

2. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Некоторые методологические аспекты комплексного ультразвукового исследования щитовидной железы: Метод. пособие. — М., 2007.
3. Руководство по эндокринологии // Под ред. Б. В. Алешина и др. — М., 1973.
4. Цыб А. Ф., Паршин В. С., Нестайко Г. В. и др. — Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы // М., 1998.
5. Щетинин В. В., Абалмасова В. Г., Ионова Е. А., Тамбовцева Н. М. // Материалы 1-го съезда врачей ультразвуковой диагностики Уральского Федерального округа, посвящ. актуальным проблемам ультразвуковой диагностики в медицине. 22–24 марта г. Екатеринбург.
6. Caruso G., Attard M., Caronia A., Lagalla R. // Eur. J. Radiol. — 2000. — Vol. 36, N 1. — P. 5–10.
7. Erdogan M. F., Anil C., Cesur M. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 17, N 3. — P. 223–228.
8. Woodcock J. P., Owen G. M., Shedden E. J. et al. // Ultrasound Med. Biol. — 1985. — Vol. 11, N 4. — P. 659–653.

Поступила 13.03.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.441-006.5-031.81-092:612.6.05

Н. В. Галкина, Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РЕЗУЛЬТАТ ТЕРАПИИ ДИФFUЗНОГО ЭУТИРЕОИДНОГО ЗОБА

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

Целью настоящего исследования явилось изучение зависимости между распределением генотипов полиморфных маркеров генов TSHR (rs3783949, замена — A/C), NIS (rs7250346, замена — C/G), DUOX1 (rs2467825 замена — A/G), DUOX2 (rs7171366, замена G/T), TPO (rs17091737, замена — G/T) и результатом лечения диффузного эутиреоидного зоба (ДЭЗ) с использованием двух режимов: монотерапии препаратами йода и комбинированной терапии препаратами йода и левотироксина.

Для выявления более эффективного и безопасного метода лечения ДЭЗ сравнивались между собой объем щитовидной железы (ЩЖ), уровни тиреотропного гормона гипофиза и антител к тиреопероксидазе в двух группах: "Монотерапия" (n = 40) — KI (200 мкг/сут) и "комбинированная терапия" (n = 41) — KI (100 мкг) + L-T₄ (1 мкг/кг/сут). Каждая группа в зависимости от результата лечения была разделена на 2 подгруппы: "удовлетворительный результат" и "неудовлетворительный результат" (объем ЩЖ не достигал пределов нормы или продолжал увеличиваться). Для оценки зависимости между полиморфизмом изучаемых генов и результатом терапии ДЭЗ был проведен корреляционный анализ.

Имелась достоверная корреляция (r = -0,39; p = 0,03) между распределением генотипов полиморфного маркера гена TSHR и результатом лечения ДЭЗ в группе "Монотерапия": при удовлетворительном результате преобладали генотипы AA + AC, а при неудовлетворительном — генотип CC. Достоверной корреляции между распределением генотипов изучаемых полиморфных маркеров и результатом лечения при помощи комбинированной терапии выявлено не было. Таким образом, результат лечения ДЭЗ с использованием монотерапии препаратами йода может зависеть от генетических факторов.

Ключевые слова: диффузный эутиреоидный зоб, йод, левотироксин.

The purpose of the present study was to investigate a relationship between the distribution of genotypes of the polymorphic markers TSHR (rs3783949, A/C substitution), NIS (rs7250346, C/G substitution), DUOX1 (rs2467825, A/G substitution), DUOX2 (rs71713669, G/T substitution), and TPO (rs17091737, G/T substitution) genes and the result of treatment for diffuse euthyroid goiter (DEG) using two regimens: monotherapy with iodine preparations and combined therapy with iodine and levothyroxine.

To identify a more effective and safe treatment for DEG, the authors compared thyroid volume, the levels of pituitary thyroid-stimulating hormone and thyroid peroxidase antibodies in two groups: 1) monotherapy with KI (200 µg/day) (n = 40) and 1) combined therapy with KI (100 µg) + L-T₄ (1 µg/kg/day) (n = 41). According to the result of treatment, each group was divided into 2 subgroups: "fair result" and "poor result" (the thyroid volume failed to achieve the normal range or continued to increase). Correlation analysis was made to assess a relationship between the polymorphism of the genes and the result of therapy for DEG.

