

Таблица 2

Динамика частоты зоба в группах детей по результатам УЗИ (Тюменская область)

Период, годы	Всего, л	Частота зоба по нормативам R. Gutekunst и соавт. [3], %		Частота зоба по нормативам M. Zimmermann и соавт. [6], %	
		8—10 лет	11—12 лет	8—10 лет	11—12 лет
1994—1996	3043	36,9	36,7	87	85
1997—1999	528	18,9	15	61	70
2000—2003	962	15	17	67	77,3
2004—2006	1454	9	12,6	24	30,6

ЯНАО в 2006 г. частота зоба с учетом нормативов M. Zimmermann и соавт. [6] составила 60—80%.

На фоне профилактических мероприятий по ликвидации йодного дефицита в южных районах Тюменской области отмечается снижение частоты случаев гипертиреотропинемии (уровень ТТГ выше 5 мЕд/л) у новорожденных с 38,1% в 1994 г. до 15,7% в 2005 г. ( $p = 0,001$ ).

Таким образом, несмотря на улучшение обеспеченности йодом за счет увеличения потребления населением йодированной соли, в Западно-Сибирском регионе сохраняется повышенная частота зоба у школьников и случаев гипертиреотропинемии (ТТГ более 5 мЕд/л) у новорожденных.

## Выводы

1. В Западно-Сибирском регионе проводится медико-биологический мониторинг ЙДС с использованием унифицированных критериев оценки, рекомендованных ВОЗ и ЮНИСЕФ.

2. За счет активного внедрения региональных нормативных актов по массовой йодной профилактике около 50% домашних хозяйств употребляют йодированную соль. В общеобразовательных и лечебных учреждениях Тюменской области показатель использования йодированной соли достиг 100%.

3. На фоне профилактических мероприятий в целом на территории Западно-Сибирского региона к 2006 г. отмечается увеличение медианы йодурии до уровня более 100 мкг/л. При этом сохраняется повышенная частота зоба у школьников и случаев гипертиреотропинемии (уровень ТТГ более 5 мЕд/л) у новорожденных.

4. Полная ликвидация йоддефицитных состояний в Западно-Сибирском регионе возможна при наличии государственной системы профилактики йодной недостаточности, включающей обязательное обогащение йодом пищевой йодированной соли.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы профилактики и лечения йоддефицитных заболеваний: Метод. пособие / Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Платонова Н. М., Абдулхабилова Ф. М. — М., 2005.
2. Суплотова Л. А., Шарафилова Н. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — № 6. — С. 13—16.
3. Gutekunst R., Teichert H. In: // Iodine Deficiency in Europe: a Containing Concern. — New York, 1992. — P. 109—118.
4. WHO: Assessing Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. A Guide for Programme Managers. — 2-nd Ed. — Geneva, 2003.
5. WHO: Iodine Status Worldwide: WHO Global Database in Iodine Deficiency. — Geneva, 2004.
6. Zimmermann M. B., Hess S. Y., Molinari L. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 79, N 2. — P. 231—237.

Поступила 18.01.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 615.224.015.4

Е. Н. Гринева, С. В. Дора, Т. В. Малахова, З. Л. Малахова

## ВЛИЯНИЕ АМИОДАРОНА НА СТРУКТУРУ И ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии (зав. — член-корр. РАМН Е. В. Шляхто)  
Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

*Амиодарон — эффективное антиаритмическое лекарственное средство с высоким содержанием йода — способно вызывать нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ), которые в свою очередь могут существенно ухудшать состояние здоровья и быть опасными для жизни больного.*

