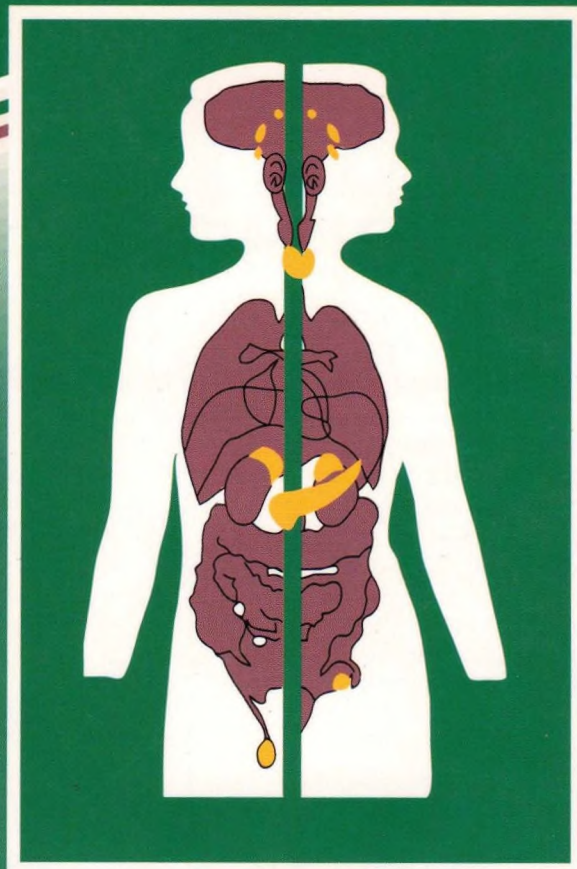




ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2.2002

Том 48

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Эндокринологический
научный центр РАМН

Журнал "Проблемы эндокринологии"
основан в 1955 г.

Материалы, опубликованные в журнале,
выборочно публикуются журналом
"Neuroscience and Behavioral Physiology"

Журнал включен в следующие
информационные издания: *Biological
Abstracts; Biotechnology Research Abstracts;
Chemical Abstracts; Excerpta Medica; Index
Medicus; International Aerospace Abstracts;
Nutrition Abstracts and Reviews; Ulrich's
International Periodical Directory*

С 1995 г. журнал является членом
Европейской ассоциации научных
редакторов (EASE)

АДРЕС РЕДАКЦИИ

101990, Москва, Петроверигский пер., 6/8
Издательство "Медицина"
Тел. (095) 924-12-41

Зав. редакцией *Т. А. Кравченко*
Научные редакторы *Е. И. Адамская,*
М. Б. Анциферов, В. В. Фадеев

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. (095) 923-51-40
Факс (095) 928-60-03

Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут
рекламодатели

Редактор *Н. К. Гришина*
Переводчик *И. Б. Обухова*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *Т. А. Малеева*

Сдано в набор 06.12.2001.
Подписано в печать 08.01.2002.
Формат 60 × 88¹/₈
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 1,00 ил. вкл.
Усл. печ. л. 7,84.
Усл. кр.-отт. 12,74.
Уч.-изд. л. 10,67.
Заказ 35.

Ордена Трудового Красного Знамени
издательство "Медицина", Москва, 101990,
Петроверигский пер., 6/8

E-mail: meditsina@iname.com
WWW страница: www.medlit.ru

Отпечатано в типографии ОАО
"Внешторгиздат"

ЛР N 010215 от 29.04.97

Все права защищены. Ни одна часть этого
издания не может быть занесена в память
компьютера либо воспроизведена любым
способом без предварительного письменного
разрешения издателя

Индекс 71462
для индивидуальных подписчиков
Индекс 71463
для предприятий и организаций

ISSN 0375-9660 Пробл. эндокринологии. Т. 48. 2002 № 2. 1—56.



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 2002

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 48

март—апрель

2 • 2002

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)
АНЦИФЕРОВ М. Б.
БАБИЧЕВ В. Н.
БУЛАТОВ А. А.
ВЕТШЕВ П. С.
ГЕРАСИМОВ Г. А.
ДЕДОВ И. И.
ДРЕВАЛЬ А. В.
ЕФИМОВ А. С.
КАНДРОР В. И.
КАСАТКИНА Э. П.
КНЯЗЕВ Ю. А. (ответственный секретарь)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
МЕНЬШИКОВ В. В.
ПАНКОВ Ю. А.
ПЕТЕРКОВА В. А. (зам. главного редактора)
ПОТЕМКИН В. В.
СТАРКОВА Н. Т.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)
АКМАЕВ И. Г. (Москва)
АНЕСТИАДИ З. Г. (Кишинев)
ВЕРБОВАЯ Н. И. (Самара)
ГОЛЬБЕР Л. М. (Москва)
ДАНИС Ю. К. (Каунас)
КАЗАРЯН Г. А. (Ереван)
КАЛИНИН А. П. (Москва)
ОСТАШЕВСКАЯ М. И. (Ростов-на-Дону)
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)

ЭНЦ АМН
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
БИБЛИОТЕКА

СОДЕРЖАНИЕ

Дискуссия

- Касаткина Э. П. Ответ Г. А. Герасимову по поводу рецензии на статью Э. П. Касаткиной "Диффузный нетоксический зоб. Вопросы классификации и терминологии" 3

Обзоры

- Дедов И. И., Трошина Е. А., Антонова С. С., Александрова Г. Ф., Зилов А. В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы 6
- Левченко И. А., Fadeev В. В. Субклинический гипотиреоз 13
- Свириденко Н. Ю., Платонова Н. М., Молашенко Н. В. Нарушения функции щитовидной железы при приеме амиодарона 20
- Трошина Е. А., Мазурина Н. В. L-тироксин и йодид калия в лечении узлового коллоидного эутиреоидного зоба. 27
- Кондратьева Е. И., Косянкова Т. В. Гены синтазы оксида азота (NOS) в патогенезе сахарного диабета и его осложнений 33
- Фофанова О. В. Роль магнитно-резонансной томографии в изучении соматотропной недостаточности у детей 38
- Мкртумян А. М. Новый подход к терапии сахарного диабета типа 2 при избыточной массе тела 42
- Анциферов М. Б., Майоров А. Ю. Использование комбинированного перорального сахаропонижающего препарата "глибомет" в лечении больных сахарным диабетом типа 2 47

Заметки из практики

- Урманова Ю. М., Туракулов Я. Х. Эффективность препарата гормона роста человека нордитропина в лечении соматотропной недостаточности у детей 50
- Левитская З. И., Балаболкин М. И., Антонова К. В. Случай изолированного дефицита АКТГ у больной сахарным диабетом типа 2 51

Рецензии

- Солун М. Н. С. В. Котов, А. П. Калинин, И. Г. Рудакова. "Диабетическая нейропатия". 53
- Абусев С. А. И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. "Эндокринология". 54

CONTENTS

Discussion

- Kasatkina E. P. Response to G. A. Gerasimov's comments on E. P. Kasatkina's paper "Diffuse nontoxic goiter. Problems in classification and taxonomy" 3

Review of Literature

- Dedov I. I., Troshia Ye. A., Antonova S. S., Alexandrova G. F., Zilov A. V. Autoimmune thyroid diseases: state of the art 6
- Levchenko I. A., Fadeev V. V. Subclinical hypothyrosis 13
- Sviridenko N. Yu., Platonova N. M., Moleshenko N. V. Thyroid dysfunction in oral therapy with amiodarone 20
- Troshina Ye. A., Mazurina N. V. L-Thyroxin and potassium iodide therapy of nodular colloid euthyroid goiter 27
- Kondratyeva Ye. I., Kosyankova T. V. Nitric oxide synthase (NOS) genes in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications 33
- Fofanova O. V. Role of magnetic resonance tomography in study of somatotrophic insufficiency in children 38
- Mkrtumyan A. M. A new approach to therapy of type 2 diabetes mellitus in patients with excessive body weight 42
- Antsiferov M. B., Mayorov A. Yu. Combined oral sugar-reducing drug glibomet in therapy of patients with type 2 diabetes mellitus 47

Clinical Notes

- Urmanova Yu. M., Turakulov Ya. Kh. Efficiency of norditropin, human growth hormone, in the treatment of children with somatotrophic insufficiency 50
- Levitskaya Z. I., Balabolkin M. I., Antonova K. V. Isolated ACTH deficiency in a female patient with type 2 diabetes 51

Book Review

- Solun M. N. S. V. Kotov, A. P. Kalinin, I. G. Rudakova. Diabetic Neuropathy 53
- Abusuev S. A. I. I. Dedov, G. A. Melnichenko, V. V. Fadeev. Endocrinology 54

◆ ДИСКУССИЯ

© Э. П. КАСАТКИНА, 2002

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61(049.2)

Э. П. Касаткина

ОТВЕТ Г. А. ГЕРАСИМОВУ ПО ПОВОДУ РЕЦЕНЗИИ НА СТАТЬЮ Э. П. КАСАТКИНОЙ "ДИФфуЗНЫЙ НЕТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ. ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ И ТЕРМИНОЛОГИИ"¹

В первую очередь мне хотелось бы обратить внимание читателей на следующее обстоятельство. У автора рецензионной статьи сложилось впечатление, что мои рассуждения о многофакторном сложном генезе зоба в современных условиях, об участии в генезе зоба других струмогенных факторов отвлекают внимание специалистов "от кропотливого внедрения и тщательного контроля за программами йодирования соли на другие заведомо нереальные цели".