There was a significant correlation between the distribution of genotypes of the polymorphic marker the TSHR gene and the result of treatment for DES in the monotherapy group: there were prevalent AA + AC and CC genotypes with fair and poor results, respectively. There was no significant correlation between the distribution of the genotypes of the study polymorphic markers and the result of treatment using the combined therapy. Thus, the result of treatment for DES via monotherapy with iodine preparations may depend on genetic factors.

Key words: diffuse euthyroid goiter, iodine, levothyroxine.

Диффузный эутиреоидный зоб (ДЭЗ) — общее диффузное увеличение щитовидной железы (ЩЖ) без нарушения ее функции. В подавляющем большинстве случаев причиной ДЭЗ является недостаточное поступление в организм человека йода. В настоящее время основными патогенетически оправданными методами лечения ДЭЗ являются монотерапия препаратами йода и комбинированная терапия препаратами йода и тироксина [1, 3]. В литературе существует много работ по сравнению эффективности этих двух режимов терапии [6, 8, 10, 11]. Данные различных исследователей по преимуществу одного метода лечения над другим противоречивы. Вероятно, это обусловлено межпопуля-

ционными различиями того или иного региона и используемыми дозировками препаратов. Однако при детальном анализе большинства подобных исследований нельзя не заметить и нечто общее, а именно — наличие некоторого числа пациентов, которые "не отвечают" на проводимую терапию (non-responders). Например, G. Hintze и D. Emrich [6, 7] относят к ним тех больных, у которых, несмотря на курс 8-месячного лечения, объем ЩЖ уменьшился не более чем на 5% от исходного. Режим терапии, как правило, не оказывал влияния на ее результат. Резистентные пациенты имелись во всех трех сравниваемых группах: в группе, принимавших левотироксин, их доля составила 16,4%, в

Таблица 1

Исходная характеристика изучаемых показателей в группах "монотерапия" и "комбинированная терапия"

Группа	Пол				Средний возраст, годы	V _{щж} , мл Me[X 1/4, X 3/4]	ТТГ, мЕд/л	АТ к ТПО, МЕ	Курение	
	ж		м						абс.	%
	абс.	%	абс.	%						
Монотерапия (n = 31)	29	94	2	6	28,0 ± 8,1	20,5[19,3; 23,5]	1[0,9-1,48]	0	17	59
Комбинированная терапия (n = 31)	29	94	2	6	28,4 ± 8,6	20,4[19,7; 21,3]	1,1[0,97-1,27]	0	15	45
<i>p</i>	1				0,8	0,8	0,23	1	0,43	

группе йодида калия (KI) — 12%, в группе комбинированной терапии (KI + L — T₄) — 14,6% [6]. Для проверки предположения, что устойчивость к терапии йододефицитного зоба имеет генетическую природу, нами было проведено настоящее исследование. В качестве генетических маркеров резистентности были использованы полиморфные сайты генов-кандидатов TSHR, NIS, DUOX1, DUOX2, TPO.

Цель исследования — изучение зависимости между распределением генотипов полиморфных маркеров генов TSHR (rs 3783949, замена — A/C), NIS (rs 7250346, замена — C/G), DUOX1 (rs2467825, замена — A/G), DUOX2 (rs17171366, замена — G/T), TPO (rs 17091737, замена — G/T) и результатом лечения ДЭЗ с использованием двух режимов терапии.