*Структурное и функциональное состояние ЩЖ оценили у 232 больных — жителей Санкт-Петербурга, длительно (0,6 года — 20 лет) получавших амиодарон. На фоне длительного приема амиодарона не было выявлено значительных изменений структуры ЩЖ, большинство (187 (80%) из 232) больных имели эутиреоз. Нарушения функции ЩЖ были обнаружены у 45 (20%) больных: амиодарон-индуцированный гипотиреоз у 20 (9%) и амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АмИТ) у 25 (11%). Наличие у пациента антител к тиреоидной пероксидазе до назначения амиодарона достоверно увеличивало риск развития АИГ (относительный риск (ОР) 10,0; 95% СІ 8,0—12,0). Наличие диффузного зоба достоверно увеличивало риск развития тиреотоксикоза (ОР 5,7; 95% СІ 4,1—5,9). В дифференциальном диагнозе АмИТ 1-го и 2-го типов использовали определение сывороточной концентрации антител к рецептору ТТГ, последнюю определили у 23 из 25 пациентов с АмИТ. В результате у 13 больных выявили АмИТ 1-го типа, у 10 — АмИТ 2-го типа. Другие дифференциально-диагностические тесты сравнили в группах больных АмИТ 1-го и 2-го типов.*

*УЗИ ЩЖ достоверно чаще выявляло зоб у больных АмИТ 1-го типа (10 (77%) из 13), чем у больных АмИТ 2-го типа (10%) из 10,  $p = 0,01$ ). Цветное доплеровское картирование показало нормальный или повышенный кровоток в ЩЖ у всех пациентов с АмИТ 1-го типа и резко сниженный кровоток у больных АмИТ 2-го типа. Средняя сывороточная концентрация св.  $T_4$   $43,8 \pm 3,4$  (23,8—62,8) пмоль/л и соотношение св.  $T_4$ /св.  $T_3$   $8,3 \pm 0,6$  (5,7—12,3) достоверно превышали таковые у больных АмИТ 1-го типа:  $31,3 \pm 1,3$  (25,1—40,2) пмоль/л и  $5,2 \pm 0,4$  (3,1—7,7) соответственно ( $p < 0,05$ ). Наибольшую чувствительностью и специфичностью в дифференциальной диагностике АмИТ 1-го и 2-го типов обладали: УЗИ ЩЖ (80 и 90%), цветное доплеровское картирование (99 и 99%), а также соотношение св.  $T_4$ /св.  $T_3$  (86 и 80% соответственно).*

**Ключевые слова:** амиодарон, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, амиодарон-индуцированный гипотиреоз.

*Amiodarone is an effective iodine-rich antiarrhythmic agent that is able to cause thyroid dysfunctions that may substantially worsen health and may be life-threatening.*

*The structure and function of the thyroid was evaluated in 232 patients living in Saint Petersburg who had been receiving amiodarone long (0.6-20 years). During long amiodarone therapy, there were no significant thyroid structural changes; 187 (80%) of the 232 patients had euthyroidism. Thyroid dysfunctions were detected in 45 (20%) patients; amiodarone-induced hypothyroidism (AIH) and amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) were present in 20 (9%) and 25 (11%), respectively. Before amiodarone use, the presence of thyroid peroxidase antibodies significantly increased the risk of AIH (relative risk (RR) 10.0; 95 CI, 8.0-12.0). That of diffuse goiter significantly increased the risk of thyrotoxicosis (RR 5.7; 95% CI, 4.1-5.9). The serum concentration of thyroid-stimulating hormone receptor antibodies, which had been measured in 23 of the 25 patients with AIT, was used for the differential diagnosis of types 1 and 2 AIT. As a result, 13 and 10 patients were found to have types 1 and 2 AIT, respectively. The results of other differential diagnostic tests were compared in the groups of patients with types 1 and 2 AIT.*

*Thyroid ultrasonography revealed goiter more frequently in patients with type 1 AIT (10 (77%) of the 13 patients) than in those with type 2 AIT (1 (10%) of the 10 patients;  $p = 0.01$ ). Color Doppler mapping showed normal or increased thyroid blood flow in all the patients with type 1 AIT and drastically decreased thyroid blood flow in patients with type 2 AIT. In the latter, the serum concentration of free  $T_4$  [ $43.8 \pm 3.4$  (23.8-62.8)] pmol/l and the free  $T_4$ /free  $T_3$  ratio [ $8.3 \pm 0.6$  (5.7-12.3)] pmol/l were significantly greater than those in patients with type 1 AIT [ $31.3 \pm 1.3$  (25.1-40.2) and  $5.2 \pm 0.4$  (3.1-7.7)] pmol/l, respectively ( $p < 0.05$ ). The highest sensitivity and specificity in the differential diagnosis of types 1 and 2 AIT were shown by thyroid ultrasonography (80 and 90%), color Doppler mapping (99 and 99%), as well as free  $T_4$ /free  $T_3$  ratio (86 and 80%), respectively.*