С данным утверждением невозможно согласиться. Специалистам в этой области хорошо известна моя активная позиция по вопросу скорейшей ликвидации йодного дефицита в стране. Мое отношение к этим вопросам четко отражено в периодической печати [2—5], в выступлениях на съездах и конгрессе эндокринологов России, конференциях и совещаниях, посвященных вопросам тиреоидологии. Более того, и в представленной для дискуссии статье неоднократно были подчеркнуты ведущая роль в генезе эндемического зоба дефицита йода в окружающей среде и необходимость в связи с этим проведения профилактических мероприятий, направленных на ликвидацию йодной недостаточности. В качестве примера могу привести следующие предложения: "Основной причиной формирования зоба традиционно считается дефицит йода в природной окружающей среде" или "Учитывая значительную распространенность йоддефицитных регионов в России, следует признать эту меру профилактики (йодной профилактики) чрезвычайно актуальной и в настоящее время, и, безусловно, в будущем".

Итак, с точки зрения современных представлений о патогенезе эндемического зоба совершенно очевидно, что дефицит йода является основным струмогенным фактором окружающей среды, формирующим зобную эндемию в большинстве регионов страны [1]. В связи с этим профилактические мероприятия в йоддефицитных регионах, направленные на ликвидацию йодного дефицита, являются абсолютно обязательными, должны проводиться постоянно, в том числе и после ликвидации в регионе зобной эндемии. Этот факт настолько очевиден, что, как мне казалось, даже не подлежит обсуждению. Однако тон рецензионной статьи дает основание считать, что, вероятно, в дискуссионной статье мною не сделан акцент на данном положении и в связи с этим следует более подробно объяснить мою позицию.

Цель публикации дискуссионной статьи и вопросы, обсуждаемые в этой статье, совершенно иные. Назрела необходимость привлечь внимание специалистов и к другим струмогенным факторам окружающей среды. Это необходимо не только и даже не столько с научной точки зрения, так как эти вопросы достаточно хорошо изучены и достаточно широко освещены в литературе, сколько в интересах практического здравоохранения с целью повышения эффективности противозобных мероприятий [6, 7, 10, 15].

Роль других, помимо дефицита йода, природных факторов, обладающих выраженным антитиреоидным и струмогенным влиянием, в формировании и/или повышении уровня напряженности зобной эндемии в регионе известна давно. Именно этим обстоятельством (наличием или отсутствием в регионе этих факторов), как правило, и объясняют разницу в уровне напряженности зобной эндемии в регионах с одинаковой степенью дефицита йода и разным уровнем других струмогенных факторов. Природные струмогенные факторы (тиоцианаты, фенол, резорцин, гойтрин и др.) являются в основном продуктами распада органических соединений. Попадая в организм человека с продуктами питания (фрукты, овощи, злаки), водой и воздухом, они дают выраженный антитиреоидный и, следовательно, зобогенный эффект.

В последние годы в связи с активной трудовой деятельностью человека количество подобных (техногенных, антропогенных) струмогенных факторов значительно возросло, и их география значительно расширилась. Это обусловлено активизацией промышленной разработки природных ископаемых (природных струмогенных факторов), а также широким использованием природных струмогенных факторов в различных видах производства. Нередко промышленные поллютанты дают более выраженный, чем природные струмогены, антитиреоидный и, следовательно, струмогенный эффект. Данное обстоятельство не может не отразиться на распространенности и тяжести зобной эндемии в загрязненных регионах. Так, впервые было отмечено, что в штате Кентукки, где велась промышленная разработка залежей каменного угля, у рабочих шахт и населения, несмотря на отсутствие дефицита йода, имеет место значительное распространение зоба [9, 10, 15].

Более того, совершенно очевидно, что антропогенные, а при высоком их содержании в организме

¹См. Пробл. эндокринол. — 2001. — № 4. — С. 3—6.

человека и природные факторы оказывают неблагоприятное влияние на состояние здоровья населения в этих регионах. Логично предположить, если помнить о выраженном антитиреоидном эффекте большинства природных и антропогенных факторов, что одним из механизмов неблагоприятного воздействия их на состояние здоровья человека является снижение функциональной активности щитовидной железы. Подтверждением этого факта может служить наличие большого количества подобных заболеваний (состояний) именно в регионах зобной эндемии, т. е. в регионах, где определенный процент людей по причине дефицита йода и других зобогенных факторов имеют зоб и хроническую гипотироксинемию (субклинический гипотиреоз).

В настоящее время хорошо известны механизмы антитиреоидного эффекта большинства природных и струмогенных факторов. Многие подобные вещества (в основном из ряда тиоцианатов) активно ингибируют йодконцентрирующие механизмы и тем самым в дополнение к дефициту йода в окружающей среде в еще большей степени снижают содержание йодидов в щитовидной железе. Совершенно очевидно, что сочетание этих факторов с дефицитом йода значительно ухудшает функциональные возможности железы и дает дополнительный струмогенный эффект. В этом случае только ликвидация йодного дефицита, т. е. дополнительное введение йодидов в организм человека, может значительно снизить тяжесть зобной эндемии в данном регионе.

Другие антропогенные факторы (гойтрин, флавоноиды, резорцин и др.), снижая активность тиреопероксидазы, блокируют функцию щитовидной железы на уровне процесса организации йода и синтеза йодтиронинов. Некоторые из этих веществ дают даже более выраженный антитиреоидный эффект, чем медикаментозные препараты, широко используемые в настоящее время при лечении пациентов с гипертироксинемией. Так, активность гойтрина составляет 133% активности пропилтиоурацила. Известны попытки синтезировать препараты на основе природных струмогенных веществ и использовать их (пока в эксперименте) с целью лечения заболеваний щитовидной железы. Безусловно, высокий уровень в окружающей среде подобных факторов значительно усиливает зобогенный эффект дефицита йода [6, 7]. Совершенно очевидно, что йодная профилактика в данном йоддефицитном регионе не способна полностью ликвидировать зобную эндемию. С этой целью в подобных регионах в дополнение к йодной профилактике требуется проведение мероприятий по улучшению экологической обстановки.

Техногенный микроэлементоз — достаточно распространенное явление в регионах России. Хорошо известно, что не только дефицит йода в окружающей среде, но и избыточное поступление в организм человека (значительно превышающее физиологические количества) этого эссенциального микроэлемента может давать выраженный струмогенный эффект (феномен Вольфа—Чайкова). В то же время высокий уровень или дефицит некоторых других эссенциальных микроэлементов (литий, селен и др.),

а также их дисбаланс в окружающей среде могут блокировать протеолиз коллоида и выход тиреоглобулина из фолликулов, поступление йода в щитовидную железу, связь тиреоидных гормонов с белками сыворотки, ускорять процесс их дейодирования. Безусловно, все это является причиной снижения уровня тиреоидных гормонов в крови и, следовательно, зобогенного эффекта. При некоторых вариантах микроэлементоза йодная профилактика оказывается достаточно эффективной.

Следует отметить, что некоторые антропогенные факторы (хлорорганические соединения, флавоноиды и др.), помимо прямого действия на синтез тиреоидных гормонов, оказывают неблагоприятное воздействие и на многие стороны метаболизма гормонов, усиливая тем самым антитиреоидный и струмогенный эффект подобных соединений. Так, среди лиц, занятых в производстве этих соединений, частота гипотиреоза может достигать 11% [10].

Хорошо известен факт крайне неблагоприятного влияния загрязнения окружающей среды на иммунную систему человека и рост аутоиммунной патологии, в том числе и АИТ. Данное обстоятельство также может быть причиной роста тяжести зобной эндемии в подобном регионе за счет увеличения частоты в структуре зоба АИТ. Следует особо подчеркнуть, что высокий процент аутоиммунного зоба в структуре зобной эндемии йоддефицитного региона ни в коем случае не является препятствием для проведения йодной профилактики. Доказано, что физиологические дозы йода не ухудшают морфологическую картину зоба, т. е. не способствуют росту распространенности аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (неопубликованные данные О. А. Малиевского, Уфа). Однако ожидать полной ликвидации зобной эндемии в экологически неблагополучном регионе на фоне проведения только йодной профилактики без проведения мероприятий по улучшению экологической обстановки не представляется возможным.

