормальной и сниженной функцией щитовидной железы

Показатель	Эутиреоз (n = 381)	Гипотиреоз (n = 168)	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,8 (5,1—6,6)	5,9 (5,3—7,0)	0,09
ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,3—1,9)	1,4 (1,2—1,8)	0,14
ТГ, ммоль/л	1,2 (1,0—1,9)	1,3 (0,9—1,9)	0,29
ЛПНП, ммоль/л	3,6 (2,9—4,3)	3,8 (3,0—4,8)	0,04
ЛПОНП, ммоль/л	0,6 (0,4—0,8)	0,6 (0,4—0,9)	0,29
КА	2,8 (1,9—3,8)	3,0 (2,2—4,1)	0,11
ЛПВП/ЛПНП	0,4 (0,3—0,6)	0,4 (0,3—0,5)	0,07

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5 в скобках — пределы колебаний показателя.

мМЕ/л, свидетельствующий о снижении функции щитовидной железы, или заместительная терапия L-тироксидом отмечены у 168 (30,3%) женщин. Уровень ТТГ  $< 0,03$  мМЕ/л, свидетельствующий о гиперфункции щитовидной железы, выявлен у 5 (0,9%) пациенток (см. рисунок). В группе женщин со сниженной функцией щитовидной железы гипотиреоз был впервые выявлен у 35 (20,8%) пациенток. Из 133 больных, получавших заместительную терапию L-тироксидом, у 54 (40,6%) женщин гипотиреоз был адекватно компенсирован (уровень ТТГ не превышал 2,0 мМЕ/л). В 78 (58,7%) случаях доза L-тироксина (медиана 75 мкг в сутки, 25—75-й процентиля 25—100 мкг в сутки соответственно) была недостаточной (ТТГ превышал 2,0 мМЕ/л). У 1 (0,7%) пациентки, получавшей 100 мкг L-тироксина в сутки, уровень ТТГ был  $< 0,03$  мМЕ/л.

Таким образом, почти у половины больных заместительная терапия проводилась в неадекватных дозах.

Недостаточное количество лиц с повышенной функцией щитовидной железы не позволило использовать данную группу в дальнейшем анализе.

Все обследованные женщины были разделены на подгруппы в зависимости от возраста. Проанализировали распространенность гипотиреоза в возрастных подгруппах (табл. 1). Выявлена тенденция к увеличению частоты гипотиреоза в группе женщин старше 60 лет.

Сравнительная характеристика обмена липопротеидов в группах с нормальной функцией щитовидной железы и гипотиреозом приведена в табл. 2. Уровень атерогенных ЛПНП был значимо выше при гипотиреозе, но медиана ОХЛ была выше популяционной нормы в обеих группах.

Не выявлено значимых различий между группами по частоте АГ, ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН, а также по частоте острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и инфарктов миокарда (ИМ). Однако АГ в обеих группах встречалась более чем в 60% случаев (табл. 3).

Данные, характеризующие тяжесть клинических проявлений КС, приведены в табл. 4. Женщины с гипотиреозом имели клинически и статистически более тяжелые проявления КС по всем группам симптомов.

Для оценки влияния заместительной терапии L-тироксидом при сниженной функции щитовидной железы на обмен липопротеидов из обследованной выборки было отобрано 2 подгруппы пациенток с компенсированным и некомпенсированным гипотиреозом, сопоставимые по возрасту. Первую подгруппу составили 35 женщин, получавших L-тироксин в адекватной дозе, вторую — 35 женщин, получавших L-тироксин в недостаточной дозе

Таблица 3

Частота АГ, ИБС, ХСН и перенесенных сосудистых катастроф у женщин с нормальной и сниженной функцией щитовидной железы

Группа обследованных	АГ (n = 336)	ИБС (n = 59)	ХСН (n = 167)	ОНМК (n = 13)	ИМ (n = 6)
Гипотиреоз (n = 168)	108 (64,3)	22 (13,1)	59 (35,1)	5 (3,0)	3 (1,8)
Эутиреоз (n = 381)	228 (59,8)	37 (9,7)	108 (28,4)	8 (2,1)	3 (0,8)
$\chi^2$	0,791	1,061	2,217	0,101	0,350
p	0,374	0,303	0,137	0,751	0,554

Таблица 4

Клинические проявления климактерического синдрома у женщин с нормальной и сниженной функцией щитовидной железы

Симптомы	Эутиреоз (n = 381)	Гипотиреоз (n = 168)	p
Нейровегетативные	15,0 (11,0—19,0)	15,8 (11,0—20,0)	0,05
Обменно-эндокринные	5,0 (6,0—14,0)	7,0 (5,0—9,0)	< 0,01
Психоэмоциональные	10,0 (6,0—14,0)	12,0 (7,0—15,0)	0,04
ММИ	30,3 (22,0—38,0)	34,3 (25,0—43,0)	< 0,01

(табл. 5). При адекватно подобранной дозе L-тироксина уровень ЛПВП был значимо выше, а уровень ТГ и ЛПОНП достоверно ниже, чем при его недостаточной дозе.

### Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности тиреоидной дисфункции среди женщин, имеющих проявления КС [1, 3]. Эксперты специальной комиссии службы профилактики США пришли к выводу, что на сегодняшний день нет веских аргументов в пользу проведения скрининга нарушений функции щитовидной железы у взрослых без клинических симптомов [15]. Однако в нашем исследовании оценивалась частота гипотиреоза не в выборке женщин общей популяции, а среди женщин с выраженными климактерическими симптомами. Высокая частота впервые выявленного гипотиреоза в нашей выборке, напротив, свидетельствует о целесообразности определения ТТГ в группе риска.

Медиана ОХС была выше популяционной нормы в обеих группах, но основные показатели липидного обмена, за исключением уровня ЛПНП, в группах не различались. Существует мнение, что изолированное повышение уровня ЛПНП является характерным для субклинического гипотиреоза [9]. В то же время в Базельском исследовании показано, что адекватная заместительная терапия L-тироксина при субклиническом гипотиреозе приводит к снижению уровня холестерина и ЛПНП [13]. Поскольку частота и спектр атерогенных дислипидемий у пациенток с эутиреозом и гипотиреозом не различались, можно предполагать наличие генетической детерминированности нарушений липидного обмена. Гипотиреоз лишь способствует усугублению имеющихся нарушений. Кроме того, нарушения липидного обмена могут определяться и дефицитом эстрогенов [4, 8].

Таблица 5

Характеристика обмена липопротеидов у женщин с компенсированным и некомпенсированным гипотиреозом

Показатель	Гипотиреоз		p
	компенсированный (n = 35)	некомпенсированный (n = 35)	
ОХС, ммоль/л	5,7 (5,3—6,4)	5,7 (4,6—7,0)	0,64
ЛПВП, ммоль/л	1,7 (1,4—1,9)	1,4 (1,1—1,6)	0,01
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,8—1,5)	1,7 (1,0—2,2)	0,03
ЛПНП, ммоль/л	3,4 (2,7—4,6)	3,5 (2,7—4,8)	0,83
ЛПОНП, ммоль/л	0,5 (0,4—0,7)	0,8 (0,5—1,0)	0,03
КА	2,3 (1,8—3,3)	3,0 (2,3—4,4)	0,09
ЛПВП/ЛПНП	0,5 (0,3—0,6)	0,4 (0,2—0,5)	0,30

В нашем исследовании значительная часть женщин с диагностированным гипотиреозом получала дозы L-тироксина, недостаточные для полной компенсации сниженной функции щитовидной железы. Терапия гипотиреоза L-тироксинам благоприятно влияет на обмен липопротеидов при условии адекватно подобранной дозы [13]. В нашей выборке при адекватно подобранной дозе L-тироксина уровень ЛПВП был значимо выше, а ТГ и ЛПОНП — ниже, чем при гипотиреозе.

В настоящем исследовании не выявлено влияния сниженной функции щитовидной железы на частоту АГ, ИБС и ХСН. Гипотиреоз может обуславливать АГ, которая у части пациенток обратима на фоне адекватной заместительной терапии L-тироксинам [10]. Однако в климактерии в формировании АГ может принимать участие и ряд иных патогенетических механизмов (активация симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой системы, дефицит эстрогенов, формирование инсулинрезистентности и др.) [14]. Не выявлено также различий между группами по частоте ОНМК и ИМ. Вероятно, это обусловлено возрастом пациенток, включенных в исследование (старше 60 лет было всего 14% обследованных), а частота сосудистых катастроф у женщин резко возрастает после 60 лет [13]. Вместе с тем в Роттердамском исследовании продемонстрировано, что даже субклинический гипотиреоз может быть независимым фактором риска ИМ у пожилых женщин [12].

Состояние липидного обмена и сердечно-сосудистой системы, течение КС находятся в тесной связи с функциональной активностью щитовидной железы, что обуславливает необходимость включения в алгоритм обследования пациенток с тяжелым течением КС и дислипидемией оценку уровня ТТГ.

Повышение информированности терапевтов, гинекологов, семейных врачей, наблюдающих женщин в климактерии, о клинических проявлениях и методах диагностики гипотиреоза позволит сосредоточить внимание эндокринологов на контроле за адекватностью заместительной терапии L-тироксинам.

### Выводы

1. Выявлена высокая распространенность гипотиреоза у женщин с КС.
2. Определение ТТГ необходимо включить в алгоритм обследования женщин с тяжелым и/или длительным течением КС в сочетании с атерогенной дислипидемией.
3. Примерно половина женщин с ранее диагностированным гипотиреозом получали неадекватно низкую дозу L-тироксина.

4. Наличие гипотиреоза утяжеляет течение КС и способствует повышению атерогенных фракций липопротеидов.