**Key words:** amiodarone, amiodarone-induced thyrotoxicosis, amiodarone-induced hypothyroidism.

Амиодарон (кордарон) — антиаритмическое лекарственное средство III класса — до настоящего времени широко используется для лечения различного рода нарушений сердечного ритма [10, 15, 17]. Вследствие высокого содержания йода амиодарон способен оказывать воздействие на щитовидную железу (ЩЖ), которое варьирует от изменения тестов, оценивающих функцию ЩЖ (эутиреоидной гипертироксинемии), до явных нарушений ее функции, развивающихся в среднем у 15% лиц, получающих амиодарон [7].

Вариант вызванного амиодароном нарушения функции ЩЖ в значительной степени зависит от йодообеспечения региона [2, 13, 16]. Так, у больных, проживающих в областях с высоким потреблением йода, чаще развивается амиодарон-индуцированный гипотиреоз (АИГ), а в регионах с низким потреблением йода — амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АМИТ).

Известно 2 типа АМИТ [5, 7, 8, 12, 13]. АМИТ 1-го типа развивается вследствие индуцированной йодом избыточной продукции тиреоидных гормонов ЩЖ у лиц, уже имеющих какое-либо ее заболевание. Так, хроническое избыточное употребление йода может привести к развитию автономного тиреотоксикоза (функциональной автономии ЩЖ) у больных с узловым зобом или проявить латентно протекавшую болезнь Грейвса. АМИТ 2-го типа (тиреотоксикоз "утечки") — результат индукции амиодароном деструктивного тиреоидита у лиц без предшествующих заболеваний ЩЖ. Дифференциальный диагноз АМИТ 1-го и 2-го типов не представляет трудностей в тех случаях, когда причиной АМИТ 1-го типа является автономный тиреотоксикоз (функциональная автономия ЩЖ) и весьма затруднен, когда в основе развития тиреотоксикоза лежит болезнь Грейвса [3, 4, 8]. В этой связи поиск адекватных методов дифференциальной диагностики АМИТ 1-го типа, связанного с болезнью Грейвса, и деструктивного тиреоидита (АМИТ 2-го типа), безусловно, актуален.

Санкт-Петербург относится к регионам с пограничным йодообеспечением. Согласно проведенному в 1999 г. исследованию, медиана йодурии составила 105 мкг/л [1]. Данных о частоте тиреоидной дисфункции у жителей Санкт-Петербурга, полу-

чающих амиодарон, мы не обнаружили; между тем последний остается одним из самых часто назначаемых антиаритмических препаратов.

Таким образом, в представленном исследовании мы попытались: 1) установить характер структурных изменений и частоту нарушений функции ЩЖ у жителей Санкт-Петербурга, получающих амиодарон, выявить возможные предикторы развития гипотиреоза и тиреотоксикоза; 2) определить наиболее точные способы дифференциальной диагностики АМИТ 1-го и 2-го типов.

## Материалы и методы

В исследование были включены 232 человека (140 мужчин и 92 женщины в возрасте от 21 года до 80 лет), которые на тот момент уже принимали амиодарон более 6 мес и проживали в Санкт-Петербурге более 15 лет. Причиной назначения амиодарона у большинства (99%) больных являлись нарушения сердечного ритма вследствие ишемической болезни сердца. Помимо перечисленных, критериями включения в эту группу служили: эутиреоидное состояние до назначения амиодарона, наличие данных УЗИ ЩЖ. Антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО) до начала исследования были определены у 214 из 232 включенных в исследование больных.

Дизайн исследования: продольное ретроспективное исследование случай—контроль.