Помимо дефицита йода и повышения уровня антропогенных факторов, значительная роль в росте напряженности зобной эндемии в России отводится и социально-экономическим факторам. К этим факторам следует отнести дефицит белка в рационе питания у части населения, плохое качество питьевой воды, распространенность курения, особенно у подростков и молодых женщин, устаревшие очистные системы на большинстве промышленных предприятий, транспорте и сельском хозяйстве. В связи с этим обращает на себя внимание тревожный факт высокой распространенности зоба среди детей и подростков из интернатов по сравнению с их сверстниками из обычных школ. Можно предположить, что распространенность курения среди подростков, проживающих в интернатах, и дефицит белка в питании, несмотря на адекватную йодную профилактику, которая проводится во всех интернатах в течение 2—3 последних лет (медиана йодурии превышает 100 мкг/сут), и являются причинами распространенности зоба в данных коллективах. Хорошо известный факт в нашей стране значительного распространения зоба у лиц, проживающих вдоль загруженных транспортных магистралей или вблизи предприятий, активно ухудшаю-

щих экологию, подтверждает значительную роль экологического загрязнения в генезе зоба.

Особенно опасен антитиреоидный эффект дефицита йода и антропогенных факторов внешней среды у беременных женщин. В этом случае снижение функциональной активности щитовидной железы у беременной женщины (чаще у женщин с зобом) является причиной гипотироксинемии у будущего ребенка и именно на том этапе, когда его собственная щитовидная железа еще не функционирует (I триместр беременности). В то же время хорошо известно, что в этот период внутриутробной жизни при обязательном участии тиреоидных гормонов беременной женщины происходят активные процессы дифференцирования мозга (дифференциация и миграция нейроцитов), т. е. закладываются объем интеллектуальных возможностей будущего ребенка [13, 15].

Доказано, что значительное снижение уровня тиреоидных гормонов на этапе эмбрионального развития плода приводит к нарушению цитоархитектоники мозга, развитию неврологической симптоматики, сенсорно-невральной глухоты и, что особенно важно, является причиной снижения интеллекта у ребенка. Именно на этом этапе развития мозга (I триместр беременности) и формируется кретинизм. В случаях более легкой гипотироксинемии на эмбриональном этапе развития (легкий йоддефицит и/или легкая антропогенная нагрузка) может родиться ребенок с незначительными психоневрологическими нарушениями (субклинический кретинизм). Однако даже более легкая степень внутриутробного недоразвития мозга может в дальнейшем обернуться большой бедой: подобный ребенок не сможет усвоить школьную программу и обучиться сложной профессии. К сожалению, никакие средства, даже ликвидация гипотироксинемии у плода, но в более поздние сроки беременности, не в состоянии ликвидировать последствия ранней гипотироксинемии. Следовательно, неэффективно назначение йодсодержащих препаратов или тироксина женщине после 12-й недели беременности или ребенку в любые сроки после рождения. Только нормализация функции щитовидной железы женщины с первых дней беременности или, что более желательно, до наступления беременности предотвратит возможность потери интеллекта у ребенка [8, 11, 12].

Во второй половине беременности уровень тиреоидных гормонов у плода зависит в большей степени от уровня функциональной активности щитовидной железы плода, чем матери. В случае недостаточного поступления в организм ребенка йода и/или избыточного количества антропогенных стромогенных факторов, многие из которых свободно транспортируются через плаценту и блокируют щитовидную железу плода, функциональная активность щитовидной железы плода снижается. На этом этапе внутриутробного развития продолжается активное формирование мозга (рост нервных стволов, синаптогенез, миелинизация). Снижение функциональной активности щитовидной железы плода и снижение уровня тиреоидных гормонов на данном этапе в еще большей степени ухудшают интеллектуальные возможности ребенка.

При этом следует помнить, что процесс миелинизации нервных волокон продолжается у ребенка и в постнатальном периоде. Данное обстоятельство позволяет надеяться, что поражение щитовидной железы плода при условии нормальной функции щитовидной железы матери в плане возможного восстановления интеллекта ребенка имеет значительно более благоприятный прогноз. Своевременно начатая заместительная гормональная терапия (в первые дни жизни и не позднее 1-го месяца) может существенным образом повысить интеллектуальные возможности ребенка.

Итак, основной причиной снижения интеллектуального уровня населения в регионах зобной эндемии является снижение функциональной активности щитовидной железы у беременной женщины в ответ на антитиреоидное влияние любых стромогенных факторов (дефицит йода в сочетании со стромогенными факторами окружающей среды). В постнатальном периоде жизни антитиреоидный эффект этих факторов может снижать интеллектуальную активность и работоспособность, но не уровень интеллектуальных возможностей человека [12, 13].

Таким образом, резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что в современных условиях распространенность как дефицита йода, так и стромогенных антропогенных факторов внешней среды достаточно велика. Антитиреоидное действие этих факторов в большинстве регионов России суммируется, усиливая проявления зоба, гипотиреоидных состояний и тех заболеваний (состояний), которые ассоциируются с зобной эндемией. Учитывая данный факт, можно утверждать, что в большинстве регионов России в настоящее время зоб имеет смешанный генез, что, безусловно, требует разработки новых подходов к профилактическим и лечебным мероприятиям. В противном случае, без учета современных особенностей зобной эндемии мы можем оказаться в ситуации, когда на фоне достаточно продолжительной и, я подчеркиваю, адекватной йодной профилактики в отдельных регионах зоб не будет ликвидирован. Особую озабоченность в этом плане вызывают девочки-подростки. Наличие у них зоба в подростковом периоде дает основание ожидать, что во время беременности зоб будет увеличиваться в размерах, а гипотироксинемия нарастать. При этих условиях тенденция к снижению интеллектуального потенциала нации будет продолжаться. В связи с этим в каждом подобном регионе наряду с проведением адекватной йодной профилактики с периодическим контролем медианы йодурии следует наметить комплекс конкретных мероприятий, направленных на улучшение экологической обстановки.

Лечение зоба также во многом зависит от состояния окружающей среды в регионе. В регионах с выраженным дефицитом йода, безусловно, патогенетически более обосновано применение йодистых препаратов; в регионах с выраженной антропогенной нагрузкой достичь нормализации размеров зоба без применения тироксина, как правило, не удастся. Практические врачи в своей работе нередко используют подобные подходы. В связи с этим обстоятельством фраза рецензента: "Боюсь, что скоро появятся "рекомендации", что на левом

берегу одной реки надо назначать препараты йода, а на правом — тироксин" очень близка к истине, и можно согласиться с рецензентом: "Комментарии совершенно излишни".

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Свириденко Н. Ю., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринолог. — 2000. — № 6. — С. 3—7.
2. Касаткина Э. П. // Там же. — 1997. — № 3. — С. 3—7.
3. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Ибрагимова Г. В. и др. // Там же. — № 4. — С. 3—6.
4. Касаткина Э. П. // Актуальные вопросы детской и подростковой эндокринологии: Материалы Республиканского совещания-семинара главных детских эндокринологов — субъектов Российской Федерации. — М., 1999. — С. 53—64.
5. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Петрова Л. М. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2001. — № 3. — С. 10—15.
6. Ликашвили О. П. Роль техногенного загрязнения окружающей среды в формировании эндемического зоба у детей и выбор оптимальной тактики лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1999.
7. Утенина В. В. Диффузный нетоксический зоб у детей (проблемы и решения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Оренбург, 1999.
8. Boyages S. C. // Преодоление последствий дефицита йода: зарубежный опыт / Под ред. Г. А. Герасимова. — 1999.
9. Brahmhatt S. R., Brahmhatt R. M., Eastman E. J. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2001. — N 6. — P. 56.
10. Gaitan E. // Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. Е. Браверман. — М., 2000. — С. 359—378.
11. Haddow J. E., Palomaki G. E., Allan W. C. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 549—556.
12. Lavado R., Auso E., Arifo M. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2001. — N 6. — P. 8.
13. Obregon M. J., Calvo R. M., Escobar del Rey F., Moreale de Escobar G. // The Thyroid and Age. — Stuttgart; New York, 1998. — P. 49—73.
14. Schroder, van der Elst J. P., van der Heide D. et al. // Endocrinol. Invest. — 2001. — N 6. — P. 88.
15. The Thyroid and Environment: Merk European Thyroid Symposium / Eds F. Peter et al. — Budapest, 2000.
16. Valsma T., de Vijlder M. // The Thyroid and Age. — Stuttgart; New York, 1998. — P. 39—47.