Материалы и методы

В исследование был включен 81 пациент с ДЭЗ — мужчины и женщины, отобранные в результате первоначального скринингового УЗИ ЩЖ 1520 жителей Москвы и дальнего клинического обследования согласно следующим критериям:

1. Возраст не более 43 лет.
2. Увеличение объема ЩЖ по данным пальпации (критерии ВОЗ, 2001 г.) и УЗИ (более 18 мл у женщин и более 25 мл у мужчин).
3. Отсутствие узловых образований и гипоехогенности структуры ЩЖ по данным УЗИ.
4. Антитела (АТ) к тиреопероксидазе (ТПО) не определяются.
5. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в пределах нормальных значений.
6. Отсутствие беременности.
7. Отсутствие в анамнезе данных о патологии ЩЖ и/или получении препаратов йода, лития, а также тиреоидных гормонов, оральных контрацеп-

тивов в течение последних 6 мес. Пациенты, вошедшие в исследование, были рандомизированы с применением открытой таблицы случайных чисел на 2 группы: 1-я группа — "монотерапия" (n = 40) получала йодид калия в дозе 200 мкг в сутки (физиологическая суточная доза йода), 2-я группа — "комбинированная терапия" (n = 41) принимала левотироксин в дозе 1 мкг на 1 кг массы тела в сутки (доказанная минимально эффективная и безопасная доза для лечения ДЭЗ) совместно с йодидом калия в дозе 100 мкг в сутки (половинная доза относительно таковой в группе "монотерапия").

Лечение проводили 8 мес, а срок наблюдения за каждым пациентом составил 12 мес.

На момент завершения исследования число больных сократилось за счет некомплаентных пациентов и составило 62 человека.

Каждая группа в зависимости от результата лечения была разделена на 2 подгруппы: 1-я подгруппа "удовлетворительный результат" — лица, у которых на фоне лечения объем ЩЖ достиг нормальных значений и оставался на том же уровне спустя 4 мес после отмены лечения; 2-я подгруппа "неудовлетворительный результат" — пациенты, у которых, несмотря на проводимую терапию, объем ЩЖ не достигал нормальных значений или имел тенденцию к дальнейшему увеличению на протяжении всего периода наблюдения.

Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, пальпацию ЩЖ, определение ее объема и структуры по данным УЗИ, определение уровня ТТГ, АТ к ТПО, исследование распределения полиморфных маркеров генов TSHR, NIS, DUOX1, DUOX2, TPO.

Исследование проводили в несколько этапов:

1. Скрининговое ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ с целью активного выявления ДЭЗ среди взрослых лиц, жителей Москвы.

Таблица 2

Сравнение основных показателей групп "монотерапия" и "комбинированная терапия" через 8 мес от начала лечения

Группа	V _{щж} , мл	ТТГ, мЕд/л	Наличие АТ к ТПО
	Me[X 1/4, X 3/4]		количество больных, %
Монотерапия	16,4[13,0; 20,05]	0,9 [0,8; 1,1]	3
Комбинированная терапия	16,2 [15,0; 18,6]	1,2 [1; 48]	0
<i>p</i>	0,9	0,08	1

Таблица 3

Сравнение основных показателей пациентов групп "монотерапия" и "комбинированная терапия" через 12 мес от начала лечения

Группа	V _{щж} , мл	ТТГ, мЕд/л	Наличие АТ к ТПО
	Me[X 1/4; X 3/4]		количество больных, %
Монотерапия	16,1 [13,1; 19,2]	0,9 [0,8; 1,1]	3
Комбинированная терапия	16,1 [13,1; 19,2]	1,2 [1; 1,48]	0
<i>p</i>	0,77	0,07	1

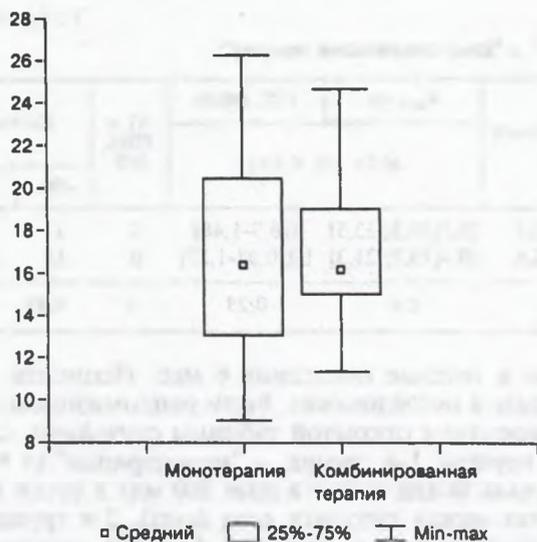


Рис. 1. Сравнение объема ЩЖ у пациентов групп "монотерапия" и "комбинированная терапия" через 8 мес от начала лечения.