У всех пациентов определили сывороточную концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. $T_4$ ), свободного трийодтиронина (св. $T_3$ ) и антител к ТПО; выполнили УЗИ ЩЖ. Результаты перечисленных тестов сравнили с теми, которые были получены до назначения амиодарона. В случае выявления у больных тиреотоксикоза определяли сывороточную концентрацию антител к рецептору ТТГ, которую использовали в качестве "золотого стандарта" при дифференциальной диагностике АМИТ 1-го (связанного с болезнью Грейвса) и 2-го типов. Поскольку у 2 из 10 пациентов размер обнаруженных в ЩЖ АИТ-узлов не превышал 1 см, а у больного с узлом ЩЖ 1,4 см, при скинтиграфии ЩЖ не было выявлено повышенного захвата радиофармпрепарата исследуе-

Таблица 1

Некоторые ультразвуковые показатели ЩЖ и лабораторные данные больных, длительно (0,6 года — 20 лет) получавших амиодарон

Показатель	До назначения амиодарона	На фоне приема амиодарона	p
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup> :			
у женщин	15,8 ± 2,9 (5,2—39,1)	16,8 ± 0,8 (4,1—30,2)	0,09
у мужчин	17,7 ± 1,1 (2,9—47,8)	18,1 ± 0,9 (7,3—45,2)	0,08
Количество больных, %:			
с зобом	19	19	—
с узлами в ЩЖ	10	12	—
Размер узлов ЩЖ, см	1,3 ± 0,6 (0,9—4,0)	1,5 ± 0,5 (0,6—4,4)	0,09
Уровень ТТГ, мМЕ/л	1,9 ± 0,1 (0,19—4,5)	3,1 ± 1,2 (0,01—93,9)	0,05
Больные с антителами к ТПО, %	18	26,7	—

мым узлом, автономный тиреотоксикоз был исключен.

На основании результатов оценки сывороточной концентрации антител к рецептору ТТГ больные АмИТ были разделены на 2 группы. АмИТ 1-го типа (аутоиммунный или связанный с болезнью Грейвса) диагностировали в случае, если титр антител к рецептору ТТГ был 1,5 мЕ/л или выше; АмИТ 2-го типа — в отсутствие диагностически значимого повышения антител к ТТГ. Кроме того, всем пациентам с тиреотоксикозом выполняли цветное доплеровское сканирование, радиометрию ЩЖ и оценивали соотношение св.Т<sub>4</sub>/св.Т<sub>3</sub>.

Сывороточную концентрацию ТТГ (норма 0,47—4,64 мМЕ/л), св.Т<sub>4</sub> (норма 9,14—23,8 пмоль/л), св.Т<sub>3</sub> (норма 2,23—5,35 пмоль/л), антител к ТПО (норма 0—12 мЕ/л) и антител к рецептору ТТГ определяли методом иммуноферментного анализа. Уровень ТТГ, св.Т<sub>4</sub>, св.Т<sub>3</sub> определяли в гормональной лаборатории НИИК им. В. А. Алмазова с использованием наборов фирмы "Abbot" (США). Антитела к рецептору ТТГ определяли в гормональной лаборатории ВЦЭРМ МЧС России с использованием наборов фирмы "Immune 2000" (США). УЗИ ЩЖ и цветное доплеровское картирование выполняли на аппарате SONOLINE G 60 S датчиком 7,5 мГц. Радиометрию ЩЖ осуществляли дистантным радиометрическим путем оценки процента поглощенного изотопа йода (<sup>123</sup>I) через 2—24 ч с использованием сцинтилляционного датчика ДСУ-60.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программ SPSS ver. 11 и Statistica 5.5. При обработке использовали тесты параметрической и непараметрической статистики, тесты для номинальных переменных (тест Фишера, Монте-ля—Хензеля,  $\chi^2$ ). Значимыми считали различия на уровне доверия более 95%. Чувствительность и специфичность оценивали по формулам:

$$\text{чувствительность} = \text{ИП/ИП} + \text{ЛО},$$

$$\text{специфичность} = \text{ИО/ИО} + \text{ЛП},$$

где ИП — истинно положительные результаты, ИО — истинно отрицательные результаты, ЛО — ложноположительные результаты, ЛП — ложноотрицательные результаты.