Поступила 26.11.01

◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.441-092:612.017.1

И. И. Дедов, Е. А. Трошина, С. С. Антонова, Г. Ф. Александрова, А. В. Зилов

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Тиреоидная патология является наиболее частой в структуре эндокринных заболеваний. Вероятно, такая тенденция сохранится и в последующие годы, так как за последнее десятилетие отмечается неуклонное увеличение распространенности заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) [1].

К классическим органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям относятся диффузный токсический зоб (ДТЗ) и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [13]. Иммунологические нарушения встречаются и при других заболеваниях ЩЖ (например, подостром тиреоидите, нетоксическом узловом зобе и папиллярном раке), однако в этих случаях они вторичны. В 1990 г. Р. Вольпе предложил классификацию заболеваний ЩЖ, имеющих иммунологические проявления.

I. Аутоиммунные заболевания (АИЗ) ЩЖ: 1) аутоиммунный гипертиреоз (болезнь Грейвса, базедова болезнь); 2) АИТ: тиреоидит Хашимото (лимфоматозная струма); фиброзный вариант; лимфоцитарный тиреоидит детского и юношеского возраста; послеродовой "немой" тиреоидит; по крайней мере некоторые случаи "немой" тиреоидита; бессимптомный, или "минимальный", АИТ.

II. Неиммунные заболевания ЩЖ с вторичными иммунными реакциями: подострый тиреоидит (Де Кервена); папиллярный рак ЩЖ; узловый зоб.

С начала 80-х годов АИТ диагностируется гораздо чаще, чем раньше. Им страдает примерно 3—4% населения. Явное нарастание распространенности АИТ в последнее время отчасти может быть следствием улучшения методов его диагностики и большей настороженности врачей, но может отражать и реальный рост его распространенности в силу большего потребления йода [4]. Болезнь Грейвса встречается примерно у 1% людей [26].

Несмотря на то что клиническая картина ДТЗ впервые описана Перри в 1825 г., а АИТ—Хашимото в 1912 г., интерес к этим заболеваниям не ослабевает. Более того, в свете современной экологической ситуации, которая способствует бурному росту [12], они приобрели еще большее значение.

Известно, что АИЗ ЩЖ часто сочетаются с сахарным диабетом типа I (СД1), но является ли это результатом специфических генетических изменений, до сих пор остается неясным.

I. Djilali-Saiah и соавт. [22] подтверждают особую роль генов главного комплекса гистосовместимости II класса в патогенезе АИЗ ЩЖ у пациентов с СД1 и предполагают, что некоторые аллели способствуют быстрому прогрессированию СД у генетически предрасположенных лиц.

Генетические маркеры АИЗ ЩЖ и СД1

Одним из важных открытий медицины XX века является система главного комплекса гистосовместимости человека HLA. Такое название Human Leucocyte Antigens (система лейкоцитарных антигенов) дано в связи с тем, что HLA-антигены достаточно полно представлены на лейкоцитах периферической крови человека. Главный комплекс гистосовместимости человека расположен на коротком плече хромосомы 6. Гены HLA делят на 4 класса: I класс включает в себя гены локусов A, B, C; II класс — D-область (D-, DR-, DQ-, DP-сублокусы); III класс — полиморфные гены, контролирующие синтез компонентов комплемента (C2, C4A, C4B), пропердинового фактора (Bf) и др.; IV класс — гены, связь которых с HLA только предполагается. Главный комплекс гистосовместимости принимает участие в реализации важных биологических феноменов: регулирует уровень и синтез стероидных гормонов, кодируемые им белки осуществляют генетический контроль иммунного ответа, HLA-антигены участвуют в межклеточном взаимодействии, контролируют активность комплемента, обуславливают устойчивость и восприимчивость организма к ряду заболеваний. В настоящее время считают, что любое заболевание возникает в результате взаимодействия средовых и генетических факторов. Нарушения в системе иммунорегуляции, приводящие к развитию АИЗ ЩЖ в сочетании с СД1, имеют генетические причины и связаны с воздействиями окружающей среды.

Чувствительность более чем к 40 заболеваниям, имеющим в своем патогенезе аутоиммунный компонент, ассоциирована с HLA-A2, B8, DR3 [9]. Эти заболевания разделены на несколько групп. К группе органоспецифических заболеваний можно отнести ДТЗ, АИТ и др., а к группе Т-клеточно-опосредованных — СД1.

Установлено, что антигены гистосовместимости ответственны не только за предрасположенность к развитию заболеваний, но и за сроки возникновения, характер течения и исход патологического процесса.

К настоящему времени получены многочисленные данные об ассоциации генов HLA с АИЗ ЩЖ и СД1.

Еще в 1976 г. A. Sveigaard и Z. Ryder для объяснения взаимосвязи HLA-системы с эндокринными заболеваниями предложили гипотезу, согласно которой отдельные молекулы HLA имеют структурное сходство с гормонами и поэтому могут конкурировать в процессе физиологического взаимодействия с рецепторами гормонов. При этом, безусловно, гормоны имеют значительно более высокую степень сродства именно к специфическим рецепторам, а не к аллелям HLA. Однако рецепторы расположены на клетках-мишенях, а HLA-антигены присутствуют на всех клетках организма. Это способствует при определенных условиях патологическому связыванию гормонов с HLA и развитию эндокринных расстройств.

С другой стороны, HLA-гены кодируют особенности иммунного реагирования и могут определять предрасположенность к возникновению аутоим-

мунных нарушений, которым также отводят существенное место в возникновении патологии эндокринной системы.

Иммуногенетические факторы имеют важное значение в развитии патологии ЩЖ. Отмечены ассоциации АИЗ ЩЖ с HLA-B8, DR3, DR4 [40].

В основе хронического АИТ (Хашимото) лежит образование аутоантител к различным компонентам ЩЖ, нарушающих синтез тиреоидных гормонов и разрушающих клетки ЩЖ. В восточно-славянской популяции антигены A19, B40 и гаплотипы A2/B15, A9/B16, A9/B27 достоверно чаще встречаются при данной патологии. Это может иметь практическое значение при обследовании семей, где аутоиммунные тиреоидиты встречаются более чем у двух членов семей, т. е. в семейных формах.

Генетические исследования выявили увеличение частоты встречаемости DQA1*0501-DQB1*0201-гаплотипа среди пациентов с АИТ по сравнению с пациентами без АИЗ ЩЖ [23].

В развитии ДТЗ также определенное значение имеют наследственные факторы, сцепленные с HLA. ДТЗ (или болезнь Грейвса—Базедова) характеризуется гиперплазией и гиперфункцией ЩЖ и обусловлен стимуляцией рецепторов ТТГ антителами, которые в настоящее время называют тиреостимулирующими.

Получены данные о генетически обусловленной гетерогенности клинических вариантов течения ДТЗ. У больных с эндокринной офтальмопатией по сравнению с больными без нее достоверно увеличена частота встречаемости HLA-B5 [6].

АИЗ ЩЖ и СД1 часто встречаются в одних и тех же семьях. При этом их пенетрантность и проявление зависят от таких внешних факторов, как стресс, инфекции, травмы, лекарственные средства, курение, облучение, питание (в том числе потребление йода), беременность и старение, каждый из которых влияет на иммунную систему [25].

Среди генов, связанных с СД1, HLA на хромосоме 6p21 является генетическим фактором с самой сильной предрасположенностью к этому заболеванию.

Установлены положительные ассоциации СД1 с такими аллелями системы HLA, как B8, B15, B18 [3] и особенно DR3 и DR4. Отрицательные ассоциации выявлены для HLA-B7, B12, DR2.

При наличии в генотипе одновременно DR3- и DR4-аллелей риск заболевания СД1 возрастает во много раз. В популяции Западной Европы риск развития СД1 у носителей DR3, DR4 повышен в 5 раз [21].

Для объяснения того факта, что не все носители DR3 и DR4 больны СД1, еще в начале 80-х годов была предложена гипотеза, основанная на положении о наличии у каждого фенотипа DR множества антигенных детерминант. Немецкими учеными выявлено, что предрасположенность к СД1, ассоциированная с HLA-DR4, значительно возрастает при наличии в гаплотипе DQ8 [6]. Установлено, что предрасположенность к СД1 ассоциирована с HLA-DQ8 (DQB1*0302/DQA1*0301), а резистентность — с DQ6 (DQB1*0601/DQA1*0103).

Недавние исследования обнаружили, что имеет-ся обобщенный наследственный фактор, который ведет к АИЗ ЩЖ у больных СД1. Так, гаплотип

HLA DQA1*0301-DQB1*0302 чаще встречался у пациентов с СД1 с антителами к тиреоидной пероксидазе — ТПО (39%) по сравнению с пациентами с СД1 без антител к ТПО (23%). Другой гаплотип DQA1*0501-DQB1*0201 у пациентов с СД1 с антителами к ТПО встречался реже [19].