2. Генетическое одномоментное исследование распределения генотипов полиморфных маркеров генов TSHR (rs 3783949, замена — A/C), NIS (rs 7250346, замена — C/G), DUOX1 (rs2467825, замена — A/G), DUOX2 (rs7171366, замена — G/T), TPO (rs17091737, замена — G/T).

3. Проспективное открытое рандомизированное исследование по сравнению эффективности лечения ДЭЗ у взрослых: при помощи монотерапии препаратами йода и комбинированной терапии препаратами йода и тироксина.

4. Оценка зависимости между полиморфизмом генов TSHR, NIS, DUOX1, DUOX2, TPO и результатом терапии ДЭЗ.

УЗИ ЩЖ проводили в отделении функциональной диагностики эндокринологического научного центра (ЭНЦ) Росмедтехнологий с использованием ультразвукового сканера Hewlett Packard Image Point НХ датчиком с переменной частотой 10 МГц, с полем зрения 3,5 см.

Определение уровня ТТГ в сыворотке проводили в лаборатории биохимии ЭНЦ (руководитель А. В. Ильин) методом усиленной хемолюминесценции с использованием автоматического анализатора "Architect" ("Abbott", США). Границы нормы для базального уровня ТТГ 0,25—3,5 мЕд/л.

Определение уровня АТ к ТПО в сыворотке также проводили в лаборатории биохимии ЭНЦ методом иммуноферментного анализа на диагностических наборах "Тиронд ИФА-антитела ТПО" ("Алкор-Био", Россия). Границы нормы для базального уровня АТ к ТПО 0—40 Ед/л.

Генетические методы исследования rs3783949 (замена — A/C гена TSHR), rs7250346 (замена — C/G гена NIS), rs 2467825 (замена — A/G гена DUOX1), rs7171366 (замена — G/T гена DUOX2), rs 17091737, (замена — G/T гена TPO) представляют собой нумерацию нуклеотидов согласно базе данных SNP (Database of Single Nucleotide Polymorphisms, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>), где содержится конкретная информация о каждом нук-

леотиде. Анализ полиморфизма проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лаборатории молекулярной генетики наследственных заболеваний Института молекулярной генетики РАН (дир. — проф. С. В. Костров).

Описание метода. Геномную ДНК выделяли методом фенолхлороформной экстракции после инкубации образцов протеинкиназой K в 0,1% растворе додецилсульфата натрия. ПЦР проводили на амплификаторе фирмы "ДНК-технология" (Россия) в пробирках "Erpendorf" по 0,5 мл. Смесь для амплификации объемом 20 мкл содержала 2 мкл 10 · ПЦР-буфера (500 мМ трис-HCl, pH 8,8; 150 мМ (NH₄)₂SO₄; 50 мМ MgCl₂; 2 мг/мл BSA; 0,1% tween; 0,1% желатин); 1 мМ каждого dNTP, (dATP, dCTP, dGTP, dTTP); 5—10 пМ каждого праймера (количество их варьировало в зависимости от исследуемого локуса); 0,25 ед. термостабильной ДНК-полимеразы (Tag-полимераза, "Силекс", Москва); 0,1—0,2 мкг геномной ДНК и деионизированной воды до 20 мкл. Для анализа фрагментов ДНК, получаемых в ходе ПЦР, проводили вертикальный электрофорез в 6% ПААГ, 0,5 · TBE. Для обнаружения наличия сайта рестрикции проводили рестрикционный анализ, включающий амплификацию исследуемого локуса, инкубацию реакционной смеси в течение ночи при соответствующей температуре и электрофорез. После окончания электрофореза гель выдерживали 5 мин в растворе бромистого этидия. Анализ геля проводили под ультрафиолетовым светом.