## Результаты и их обсуждение

Результаты настоящего исследования показали, что длительное лечение (0,6 года — 20 лет) амиодароном безопасно для ЩЖ большинства больных исследуемой популяции. Амиодарон не привел к существенным структурным изменениям в ЩЖ. Объем ЩЖ обследованных, размеры и количество узлов в ней до и после лечения амиодароном достоверно не отличались (табл. 1). У большинства (187 (80%) из 232) больных сохранялся эутиреоз. Нарушения функции ЩЖ были обнаружены у 45 (20%) обследованных: АИГ — у 20 (9%) и АмИТ — у 25 (11%).

Мы сравнили клинические и биохимические параметры, данные УЗИ ЩЖ пациентов с АИГ и аналогичные показатели больных с эутиреозом. Пол, возраст, длительность приема препарата, исходный уровень ТТГ, объем ЩЖ достоверно не отличались у пациентов с АИГ от соответствующих показателей больных, имевших эутиреоз. Однако больные этих двух групп достоверно различались по исходному уровню антител к ТПО (табл. 2). Более того, наличие антител к ТПО достоверно увеличивало риск развития АИГ (относительный риск — ОР 10,0; 95% СІ 8,0—12,0).

Поскольку повышение уровня антител к ТПО является фактором риска развития хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАТ), можно с уверенностью утверждать, что больные, имеющие повышенный уровень антител к ТПО, при лечении амиодароном имеют более высокий риск развития гипотиреоза. Эти данные хорошо согласуются с имеющимися в литературе [7, 13, 16].

Больные АмИТ также не отличались по полу, возрасту, длительности приема препарата, исходному уровню ТТГ, антител к ТПО от больных пациентов в эутиреозном состоянии, но средний объем ЩЖ до лечения пациентов с АмИТ (и женщин, и мужчин) достоверно отличался от такового эутиреозных больных (табл. 3). Причем наличие зоба

Таблица 2

Данные УЗИ ЩЖ и лабораторные показатели больных АИГ и больных в эутиреозном состоянии до лечения

Показатель	Группа больных АИГ	Группа больных в эутиреозном состоянии	p
Возраст, годы	61,2 ± 1,9 (20,0—77,0)	61,1 ± 0,6 (41,0—85,0)	0,9
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup> :			
у мужчин	14,8 ± 2,9 (9,2—19,0)	17,1 ± 0,3 (2,9—29,1)	0,1
у женщин	15,6 ± 4,1 (7,7—21,3)	15,1 ± 0,6 (5,2—34,0)	0,1
ТТГ, мМЕ/л	3,1 ± 0,8 (0,6—4,5)	1,8 ± 0,6 (0,2—4,5)	0,01
Длительность приема амиодарона, годы	2,1 ± 1,2 (0,6—20,0)	1,6 ± 0,1 (0,6—18,0)	0,05
Антитела к ТПО	82,0 ± 4,2 (0,0—260,0)	2,3 ± 0,7 (0,0—90,0)	0,01

Таблица 3

Данные УЗИ ЩЖ и лабораторные показатели больных АИТ и больных в эутиреозном состоянии до лечения

Показатель	Больные АИТ	Больные в эутиреозном состоянии	<i>p</i>
Возраст, годы	61,5 ± 1,9 (20,8–77,0)	61,1 ± 0,6 (41,0–85,0)	0,9
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup> :			
у мужчин	26,7 ± 2,9 (11,0–48,0)	17,1 ± 0,3 (2,9–29,1)	0,04
у женщин	21,5 ± 3,1 (9,0–39,0)	15,1 ± 0,6 (5,2–34,0)	0,04
ТТГ, мМЕ/л	1,6 ± 0,1 (0,2–4,1)	1,8 ± 0,6 (0,2–4,5)	0,2
Длительность приема амиодарона, годы	2,0 ± 0,3 (0,6–7,0)	1,6 ± 0,1 (0,6–18,0)	0,08
Антитела к ТПО	4,0 ± 1,6 (0,0–30,0)	2,3 ± 0,7 (0,0–90,0)	0,08

достоверно увеличивало риск развития тиреотоксикоза (ОР 5,7; 95% СІ 4,1–7,3).