По данным I. Djilali-Saiah [22], частота DQB1*0301 — протективного гена СД1 — была более низкой у пациентов с СД1, чем у пациентов с АИЗ ЩЖ и СД1 (16,8% против 30,5% соответственно). И, наоборот, частота DRB1*04-DQB1*0302 — предрасполагающего к СД1 гена — была выше у пациентов с СД1, чем у пациентов с АИЗ ЩЖ и СД1 (91,3% против 76,1% DR4-позитивных больных).

Среди DR-аллелей DR6 был связан со слабым защитным эффектом против АИЗ ЩЖ у больных СД1. При детальном анализе HLA-гаплотипов показано, что DRB1*0301/DQA1*0501/DQB1*0201 увеличивает риск СД1 независимо от АИЗ ЩЖ, в то время как DRB1*0405/DQA1*0301/DQB1*0401 встречался существенно чаще только у больных СД1 в сочетании АИЗ ЩЖ. Пациенты с СД1 с HLA DRB1*0405/DQA1*0301/DQB1*0302-гаплотипом не имели риска АИЗ ЩЖ [21].

Известно, что основным антигеном при СД1 является GAD 65 (glutamic acid decarboxylase molecule). По данным K. Savola и I. Bonifacio, антитела к GAD связаны с DR3-аллелью и АИЗ ЩЖ.

На присутствие анти tireoидных антител влияют антитела к GAD, но не ICA512-антитела — антитела к фосфатазе (тирозинкиназе) β -клеток поджелудочной железы. Пациенты с чрезмерно высоким уровнем GAD также имеют высокие уровни анти tireoидных антител.

Суммируя приведенные данные, можно выдвинуть следующие основные положения, объясняющие взаимосвязь антигенов HLA с АИЗ ЩЖ (ДТЗ и АИТ) и СД1.

1. Генетически контролируемые нарушения иммунного ответа определяют развитие аутоиммунных реакций.
2. Определенная роль в возникновении АИЗ ЩЖ и СД1 принадлежит способности HLA-антигенов конкурировать со специфическими рецепторами за взаимодействие с гормонами.
3. Наличие определенных антигенных детерминант повышает риск развития АИЗ ЩЖ у больных СД1 с DRB1/DQA1/DQB1-гаплотипом, тогда как DR6 связан со слабым защитным влиянием против АИЗ ЩЖ у больных СД1.
4. Предрасположенность к АИЗ ЩЖ и СД1 в значительной степени обусловлена иммуногенетически контролируемой гетерогенностью клеточного и гуморального ответа на GAD 65.

Сходство патогенеза АИЗ ЩЖ и СД1

Патогенез АИЗ ЩЖ и СД1 обусловлен частичным генетическим дефектом иммунологического надзора, выражающимся в том, что запрещенные клоны тимусзависимых лимфоцитов, направленные против белкового субстрата (антигена) фолликулярного эпителия ЩЖ и β -клеток поджелудочной железы, беспрепятственно развиваются и вступают в реакцию антиген—антитело, вызывая дест-

рукцию фолликулярного эпителия и островковых клеток поджелудочной железы. У здоровых людей размножению запрещенных клонов Т-лимфоцитов препятствует система иммунологического надзора в виде Т-лимфоцитов-супрессоров. Генетический дефект Т-лимфоцитов-супрессоров, проявляющийся под воздействием факторов окружающей среды, приводит к размножению запрещенного клона Т-лимфоцитов с последующим их контактом с антигенами ЩЖ и островковых В-клеток и передачей информации В-лимфоцитам и плазматическим клеткам. Последние продуцируют органоспецифические антитела, которые, кооперируясь с Т-лимфоцитами-киллерами на поверхности клеток фолликулярного эпителия и В-клеток поджелудочной железы, оказывают цитотоксическое влияние на гормонально-активные клетки, вызывая их деструкцию и изменение функции.

Как упоминалось выше, при ДТЗ генетический дефект реализуется через дефицит Т-супрессоров. Р. Вольпе отметил, что между числом неспецифических Т-супрессоров и концентрацией трийодтиронов в сыворотке наблюдалась обратная зависимость. В результате потери иммунологического контроля за выработкой запрещенных клонов Т-лимфоцитов синтезируются тиреоидстимулирующие антитела, которые относятся к группе иммуноглобулинов G. Тиреоидстимулирующие антитела, воздействуя на рецепторы ТТГ, вызывают гиперпродукцию тиреоидных гормонов и увеличение ЩЖ.

При АИТ вследствие патологических иммунных реакций происходит выработка аутоантител, таких как антитела к ТПО и тиреоглобулину, нарушающих синтез гормонов ЩЖ и разрушающих тиреоидные фолликулы.

Р. Вольпе в 1997 г. предложена гипотеза развития АИЗ ЩЖ, разработанная на основе клонально-селекционной теории Бернета (1959). Она состоит в следующем: заболевание обусловлено частичным дефектом иммунологического надзора, что связано со специфическим дефицитом Т-лимфоцитов-супрессоров. В результате воздействия провоцирующих внешних факторов супрессия Т-лимфоцитов ослабляется в такой степени, что они в присутствии антигена и антигенпрезентирующих клеток (например, моноцитов) выходят из-под контроля и активируются. Н. Watanabe и соавт. [39] показали, что дендриты (отростки нервных клеток) являющиеся наиболее эффективными антигенпрезентирующими клетками, которые иницируют и регулируют иммунный ответ. Чтобы исследовать вклад дендритов в патогенез АИЗ ЩЖ, на животных была создана модель экспериментального АИТ, вызванного у мышей иммунизацией тиреоглобулином. Тиреоглобулинопulse дендриты также были перенесены мышам, чтобы стимулировать АИТ. Степень тяжести АИТ положительно коррелировала с антителами к тиреоглобулину и γ -интерферону, указывая, что Th1-клетки активируются тиреоглобулин-импульсными дендритами и принимают участие в патогенезе АИТ. Активированные Т-лимфоциты продуцируют γ -интерферон и цитокины (ICAM, CD40 и др.), что приводит к повреждению фолликулов ЩЖ. Т-лимфоциты-хелперы воздействуют соответствующим образом на В-лимфоциты, кото-

рые превращаются в плазматические клетки и образуют антитела к тиреоглобулину и микросомальным белковым структурам фолликулярного эпителия. Циркулирующие антитела, кооперируясь на поверхности клеток фолликулярного эпителия с Т-лимфоцитами-киллерами, оказывают цитотоксическое действие на гормонально-активные клетки ЩЖ, вызывая их деструкцию, постепенное уменьшение их массы и снижение функции ЩЖ. В ответ на повреждающее действие аутоагрессии наблюдается гиперплазия ЩЖ, поддерживающая состояние эутиреоза, а иногда сопровождающаяся признаками гиперфункции. Длительный процесс аутоагрессии приводит к постепенному снижению функциональной активности ЩЖ — прогрессирующему гипотиреозу. По принципу обратной связи нарастает продукция ТТГ гипофизом. В конечном итоге это ведет к образованию зоба. Изложенный выше механизм относится к гипертрофической форме АИТ [14].

Атрофическую форму АИТ связывают с эффектом блокирующих антител к рецептору ТТГ [15]. Циркулирующие в крови аутоантитела к тиреоглобулину и ТПО не способны оказывать повреждающее действие, пока они не скооперируются с Т-лимфоцитами-киллерами, которые выделяют цитотоксические факторы, вызывающие разрушение клеток. Этот процесс носит название антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Сенсибилизированные к специфическим антигенам Т-лимфоциты высвобождают лимфокины, которые участвуют в эффекте цитотоксичности и могут непосредственно повреждать клетки-мишени. К лимфокинам относятся лимфотоксин, фактор хемотаксиса, МИФ-фактор, фактор некроза опухолей и др. Таким образом, в патогенезе АИТ участвуют клеточный и гуморальный компоненты иммунного ответа.

Существуют противоречивые данные о патогенетической роли йода в развитии АИЗ ЩЖ у людей.

Существуют косвенные данные о том, что хронический избыток йода может вызывать манифестацию АИЗ ЩЖ у генетически предрасположенных людей [37]. Йод не индуцирует АИЗ ЩЖ у нормальных индивидуумов.

Механизм, посредством которого избыток йода может увеличивать частоту АИТ, возможно состоит в следующем [36]: повышенная иммуногенность насыщенного йодом тиреоглобулина; повреждение клеток вследствие усиления перекисного окисления липидов; прямой цитотоксический эффект больших доз йода.

Связь между различным потреблением йода и АИЗ ЩЖ основывается на эпидемиологических данных о большей распространенности АИЗ ЩЖ в районах с достаточным потреблением йода по сравнению с йоддефицитными территориями. В пользу этого свидетельствуют следующие данные: АИТ относительно редко встречается в популяции с низким потреблением йода [24]; 13—25% пожилых женщин, проживающих на территориях с адекватным потреблением йода, имеют антитела к ТПО; ДТЗ чаще встречается в областях с достаточным или слабopовышенным потреблением йода [36].