Статистический анализ данных провели с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc. США, версия 6.0), MEDCALC, программного обеспечения MS Excel 2000 (Microsoft). Вид распределения оценивали с использованием теста Колмогорова—Смирнова. Количественные признаки, имеющие приближенно-нормальное распределение, описывали как $M \pm SD$. Количественные признаки, не имеющие приближенно-нормального распределения, а также коли-

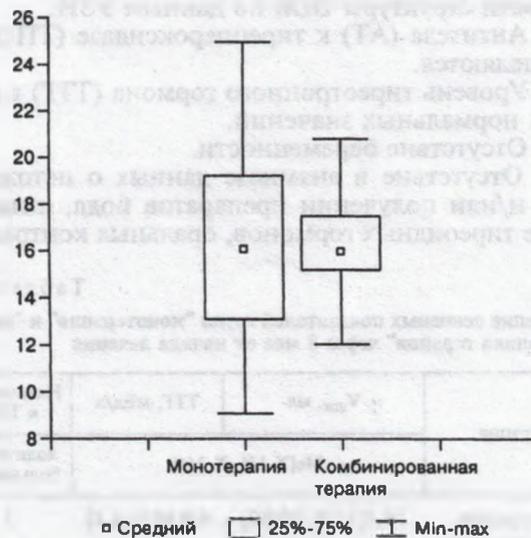


Рис. 2. Сравнение объема ЩЖ у пациентов групп "монотерапия" и "комбинированная терапия" через 12 мес (спустя 4 мес после прекращения лечения).

Таблица 4

Исходная характеристика показателей в подгруппах "удовлетворительный результат" и "неудовлетворительный результат" группы "монотерапия"

Подгруппа	Пол				Средний возраст, годы	V _{щж} , мл	ТТГ, мЕд/л
	м		ж				
	абс.	%	абс.	%		Me[X 1/4; X 3/4]	
Удовлетворительный результат (n = 25)	1	4	24	96	27,3 ± 8,4	20,15 [19,2; 20,3]	1,0 [0,9; 1,4]
Неудовлетворительный результат (n = 50)	-	0	5	100	32,8 ± 6,01	21,0 [20, 5; 22, 25]	1,0 [0, 81; 1,55]
<i>p</i>	-	-	0,1	-	0,13	0,3	0,81

качественные признаки выборок малых объемов независимо от вида распределения описывали медианой и интерквартильным размахом — Me [X 1/4; X 3/4], качественные признаки описывали в виде процента и абсолютного значения. Так как большинство изучаемых показателей не имело приближенно-нормального распределения, для оценки достоверности их различий использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Анализ повторных изменений проводили при помощи непараметрического дисперсионного анализа методом Фридмана с дальнейшим последовательным сравнением групп по критерию Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического критерия Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

На момент включения в исследование пациенты с ДЭЗ не отличались друг от друга по полу, возрасту и основным изучаемым показателям (табл. 1). Для оценки преимущества одного метода лечения над другим сравнивали основные параметры обеих групп. Данные представлены в табл. 2 и 3. Спустя 8 мес от начала приема препаратов медиана объема ЩЖ в группе "Монотерапия" составила 16,4 мл, в группе "комбинированная терапия" — 16,2 мл (рис. 1), а медианы уровней ТТГ — 1 и 0,8 мЕд/л соответственно. АТ к ТПО были выявлены у одной пациентки в группе "Монотерапия". Статистически значимых различий между уменьшением объема ЩЖ ($p = 0,9$), уровнем ТТГ ($p = 0,08$), АТ к ТПО ($p = 1$) при их сравнении в двух группах обнаружено не было. Через 12 мес наблюдения как в группе

"Монотерапия", так и в группе "Комбинированная терапия" медиана объема ЩЖ составила 16,1 мл (рис. 2), а уровней ТТГ — 0,9 и 1,2 мЕд/л соответственно. При сравнении показателей двух групп — уменьшения объема ЩЖ ($p = 0,77$), уровней ТТГ ($p = 0,07$) и АТ к ТПО ($p = 1$) достоверных различий между ними выявлено не было, т. е., спустя еще как минимум 4 мес после прекращения лечения, размеры ЩЖ оставались нормальными в обеих группах.

Таким образом, и монотерапия препаратами калия йодида, и комбинированная терапия препаратами калия йодида и левотироксина в равной степени эффективны и безопасны для лечения ДЭЗ у жителей Москвы.