Анализируя группу больных АмИТ, мы предположили, что большинство из них имели либо латентно протекающую болезнь Грейвса, либо деструктивный тиреоидит. Предположение о наличии у какого-либо из больных автономного тиреотоксикоза (функциональной автономии ЩЖ) было отвергнуто нами на основании того, что размер обнаруженных при УЗИ ЩЖ (2 из 10 больных) узлов не превышал 1 см [11] и не было зарегистрировано повышенного накопления радиофармпрепарата при скинтиграфии ЩЖ пациента с узлом 1,4 см.

На сегодняшний день описано несколько тестов, предназначенных для дифференциальной диагностики АмИТ 1-го и 2-го типов. Их диагностическая ценность, по данным разных авторов [4, 8], различна.

В настоящем исследовании в качестве основного теста при дифференциальной диагностике АмИТ 1-го (аутоиммунного или связанного с болезнью Грейвса) и 2-го типов мы использовали сывороточную концентрацию антител к рецептору ТТГ. Несмотря на то что наличие или отсутствие антител к рецептору ТТГ не обладает 100% чувствительностью и специфичностью, мы сочли возможным применить этот тест в качестве "золотого стандарта".

Сывороточную концентрацию антител к рецептору ТТГ определили у 23 и 25 больных АмИТ. В результате она оказалась  $\geq 1,5$  мЕ/л у 13 человек (АмИТ 1-го типа),  $< 1,5$  мЕ/л — у 10 (АмИТ 2-го типа). Другие дифференциально-диагностические тесты сравнили в группах больных АмИТ 1-го и 2-го типов.

Радиометрия ЩЖ, согласно некоторым европейским исследованиям, может быть использована для дифференциальной диагностики АИТ, так как при АмИТ 2-го типа 24-часовой захват йода всегда очень низкий, в то время как при АмИТ 1-го типа он может быть низким, нормальным или высоким [5]. Мы получили одинаково низкий захват <sup>123</sup>I ЩЖ как у больных АмИТ 2-го типа (1–2%), так и у больных АмИТ 1-го типа (2–1%). Таким обра-

зом, этот тест оказался малоинформативным в обследованной нами популяции.

Данные многочисленных исследований показали, что УЗИ ЩЖ и, особенно, цветное доплеровское картирование могут быть использованы для дифференциальной диагностики АмИТ 1-го и 2-го типов [5, 9]. Результаты, полученные в настоящем исследовании, подтверждают опубликованные в литературе. По нашим данным, УЗИ ЩЖ достоверно чаще выявляло зоб у больных АмИТ 1-го типа (10 (77%) из 13), чем у пациентов с АмИТ 2-го типа (1 (10%) из 10) ( $p = 0,01$ ). Цветное доплеровское картирование показало нормальный или повышенный кровоток в ЩЖ у всех больных АмИТ 1-го типа и резко сниженный у пациентов с АмИТ 2-го типа.