Результаты исследования связи между массовой йодной профилактикой и развитием АИЗ ЩЖ неоднозначны. Этому может быть одно объяснение: в разных странах разные ответы на назначение йода из-за иммуногенетической предрасположенности и различного потребления йода на данной территории.

N. Rose и соавт. [35] получили косвенные данные о том, что увеличение потребления йода сопровождается увеличением распространенности АИТ в США. В своих исследованиях они показали, что Т-клетки людей с АИТ пролиферируют в присутствии йодированного, но не в присутствии нейодированного человеческого тиреоглобулина.

С другой стороны, A. Doufas и соавт. [24] считают, что эндемический эутиреоидный зоб и АИЗ ЩЖ взаимосвязаны. L. Papanastasiou и соавт. [33] назначали йодированное масло пациентам с небольшим эутиреоидным зобом, проживающим на территориях с достаточным потреблением йода, что сопровождалось появлением антител и увеличением лимфоидной инфильтрации ЩЖ.

По мнению Р. Вольпе [4], возросшее потребление йода почти наверняка играет основную роль в увеличении распространенности АИТ.

Таким образом, вопрос о влиянии йода на развитие АИЗ ЩЖ требует дальнейшего изучения.

СД1 — это мультифакториальное аутоиммунное заболевание, развитие которого связано с генетическими, иммунологическими факторами и влиянием окружающей среды. Установлено, что деструктивный процесс В-клеток поджелудочной железы может длиться годами до появления первых клинических признаков и характеризуется наличием циркулирующих антител и Т-лимфоцитов, направленных против островковых клеток поджелудочной железы. Патогенез СД1 связан с выработкой антител к островковым клеткам поджелудочной железы и аутоантител к определенным аутоантигенам, которые прежде всего включают в себя GAD65, инсулин и ICA512 (IA-2). Антигены островковых клеток поджелудочной железы активируют CD8⁺-клетки (Т-лимфоциты-супрессоры) больных СД1 значительно слабее, чем соответствующие клетки здоровых доноров, что свидетельствует о дефекте антигенспецифических супрессорных Т-лимфоцитов. Таким образом, заболевание считается результатом первичного нарушения иммунорегуляции, при которой дисфункция В-клеток обуславливается агрессией недостаточно супрессированных (т. е. сохранивших активность) Т-лимфоцитов против специфических антигенов клеток-мишеней.

На сегодняшний день "классическими" генами, ассоциированными с АИТ, принято считать HLA I и II классов. В последние годы большое значение в патогенезе АИТ и СД1 придается нарушениям апоптоза. Апоптоз — это естественно запрограммированный механизм гибели клетки, который играет важную роль в нормальном развитии ткани, иммунной регуляции и гомеостазе. Дефект апоптоза может вызывать системную аутоиммунную реакцию, которая позволяет выживать аутореактивным лимфоцитам. Этот процесс может быть вовлечен в патогенез ряда АИЗ (в том числе АИТ, ДТЗ и СД1).

Апоптоз может быть инициирован с активации рецепторов гибели клетки или в ответ на повреждение клеток, например при гамма-облучении. При апоптозе используется рецептор гибели клеток Fas и его лиганд FasL. Множество апоптотических белков, включая FAP-1, Bcl-2 и I-FLICE, могут регулировать Fas в ЩЖ и обеспечивать потенциальные механизмы патогенеза АИЗ ЩЖ.

Fas, также названный APO-1 или CD95, является белком мембраны с мол. массой 48 кД и принадлежит к семейству рецепторов белков фактора некроза опухоли. Он был обнаружен в некоторых тканях, таких как тимус, печень, селезенка, яичники и сердце. Нормальная ткань ЩЖ также экспрессирует Fas. FasL регулируется Т-лимфоцитами, спленоцитами и макрофагами. Экспрессия FasL была найдена на тироцитах у пациентов с эутиреоидным зобом.

Bcl-2 — другая связанная с апоптозом молекула, которая экспрессирована в нормальной ткани и опухоли ЩЖ. Bcl-2-протоонкоген — это прототип из семейства генов, которые ингибируют апоптоз. Было показано, что Bcl-2 подавляет процесс запрограммированной гибели клетки.

N. Mitsiades и соавт. [32] обнаружили, что Fas и FasL усиливают, а Bcl-2 подавляет апоптоз в фолликулах ЩЖ у пациентов с АИТ и предположили, что механизм гибели клетки участвует в деструкции фолликулярных клеток при АИТ.

H. Thomas и T. Kay [38] считают, что β-клетки поджелудочной железы также разрушаются частично под влиянием апоптоза. Однако точные механизмы β-клеточной деструкции остаются неясными. Перфорин, секретируемый CD8⁺-лимфоцитами, и интерлейкин-10 участвуют в гибели островковых клеток поджелудочной железы. Существует большое количество и других молекул, включая FasL и цитокины типа γ-интерферона, интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α, которые могут участвовать в деструкции β-клеток непосредственно или косвенно. Механизмы апоптоза при СД1 требуют дальнейшего изучения.

В патогенезе АИЗ ЩЖ принимают участие специфические факторы роста. Так, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является мощным стимулятором эндотелиальной клеточной пролиферации *in vivo* и *in vitro*, принимая участие в процессах ангиогенеза. Используя иммуногистохимический метод и реакцию гибридизации *in situ* (ISH), M. Klein и соавт. [27] показали, что при АИТ определяется большой уровень экспрессии VEGF, чем в нормальной ткани щитовидной железы. Обнаружение сосудистого эндотелиального фактора роста может служить неблагоприятным признаком в отношении малигнизации ЩЖ, так как интенсивная продукция этого фактора обычно встречается при дифференцированных карциномах ЩЖ.

Антитела как маркеры АИТ, ДТЗ и СД1

У детей и взрослых больных СД1 с повышенной частотой выявляются антитела к ЩЖ (8–44%) [26]. По данным M. Roldan и соавт., у большинства больных СД1 с антителами к ЩЖ выявлялся эутиреоз (77%), но субклинический гипотиреоз (11%),

явный гипотиреоз (3%), субклинический гипертиреоз (3%) и явный гипертиреоз (6%) также были обнаружены в ходе исследования. Заболевания ЩЖ — наиболее распространенная аутоиммунная патология у больных СД.

Основным патогенетическим звеном при АИЗ ЩЖ считаются нарушения дифференцировки Т-клеток (снижение супрессивной активности и повышение их хелперной функции). При ДТЗ и АИТ количество Т-супрессоров уменьшается, что в свою очередь приводит к избыточному образованию В-клеток и увеличению образования антител. К органоспецифическим антигенам относятся микросомальный антиген (Roitt, 1964), второй коллоидный и клеточно-поверхностный антиген (Doniach, 1975). Антиген, против которого направлено действие микросомальных антител, представляет собой фермент — пероксидазу ЩЖ. Антитела ко II коллоидному антигену часто обнаруживаются у больных АИТ и редко — при ДТЗ. Этот антиген является нейодированным белком коллоида и отличается от тиреоглобулина. Клеточно-поверхностные антитела обнаруживаются у большинства больных с АИЗ ЩЖ. Уровень клеточно-поверхностных антител в высокой степени коррелирует с антителами к микросомальному антигену.

Среди антител, обнаруженных в недавних исследованиях, были прежде всего антитела к тиреоглобулину (Tgab) и микросомальной фракции (Micab). В настоящее время возможно измерить более чувствительные специфические антитела к пероксидазе, которые являются маркерами АИЗ ЩЖ [8]. Антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD 65) являются наиболее чувствительными маркерами СД1.

Декарбоксилаза глутаминовой кислоты (GAD) катализирует образование γ-аминомасляной кислоты (GABA). Две формы GAD (GAD 65 и GAD 67) представлены во многих человеческих тканях, при этом GAD 65 преимущественно встречается в В-клетках островков Лангерганса. Недавние исследования показали, что GAD является одним из аутоантигенов при СД1. Продукция антител против GAD предшествует появлению других аутоантител, таких как IAA и ICA512/IA-2. При манифестации СД1 антитела к GAD были обнаружены в 50–80% случаев. Присутствие антител к GAD у родственников больных СД1 предопределяет высокий риск развития деструкции В-клеток.

Во многих обследованиях больных СД1 обнаруживалась высокая распространенность тиреоидных антител (40% — по данным Smithson [37]; 32% — P. Abrams [19]; 27,7% — C. Chang, C. Huang [20]; 22% — J. Dorman [23]; 22% — R. Lorini [28]; 9% — D. Maugendre и соавт. [30]. Таким образом, данные относительно частоты АИЗ ЩЖ при СД1 значительно различаются.