Влияние генетических факторов на результат лечения ДЭЗ

В обеих сравниваемых группах были больные, которые оказались резистентными (устойчивыми) к проводимой терапии, т. е. имели неудовлетворительный результат (объем ЩЖ не достигал преде-

Таблица 5

Анализ зависимости результата лечения ДЭЗ от генотипа в группе "монотерапия"

Ген	Результат лечения (удовлетворительный (n = 25)/неудовлетворительный (n = 5))	
	<i>r</i>	<i>p</i>
TSHR (AA + AC/CC)	-0,39	0,03
NIS (GG + CG/CC)	-0,15	0,43
DUOX1 (AG + AA/GG)	0,0	1
DUOX2 (TT/TG + GG)	0,22	0,23
TPO	0,18	0,33

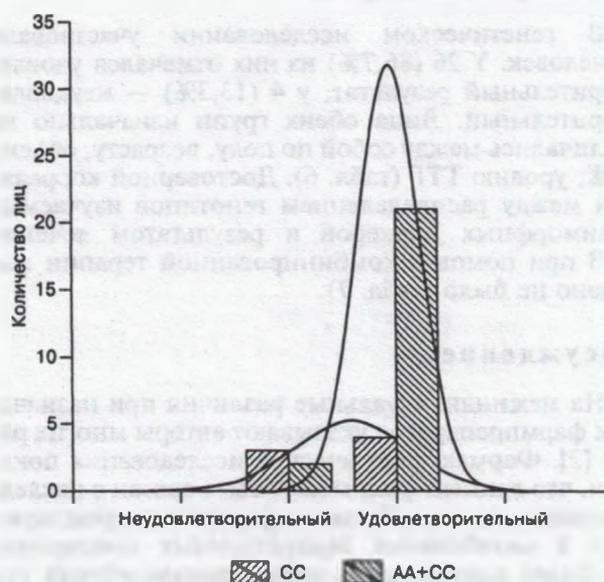


Рис. 3. Распределение генотипов полиморфного маркера rs 3783949, замена — А/С гена TSHR у пациентов с удовлетворительным и неудовлетворительным результатом лечения ДЭЗ в группе "монотерапия".

Таблица 6

Исходная характеристика показателей в подгруппах "удовлетворительный результат" и "неудовлетворительный результат" группы "комбинированная терапия"

Подгруппа	Пол				Средний возраст, годы	V _{щж} , мл	ТТГ, мЕд/л
	м		ж				
	абс.	%	абс.	%		Me[X 1/4; X3/4]	
Удовлетворительный результат (n = 26)	2	8	24	92	27,7 ± 8,47	20,3 [19,7; 21,3]	1,05[0,9;1,3]
Неудовлетворительный результат (n = 4)	-	0	4	100	32,4 ± 10,36	20,95 [19,05; 22,5]	1,19 [1,09; 1,3]
<i>p</i>	-		0,09		0,5	0,98	0,48

лов нормальных значений или имел тенденцию к дальнейшему увеличению).

Чтобы выяснить, имеется ли ассоциация между изучаемыми генотипами и результатом лечения ДЭЗ, был проведен корреляционный анализ.

Генотипы и результаты лечения в группе "монотерапия"

В генетическом исследовании участвовали 30 человек. Из них у 25 (83,4%) был отмечен, удовлетворительный результат, у 5 (16,6%) — неудовлетворительный. Лица обеих подгрупп изначально не отличались между собой по полу, возрасту, объему ЩЖ, уровню ТТГ (табл. 4). В табл. 5 представлены результаты корреляционного анализа. Как видно, имелась достоверная корреляция между распределением генотипов полиморфного маркера гена TSHR и результатом лечения ДЭЗ при помощи монотерапии препаратами калия йодида: в группе с удовлетворительным результатом преобладали геномы AA + AC, а в группе с неудовлетворительным результатом — генотип CC (рис. 3).

Генотипы и результаты лечения в группе "комбинированная терапия"

В генетическом исследовании участвовали 30 человек. У 26 (86,7%) из них отмечался удовлетворительный результат, у 4 (13,3%) — неудовлетворительный. Лица обеих групп изначально не различались между собой по полу, возрасту, объему ЩЖ, уровню ТТГ (табл. 6). Достоверной корреляции между распределением генотипов изучаемых полиморфных маркеров и результатом лечения ДЭЗ при помощи комбинированной терапии выявлено не было (табл. 7).