В литературе имеются сообщения об успешном использовании соотношения  $T_3/T_4$  в дифференциальной диагностике различных типов тиреотоксикоза. Так, известно, что болезнь Грейвса характеризуется преимущественной продукцией  $T_3$ , в то время как подострый тиреоидит является типичным примером деструктивного тиреоидита с преимущественной продукцией  $T_4$ . Т. Yanagisawa и соавт. [18] показали, что 75,5% пациентов с болезнью Грейвса имели соотношение  $T_3/T_4 > 20$ , в то время как у большинства (66,7%) больных подострым тиреоидитом это соотношение не превышало 20 [18]. Уровень общего  $T_3$  также достоверно отличался ( $p < 0,05$ ) у пациентов с болезнью Грейвса ( $467,1 \pm 217,5$  нг/дл) и подострым тиреоидитом ( $287,8 \pm 150,9$  нг/дл). В этой связи мы попытались использовать как соотношение тиреоидных гормонов, так и уровень св. $T_4$ , для дифференциальной диагностики АмИТ 1-го и 2-го типов. Оказалось, что в группе больных АмИТ 2-го типа средняя сывороточная концентрация св. $T_4$   $43,8 \pm 3,4$  (23,8–62,8) пмоль/л и соотношение св. $T_4$ /св. $T_3$   $8,3 \pm 0,6$  (5,7–12,3) достоверно превышали таковые у пациентов с АмИТ 1-го типа:  $31,3 \pm 1,3$  (25,1–40,2) пмоль/л и  $5,2 \pm 0,4$  (3,1–7,7) соответственно ( $p = 0,00$ ). Таким образом, мы получили данные, подтверждающие возможность использования соотношения св. $T_4$ /св. $T_3$  в дифференциальной диагностике АмИТ 1-го и 2-го типов.

Подсчет чувствительности и специфичности перечисленных выше тестов показал, что наибольшей чувствительностью и специфичностью обладали: УЗИ ЩЖ — 80 и 90%, цветное доплеровское картирование — 99 и 99%, а также соотношение св. $T_4$ /св. $T_3$  — 86 и 80% соответственно.

## Выводы

1. У большинства (80%) больных, получавших амиодарон 6 мес и более, сохранялась нормальная функция ЩЖ. АмИТ развился у 11% обследованных, АИГ — у 9%.

2. Наличие зоба до назначения амиодарона увеличивало риск развития тиреотоксикоза в 5,7 раза.

3. Диагностически значимое повышение уровня антител к ТПО до назначения амиодарона увеличивало риск развития гипотиреоза в 10 раз.

4. Наибольшей чувствительностью и специфичностью для дифференциальной диагностики АМИТ 1-го и 2-го типов обладали следующие методы исследования: УЗИ ЩЖ — 80 и 90%, цветное доплеровское картирование — 99 и 99%, а также соотношение св.Т<sub>4</sub>/св.Т<sub>3</sub> — 86 и 80% соответственно.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова А. Р., Гринева Е. Н., Цой У. А. // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы: Материалы 1-й Всероссийской науч.-практ. конф. — М., 2000. — С. 39.
2. Мельниченко Г. А., Свириденко Н. Ю., Молашенко Н. В. // Тер. арх. — 2003. — № 8. — С. 92—96.
3. Bartalena L., Grasso L., Brogioni S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 423—427.
4. Bartalena L., Brogioni S., Grasso L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 8. — P. 2930—2933.
5. Bogazzi F., Bartalena L., Brogioni S. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 541—545.
6. Bogazzi F., Bartalena L., Gasperi M. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11, N 5. — P. 511—517.
7. Bogazzi F., Raggi F., Ultimieri F. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2006. — Vol. 29, N 1. — P. 61—66.
8. Daniels G. H. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 1. — P. 3—8.
9. Eaton S. E. M., Euinton H. A., Newman C. M. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2002. — Vol. 56, N 1. — P. 33—38.
10. Komatsu T., Tachibana H., Sato Y. // Circ. J. — 2007. — Vol. 71, N 1. — P. 46—51.
11. Larsen P. R., Kronenberg H. M., Melmed S., Polonsky K. S. // Williams Textbook of Endocrinology. — Philadelphia, 2003. — P. 405—407.
12. Leung P. M. // Int. J. Clin. Pract. — 2002. — Vol. 56, N 1. — P. 44—46.
13. Martino E., Bartalena L., Brogioni S., Braverman L. E. // Endocr. Rev. — 2001. — Vol. 22, N 2. — P. 240—254.
14. Martino E., Aghini-Lombardi F., Mariotti S. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1987. — Vol. 26, N 2. — P. 227—237.
15. Pelosi F. Jr., Morady F. // Med. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 85, N 2. — P. 225—244.
16. Trip M. D., Wiersinga W., Plomp T. A. // Am. J. Med. — 1991. — Vol. 91, N 5. — P. 507—511.
17. Vardas P. E., Kochiadakis G. E., Igoumenidis N. E. et al. // Chest. — 2000. — Vol. 117, N 6. — P. 1538—1545.
18. Yanacisawa T., Sato K., Kato Y. // Endocr. J. — Vol. 52, N 1. — P. 29—36.