При АИТ антителам к ТПО отводится ведущее патогенетическое значение.

С целью диагностики АИТ рекомендуется определять одновременно антитела к тиреоглобулину и ТПО. Наличие обоих антител в крови в диагностических титрах является указанием либо на наличие, либо на высокий риск развития аутоиммунной патологии.

В патогенезе ДТЗ ведущая роль отводится антителам к рецептору ТТГ [16].

Присутствие "классических" тиреоидных антител лишь у половины больных ДТЗ и отсутствие четкой связи этих антител с клиническим статусом больных свидетельствуют о том, что они не определяют специфику заболевания.

Ультразвуковое исследование

Основным эхографическим признаком АИЗ ЩЖ является диффузное снижение эхогенности. Чувствительность этого признака составляет 80—85%, что служит убедительным аргументом в пользу широкого использования УЗИ для диагностики АИЗ ЩЖ.

До внедрения УЗИ диагностика АИТ была крайне затруднена. Для этого заболевания характерно, как правило, увеличение органа (ширины и толщины, а также расширение перешейка). За счет этого железа приобретает округло-сглаженный вид. Типичными ультразвуковыми признаками являются различная степень снижения эхогенности; диффузная неоднородность, распространяющаяся по всей железе, — от мелкозернистой до грубой.

При атрофической форме АИТ при УЗИ определяется очень незначительный объем ЩЖ (менее 3 мл).

Следует отметить типичные ультразвуковые варианты АИТ.

1. Диффузная форма, когда имеется увеличенная железа обычной формы с четкими контурами и ультразвуковыми признаками, характерными для АИТ.

2. Очаговая форма, когда типичные ультразвуковые признаки АИТ располагаются локально.

3. На фоне АИТ определяются узлы различной эхогенности и структуры.

Очаговая и диффузная формы АИТ являются проявлением одного и того же заболевания, а возможно, стадиями одного процесса в ЩЖ [17].

При УЗИ ЩЖ больных ДТЗ выявляют 2 группы ультразвуковых признаков: 1) понижение эхогенности диффузного характера, степень которой может достигать уровня акустической плотности мышц; 2) изменение объема органа. На эхограммах прослеживается выбухание передних поверхностей органа, смещение сосудистого пучка латерально и кзади, пищевод не визуализируется, толщина перешейка увеличивается в 2—7 раз. Для ДТЗ характерно равномерное увеличение всех отделов ЩЖ [18].

Картина цветного доплеровского картирования зависит от функционального состояния ЩЖ. При эутиреоидном состоянии васкуляризация ЩЖ может практически не отличаться от нормы или быть несколько сниженной. При повышении функции ЩЖ определяется картина гипervasкуляризации, которая одинакова при АИТ и ДТЗ. Гипervasкуляризация характеризуется в основном артериальными сосудами внутри перегородок паренхимы ЩЖ [11].

Следует подчеркнуть, что УЗИ не позволяет дифференцировать АИТ с ДТЗ (для обоих заболеваний характерно диффузное снижение эхогенности). Поэтому заключение врача, проводящего

УЗИ, не должно содержать в себе диагноза, а только заключение об АИЗ ЩЖ.

Исследование D. Hansen и соавт. [26] показало, что у пациентов с СД1 отмечается увеличенный объем ЩЖ по сравнению с пациентами без диабета в соответствующей по возрасту и полу контрольной группе. Увеличение объема ЩЖ может быть проявлением аутоиммунного процесса, вызывающего изменения в ЩЖ у многих пациентов с СД1.

У пациентов с СД1 выявлено также высокое преобладание структурных изменений ЩЖ при УЗИ (различные степени гипоехогенности).

Отмечается более высокая распространенность ультразвуковой гипоехогенности у больных СД1 по сравнению с пациентами без диабета (40% против 8%) и существенно более высокий уровень ТТГ в группах с выраженной гипоехогенностью ЩЖ по сравнению с группой с неизменной эхо-структурой, что указывает на то, что снижение гипоехогенности при УЗИ является маркером АИЗ ЩЖ.

Вместе с тем некоторые исследователи (Darendeliler и др.) считают, что снижение эхогенности при УЗИ неспецифично для АИЗ ЩЖ, а также встречается, например, при подостром тиреоидите. Несмотря на это, большинство исследователей пришли к мнению о том, что гипоехогенность ЩЖ при УЗИ является ценным прогностическим маркером в аутоиммунной тиреоидной патологии, предопределяющим развитие гипотиреоза [34]. Можно предположить, что снижение эхогенности ЩЖ могло бы стать ранним признаком аутоиммунного процесса в ЩЖ у больных СД1.

Тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ с последующим цитологическим исследованием пунктата

Пункционная биопсия в ряде случаев может использоваться с целью дифференциальной диагностики между АИЗ и другими заболеваниями ЩЖ. Наиболее частым показанием к использованию этого метода служит сочетание АИТ с узловыми образованиями ЩЖ. Тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ сыграла существенную роль в сокращении числа оперативных вмешательств по поводу АИТ [2].

Морфологические признаки аутоиммунного процесса обычно сводятся к очаговой лимфоидной инфильтрации стромы железы. Эти инфильтраты в основном представлены лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами [5].

Аутоиммунное повреждение железы при ДТЗ имеет свои специфические морфологические проявления: усиленную пролиферацию тироцитов, которая приводит к диффузной гиперплазии и гипертрофии железы, с одновременным повышением функциональной активности тироцитов. При гистологическом изучении ткани при ДТЗ обращает на себя внимание разнообразие формы и величины фолликулов. Нередко обнаруживаются сосочковые и псевдососочковые разрастания на внутренней поверхности фолликула. Обычно фолликулы выстланы высоким цилиндрическим эпителием, отмечаются усиление базофилии цитоплазмы, появление краевой вакуолизации цитоплазмы и гипер-

трофия базально расположенных ядер с формированием гигантских форм. Коллоид имеет жидкое состояние.

При АИТ цитологическая картина характерна: сочетаются многочисленные лимфоидные клетки разной степени зрелости (светлые бластные элементы отражают центры размножения), плазмодциты, "пестрый" состав хронического лимфоидного инфильтрата (макрофаги, гистиоциты, реже нейтрофилы, гигантские многоядерные клетки типа клеток инородных тел), В-клетки (разрозненные, в виде рыхлых структур, иногда очень полиморфные), небольшое число клеток фолликулярного эпителия, войлокоподобные структуры (фрагменты частично разрушенных клеток, расположенных в нитчато-волоконистом субстрате), элементы фиброзной ткани. В зависимости от гистологических особенностей поражения компоненты цитограммы могут быть представлены в различных соотношениях [30].

На сегодняшний день единой морфологической классификации АИТ не существует. М. Э. Бронштейн [7] выделяет 3 основных гистологических варианта.

1. Классический вариант характеризуется обильным клеточным пунктатом практически без примеси коллоида, представленным лимфоидными элементами с примесью иммунобластов, плазматических клеток, макрофагов, гистиоцитами (в основном клетками Ашкенази). Во всех случаях лимфоидный компонент преобладает над эпителиальным.

2. Хронический лимфоматозный тиреоидит характеризуется более скудным пунктатом, представленным в основном зрелыми лимфоцитами с небольшой примесью лимфоидных фолликулов, большим количеством стромальных клеток и тироцитами с признаками дистрофических изменений или трансформированных в клетки Ашкенази.

3. Фиброзный вариант АИТ характеризуется скудным пунктатом, представленным небольшим количеством лимфоидных и плазматических клеток, таким же количеством стромальных клеток или их ядер и еще меньшим числом эпителиальных клеток (тироцитов); коллоид встречается редко.

Диагноз заболевания ставят на основании характерной цитограммы. При особых вариантах цитологической картины (преобладание одного из компонентов — лимфоидного, В-клеточного, фолликулярного, воспалительного, фиброзного) важное значение приобретают клинические, лабораторные и эхографические данные.

Лечение АИЗ ЩЖ

АИЗ являются наиболее частой причиной первичного гипотиреоза (в гормональном анализе крови выявляется сниженный уровень свободного T_4 в сочетании с повышенным содержанием ТТГ в сыворотке крови [10]). Нередко первичный гипотиреоз развивается при АИТ, а также является следствием оперативного, лучевого или медикаментозного лечения ДТЗ.

Многочисленные исследования позволили сделать заключение о том, что оптимальным методом терапии гипотиреоза является ежедневный прием тироксина. Этот препарат обеспечивает организм таким уровнем тиреоидных гормонов, который восстанавливает повышенный уровень ТТГ в сыворотке. Кроме того, у больных с повышенным уровнем ТТГ тироксин снижает титр тиреоидных антител.