Обсуждение

На межиндивидуальные различия при назначении фармпрепаратов указывают авторы многих работ [2]. Фармакогенетические исследования показали, что данный факт может быть связан с наследственным полиморфизмом ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов. Наиболее важную роль играет полиморфный ген CYP2D6, который катализирует гидроксилирование или деметилирование более 20% лекарственных веществ. Полиморфизм CYP2C9 также детерминирует индивидуальные и этнические различия

фармакологического ответа. Этот фермент участвует в гидроксилировании примерно 16% лекарственных средств, а изменение его активности может препятствовать подбору оптимальных доз или приводить к возникновению токсических эффектов [9].

В нашем исследовании изучалась взаимосвязь между полиморфизмом генов-кандидатов тиреоидной патологии и резистентностью к основным методам терапии йододефицитного зоба. В группе "монотерапия" резистентных к терапии пациентов было 5 (16,6%), в группе "комбинированная терапия" — 4 (13,3%). Эти больные не отличались от остальных по полу, возрасту, степени увеличения ЩЖ и уровню ТТГ. Для выяснения возможного влияния генетических факторов на эффективность терапии ДЭЗ нами был проведен корреляционный анализ между распределением генотипов изучаемых полиморфных маркеров генов и результатом лечения пациентов обеих групп. Была выявлена достоверная корреляция между распределением генотипов полиморфного маркера гена TSHR и исходом лечения в группе "Монотерапия": у больных с удовлетворительным результатом преобладали генотипы AA + AC; напротив, носители CC генотипа чаще имели неудовлетворительный исход лечения. Среди пациентов, принимавших комбинированную терапию (KI + L — T4), никакой взаимосвязи между изучаемыми нами генотипами и результатом лечения выявлено не было. В настоящее время принято начинать лечение йододефицитного зоба с назначения препаратов йода. Это обусловлено этиотропным характером терапии, ее безопасностью, отсутствием необходимости в подборе дозы и в проведении частых гормональных исследований [4]. При отсутствии желаемого эффекта на первом этапе лечения генетическое обследование больного

Таблица 7

Анализ зависимости генотипа и результата лечения ДЭЗ в группе "комбинированная терапия"

Ген	Результат лечения (удовлетворительный (n = 4)/неудовлетворительный (n = 26))	
	<i>r</i>	<i>p</i>
TSHR (AA + AC/CC)	0,01	0,94
NIS (GG + CG/CC)	0,21	0,27
DUOX1 (AG + AA/GG)	0,11	0,57
DUOX2 (TT/TG + GG)	0,15	0,42
TPO	0,5	0,78

позволит определить возможную причину такой резистентности. При этом в качестве второго этапа целесообразен переход на комбинированную терапию препаратами йода и левотироксина.

Выводы

1. Результат лечения ДЭЗ с использованием монотерапии препаратами йода может зависеть от генетических факторов: носители генотипов AA и AC полиморфного маркера rs 3783949 гена TSHR чаще имеют удовлетворительный результат лечения, носители генотипа CC — неудовлетворительный результат.

2. Результат лечения ДЭЗ при помощи комбинированной терапии не зависит от распределения полиморфных маркеров генов TSHR (rs3783949, замена — A/C), NIS (rs 7250346, замена — C/G), DUOX1 (rs2467825, замена — A/G), DUOX2 (rs7171366, замена — G/T), TPO (rs 17091737, замена — G/T) у взрослых лиц московской популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Браверман Л. И. Болезни щитовидной железы. — М., 2000.
2. Вартанян Ф. Е. // Клин. фармакол. и тер. — 2006. — № 2. — С. 86—87.
3. Фадеев В. В. // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4, № 10. — С. 516—520.
4. Фадеев В. В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. — М., 2005.
5. Edmonds C. // Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 36, N 1. — P. 21—23.
6. Hintze G., Emrich D., Koebberling J. // Horm. Metab. Res. — 1983. — Vol. 17, N 7. — P. 362—365.
7. Hintze G., Emrich D., Koebberling J. // Eur. J. Clin. Invest. — 1989. — Vol. 19, N 6. — P. 527—534.
8. Horze A., Bockosch F., Briele B., Horst M. // Nuc Compact. — 1989. — Vol. 20. — P. 166—170.
9. Marez D., Legrand R. et al. // Pharmacogenetics. — 1997. — Vol. 7. — P. 193—202.
10. Nauman J., Glinioer D., Braverman L. E., Hostalek U. The Thyroid and Iodine. — New York, 1996.
11. Wilders-Truschnig M. M., Warnkross H., Leb G. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1993. — Vol. 39, N 3. — P. 281—286.