Поступила 01.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.453-008.61-089:615.849.12]-07

Е. И. Марова, О. В. Манченко, А. В. Воронцов, Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова

## ОПЫТ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ИЦЕНКО—КУШИНГА БЕЗ ВЫЯВЛЕННОЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (дир. — акад. И. И. Дедов), Москва

При болезни Иценко—Кушинга (БИК) примерно у 30% пациентов, по данным МРТ, не выявляется аденома гипофиза, несмотря на результаты гормональных исследований, подтверждающих центральный генез гиперкортицизма. Выбор тактики лечения подобных пациентов во всем мире остается неоднозначным. В России в ФГУ ЭНЦ, для лечения таких пациентов применяют радиохимический метод облучения гипофиза с использованием протонного пучка.

Дана оценка эффективности протонного облучения гипофиза у пациентов с БИК без выявленных (по данным МРТ) очаговых изменений аденогипофиза по сравнению с результатами облучения больных с выявленной аденомой гипофиза.

Проведено сравнение двух групп пациентов — с отсутствием аденомы гипофиза по данным МРТ (1-я группа, n = 59) и с выявленной аденомой гипофиза (2-я группа, n = 66), прошедших протонотерапию с 1997 по 2002 г.

Клиническое улучшение было достигнуто у 88,6% больных 1-й группы и 95,9% больных 2-й группы; полная клинико-гормональная ремиссия наблюдалась у 81,8% больных 1-й группы и у 70% больных 2-й группы. Рецидив задокументирован у двух пациентов из 2-й группы (за 5-летний срок наблюдения).

Проведенное исследование показало, что протонотерапия при БИК является высокоэффективным и адекватным методом лечения. В случаях, когда на МРТ определяется лишь диффузная неоднородность структуры аденогипофиза или нормальная структура гипофиза без признаков очаговых изменений, протонотерапия является альтернативой субтотальной гипофизэктомии.

**Ключевые слова:** болезнь Иценко—Кушинга, протонотерапия.

Magnetic resonance imaging (MRI) has indicated that about 30% of patients with Cushing's disease (CD) are detected to have no pituitary adenoma despite the hormonal findings suggesting the central genesis of hypercorticism. Choice of treatment policy of such patients remains ambiguous all over the world. In Russia, the Endocrinology Research Center uses the radiosurgical techniques to irradiate the pituitary, by applying a proton beam.

The efficiency of pituitary proton irradiation was evaluated in CD patients with undetectable MRI adenopituitary focal changes versus those with detectable pituitary adenoma.

A comparison was made in 2 groups of patients without pituitary adenoma, as evidenced by MRI (Group 1; n = 59) and those with identified pituitary adenoma (Group 2; n = 66) who received proton therapy in 1997 to 2002.

Clinical improvement was achieved in 88.6 and 95.9% of Groups 1 and 2 patients, respectively; a complete clinical and hormonal remission was observed in 81.8% in Group 1 and in 70% in Group 2. A relapse was recorded in two patients from Group 2 (during a 5-year follow-up).

The study has demonstrated that proton therapy for CD is a highly effective and adequate treatment. When MRI detects only the diffuse ambiguous structure of the adenopituitary or the normal structure of the pituitary without signs of focal changes, proton therapy is an alternative to subtotal hypophysectomy.

**Key words:** Cushing's disease, proton therapy.

Болезнь Иценко—Кушинга (БИК) до настоящего времени остается одним из самых тяжелых нейроэндокринологических заболеваний, приводящих при

отсутствии лечения к смерти больного. Среди прочих форм патологического гиперкортицизма БИК занимает основное место — около 80% случаев.