5. Для компенсации расстройств липидного обмена необходим адекватный индивидуальный контроль дозы L-тироксина.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дерябина Е. Г., Баумакова Н. В., Мельниченко Г. А. // Российский конгресс по гинекологической эндокринологии и менопаузе: Научная программа и тезисы. — Ярославль, 2004. — С. 85—86.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная тер. и профилактика. — 2004. — Приложение.
3. Калашикова М. Ф., Катхурия Ю. Б., Мельниченко Г. А. // Климактерий. — 2002. — № 1. — С. 24—26.
4. Маличенко С. Б., Лазебник Л. Б. // Клини. мед. — 2000. — № 7. — С. 50—56.
5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН // Сердечная недостаточность. — 2003. — Т. 4, № 6. — С. 276—297.

6. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная тер. и профилактика. — 2004. — Приложение.
7. Руководство по климактерию / Под ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова. — М., 2001.
8. Albey M., Owen A. // *Maturitas*. — 1999. — Vol. 33. — P. 259—269.
9. Caraccio N., Ferrannini E., Monzani F. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 1533—1538.
10. Dornellis J., Panaretou M. // *Am. Heart J.* — 2002. — Vol. 143. — P. 718—724.
11. Friedwald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. // *Clin. Chem.* — 1972. — Vol. 18. — P. 449—456.
12. Hak A. E., Pols H. A., Visser T. J. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132, N 4. — P. 270—278.
13. Meier C., Staub J. J., Roth C. B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 10. — P. 4860—4866.
14. Reckelhoff J. F. // *Обзоры клин. кардиол.* — 2005. — № 3. — С. 17—25.
15. Screening for Thyroid Disease: A Recommendation from the U. S. Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 140. — P. 125—127.
16. Viera A. J. // *Fam. Med.* — 2003. — Vol. 35. — P. 408—410.

Поступила 20.02.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.379-008.64-092:612.118.221.2:612.112]-078.53

И. И. Дедов<sup>1</sup>, Р. М. Хаитов<sup>2</sup>, Л. П. Алексеев<sup>2</sup>, М. Н. Болдырева<sup>2</sup>

### НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

<sup>1</sup>ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, <sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт иммунологии ФМБА России, Москва

Установление вероятности развития аутоиммунных заболеваний является одной из актуальных проблем биомедицины, что определяется как тяжестью, так и распространенностью этой группы заболеваний, имеющих выраженный генетический компонент [2]. В связи с этим сформировалось такое направление генетики, как поиск генетических маркеров предрасположенности и устойчивости к заболеваниям. Наибольшие успехи в этом направлении достигнуты в области изучения сахарного диабета 1-го типа (СД1), при котором наиболее информативными генетическими маркерами являются ассоциированные с СД1 аллели генов главного комплекса гистосовместимости — HLA [4]. Именно продукты этих маркерных HLA-генов — HLA-антигены участвуют в запуске и реализации развития аутоиммунной атаки [6]. К настоящему времени установлены HLA-специфичности — маркеры как предрасположенности, так и устойчивости к СД1 [6]. Установлены также выраженные межрасовые и межэтнические различия в уровне ассоциаций маркерных HLA-специфичностей и СД1, что отражается на уровне заболеваемости СД1 в конкретных этнических группах [1].

Задачей исследования явилось изучение роли второй HLA-специфичности, составляющей генотип совместно с маркерной HLA-специфичностью с учетом межэтнических различий.

#### Материалы и методы

Работа проводилась на материале исследования (образцах ДНК) представителей следующих этни-

ческих групп: 1) русские, татары, удмурты — европеоиды (общее число обследованных составило 398 больных СД1, в контрольную группу включено 850 здоровых представителей данных народностей); 2) калмыки, тувинцы, буряты — ориенты (число обследованных — 53 больных СД1, в контрольную группу вошло 389 здоровых представителей данных этнических групп). HLA-генотипирование на уровне определения специфичностей HLA-DRB1 проводили с использованием сиквенс-специфических праймеров, или методом SSP (sequence specific primers). В исследовании определяли следующие HLA-DRB1-специфичности: DRB1\*01, DRB1\*02, DRB1\*03, DRB1\*04, DRB1\*05, DRB1\*06, DRB1\*07, DRB1\*08, DRB1\*09, DRB1\*10.

К положительно ассоциированным с СД1 относили специфичности DRB1\*01, DRB1\*03, DRB1\*04, DRB1\*08, DRB1\*09, DRB1\*10, к нейтральным или отрицательно ассоциированным — специфичности DRB1\*02, DRB1\*05, DRB1\*06, DRB1\*07 [9]. Уровень ассоциаций СД1 и HLA-специфичностей оценивали по значению относительного риска (ОР), показателя, абсолютное значение которого указывает, во сколько раз у лица, несущего в генотипе конкретную специфичность, выше вероятность заболевания по отношению к тем, у кого данная специфичность отсутствует. Все обследованные были разделены на 3 группы: 1-я группа (+/+) — лица, в генотипе которых обе специфичности, входящие в HLA-DRB1-генотип, имели положительную ассоциацию с СД1; 2-я группа (+/-) — лица, в генотипе которых лишь одна DRB1-специфичность была положительно ассоциирована с СД1, в то время как