Поступила 14.10.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.72-002.77:616.441-08-07-097

И. П. Гонтарь, О. В. Старова, А. В. Александров, А. Б. Зборовский

АНТИТЕЛА К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

ГУ НИИ клинической и экспериментальной ревматологии (дир. — акад. РАМН А. Б. Зборовский) РАМН, Волгоград

Целью работы явились изучение функциональной активности щитовидной железы при ревматоидном артрите (РА), выявление особенностей антителогенеза к тиреоидным гормонам у больных РА в зависимости от активности заболевания. Обследованы 75 больных РА (61 (81,4%) женщины и 14 (18,6%) мужчин, средний возраст — $54,1 \pm 11,6$ года). Проводили общеклиническое обследование, определение уровня тиреоидных гормонов (св. T_4 и св. T_3) и количества антител к ним. В качестве контроля обследовали 30 здоровых лиц. В сыворотке крови больных РА в 45% случаев выявлены антитела к T_4 и в 39% — к T_3 . Отмечается рост уровня тироксина и концентрации антител к T_4 с увеличением степени активности РА. Показатели антител к T_3 и T_4 могут быть использованы в качестве дополнительного теста для характеристики активности РА наряду с традиционными клинико-лабораторными показателями.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреоидные гормоны, антитела к гормонам щитовидной железы, хронический аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит.

The goal of the study was to investigate thyroid functional activity in rheumatoid arthritis (RA) and to identify the specific features of the generation of thyroid hormone antibodies in RA patients depending on the activity of the disease. Seventy-five patients with RA (61 (81.4%) females and 14 (18.6%) males; mean age 54.1 ± 11.6 years) were examined. Physical examination and measurements of the level of thyroid hormones (free T_4 and free T_3) and the number of their antibodies were made. Thirty healthy individuals were examined as controls. The sera from RA patients showed antibodies to T_4 and T_3 in 45 and 39% of cases. There was a rise in thyroxine levels and T_4 antibody concentrations with the higher activity of RA. Along with the routine clinical and laboratory parameters, the values of T_3 and T_4 antibodies may be used as an additional tool to characterize the activity of RA genesis.

Key words: thyroid, thyroid hormones, thyroid hormone antibodies, chronic autoimmune thyroiditis, rheumatoid arthritis.

Метаболические и дегенеративные изменения соединительной ткани во многом определяют патогенез и клиническую картину различных болезней. Значительную долю среди патологии суставов, опорно-двигательного аппарата, соединительной ткани составляют ревматические заболевания, наиболее распространенным из которых является ревматоидный артрит (РА). Им страдают 0,5—1% населения планеты, что составляет около 63 млн пациентов. В Российской Федерации 38,2% от всего количества инвалидов по болезням костно-мышечной системы приходится на РА [17].

В настоящее время РА рассматривается как хроническое системное воспалительное заболевание,

приводящее к поражению не только суставов и околосуставных тканей, но и вегетативной и центральной нервной систем, эндокринной системы, с возможным нарушением их взаимосвязи, которое приводит к дополнительному осложнению течения основного заболевания [10].

Клиницистам известны частые проявления патологии функции эндокринных желез у больных РА в виде зоба, гипотиреоза, хронической надпочечниковой недостаточности и др. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) повышают активность метаболических процессов, стимулируют липогенез, усиливают поглощение глюкозы жировой и мышечной тканью, активизируют глюконеогенез и