Субклинический гипотиреоз — распространенное заболевание, встречающееся у 7—8% женщин (чаще после 50 лет) и у 3% мужчин (по данным M. Lerch, C. Meier, J. Staub, 1999). Пациенты с уровнем ТТГ 5—10 мЕ/л, антитиреоидными антителами и снижением эхогенности по данным УЗИ имеют высокий риск развития явного гипотиреоза. Эти пациенты, как правило, нуждаются в лечении L-тироксином.

После того как оптимальная доза L-тироксина определена, пациентов наблюдают ежегодно для оценки выраженности клинических симптомов и определения уровня ТТГ в крови. Если врач решает не назначать L-тироксин, больного нужно регулярно обследовать, чтобы не пропустить явного снижения тиреоидной функции.

При подозрении на гипотиреоз у больных СД показано определение уровня ТТГ.

Сочетание СД1 с субклиническим и манифестным гипотиреозом усугубляет нарушения метаболизма липидов. Декомпенсация липидного обмена в свою очередь способствует раннему развитию атеросклероза и является прогностически неблагоприятным признаком прогрессирования диабетических ангиопатий.

Тиреоидная дисфункция может нарушать метаболизм углеводов и ухудшать компенсацию у больных СД. С другой стороны, плохая компенсация диабета может вызвать нарушения продукции и метаболизма тиреоидных гормонов. Следует помнить, что плохо компенсированный СД может приводить к изменениям в периферическом метаболизме тиреоидных гормонов, характеризующимся снижением содержания T_3 при нормальном уровне T_4 в сыворотке крови.

По данным E. McCanlies и соавт. [31], у женщин с СД1 и АИТ в стадии эутиреоза отмечался более высокий процент самопроизвольных выкидышей, чем у пациенток без тиреоидной патологии. Таким образом, присутствие аутоантител может быть ассоциировано с высокой вероятностью спонтанных аборт даже в отсутствие явного заболевания. Это подчеркивает значение идентификации эутиреоидных случаев АИТ у больных СД1 до развития явной тиреоидной дисфункции из-за высокого риска нарушений репродуктивной системы.

Послеродовой тиреоидит также является АИЗ, и женщины с антитиреоидными антителами в I триместре беременности в 33—50% случаев имеют шанс развития тиреоидита в послеродовом периоде. Это заболевание не только проявляется симптомами гипер-, а затем и гипотиреоза, но и может сопровождаться тяжелой послеродовой депрессией. В 25—30% случаев нарушение функции ЩЖ остается постоянным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы / Дедов И. И., Герасимов Г. А., Александрова Г. Ф. и др. — М., 1994.
2. Александров Ю. К. Пункционные методы в диагностике и лечении заболеваний щитовидной железы. — Ярославль, 1996.
3. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1989.
4. Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана. — М., 2000.
5. Бомаш Н. Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — М., 1981.
6. Бондаренко А. Л. HLA и болезни. — Киров, 1999.
7. Броштин М. Э. // Пробл. эндокринол. — 1997. — № 3. — С. 30—37.
8. Герасимов Г. А. // Клин. лаб. диагн. — 1998. — № 6. — С. 25—34.
9. Герасимов Г. А., Трошина Е. А. // Там же. — № 5. — С. 35—41.
10. Гончаров В. П. // Там же. — 1995. — № 3. — С. 31.
11. Зефирова Г. С. Заболевания щитовидной железы. — М., 1999.
12. Клиническая эндокринология / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.
13. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В. В. Митькова, М. В. Медведева. — М., 1996.
14. Петунина Н. А., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринол. — 1997. — № 4. — С. 30—35.
15. Потемкин В. В. Эндокринология. — М., 1986.
16. Свириденко Н. Ю., Крюкова И. В., Кеда Ю. М. и др. // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 1. — С. 21—24.
17. Сметанина Л. И. // Лечащ. врач. — 1998. — № 2. — С. 18—19.
18. Цыб А. Ф., Паршин В. С. и др. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. — М., 1997.
19. Abrams P., De Leeuw I. et al. // Diabet. Med. — 1996. — Vol. 13, N 5. — P. 415—419.
20. Chang C. C., Huang C. N., Chuang L. M. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 139, N 1. — P. 44—48.
21. Chuang L. M., Wu H. P. et al. // Hum. Immunol. — 1998. — Vol. 59, N 3. — P. 176—182.
22. Djilali-Saiah I., Bertin E. et al. // Hum. Immunol. — 1998. — Vol. 59, N 3. — P. 176—182.
23. Dorman J., Kramer M. K. et al. // Gac. Méd. Mex. — 1997. — Vol. 133, N 1. — P. 97—103.
24. Doufas A. G., Mastorakos G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140, N 6. — P. 505—511.
25. Endocrinology / Ed. L. J. De Groot. — 1989.
26. Hansen D., Bennedbask F. N. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140. — P. 512—518.
27. Klein M., Picard E. et al. // J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 161, N 1. — P. 41—49.
28. Lorini R. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 9, N 1. — P. 89—94.
29. Luca I. C., Zamfir C. // Rev. Med.-Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. — 1998. — Vol. 102, N 3—4. — P. 150—151.
30. Maugendre D., Massart C. et al. // Diabete and Metab. — 1997. — Vol. 23, N 4. — P. 302—307.
31. McCanlies E., O'Leary L. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 5. — P. 1548—1551.
32. Mitsiades N., Poulaki V. et al. // Ibid. — N 6. — P. 2199—2203.
33. Papanastasiou L., Alevizaki M. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 6. — P. 493—497.
34. Pedersen O. M., Aardol N. P. et al. // Ibid. — N 3. — P. 251—259.
35. Rose N. R., Rasooly L. et al. // Environ. Hlth Perspect. — 1999. — Vol. 107. — P. 749—752.
36. Simescu M., Varcui M. et al. // The Thyroid Gland. — 1998. — N 2. — P. 35—43.
37. Smithson M. J. // Diabet. Med. — 1998. — Vol. 15, N 2. — P. 148—150.
38. Thomas H. E., Kay T. W. // Diabet. Metab. Res. Rev. — 2000. — Vol. 16. — P. 251—261.
39. Watanabe H., Inaba M. et al. // Autoimmunity. — 1999. — Vol. 31, N 4. — P. 273—282.
40. Zantut-Wittmann D. E., Boechat L. H. et al. // S. Paulo Med. J. — 1999. — Vol. 117, N 4. — P. 161—164.

Поступила 16.05.01

© И. А. ЛЕВЧЕНКО, В. В. ФАДЕЕВ, 2002

УДК 616.441-008.64-039.52(048.8)

И. А. Левченко, В. В. Фадеев

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПОТИРЕОЗ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

Определение и классификация

Субклинический гипотиреоз (СГ) — клинический синдром, обусловленный стойким пограничным снижением уровня тиреоидных гормонов в организме, при котором определяется нормальный уровень тиреоидных гормонов в сочетании с умеренно повышенным уровнем ТТГ [24, 26, 44].

Считается, что значительно повышенный уровень ТТГ свидетельствует уже о манифестном (явном) гипотиреозе, даже если уровень T_4 определяется в пределах нормы [30, 55, 64], что при ТТГ > 10 мЕд/л встречается достаточно редко.

Понятия "субклинический гипотиреоз" и "тиреотоксикоз" стали широко использовать в клинической эндокринологии на протяжении последних десятилетий. Предпосылкой к этому стало внедрение высокочувствительного метода определения уровня ТТГ и широкое использование определения свободной фракции T_4 .

Представление о субклиническом нарушении функции щитовидной железы базируется на харак-

тере взаимоотношения продукции ТТГ и T_4 , основанном на принципе отрицательной обратной связи. Между изменениями уровней ТТГ и T_4 имеется логарифмическая зависимость, согласно которой даже небольшое, еще в пределах нормальных значений, снижение уровня T_4 приводит к многократному повышению уровня ТТГ. Таким образом, уровень ТТГ более чувствительно отражает функцию щитовидной железы и является тестом первого уровня для ее исследования.

В последнее время начинает широко использоваться следующая классификация гипотиреоза, которая в отличие от предшествующих лишена субъективизма, поскольку базируется преимущественно на данных гормональных исследований. Гипотиреоз по степени тяжести подразделяется на

1. Субклинический (уровень ТТГ повышен, уровень T_4 в норме).

2. Манифестный (уровень ТТГ повышен, уровень T_4 снижен): а) компенсированный; б) декомпенсированный.

3. Осложненный (кретинизм, сердечная недостаточность, выпот в серозные полости, вторичная аденома гипофиза).

Из классификации следует, что манифестный гипотиреоз и СГ отличаются друг от друга только по уровню T_4 : при СГ он в норме, при манифестном — снижен. В обоих случаях определяется повышение уровня ТТГ.

Термин "субклинический" в буквальном смысле означает отсутствие каких-либо клинических проявлений заболевания. На самом деле наличие или отсутствие симптомов зависит от внимания врача, ведущего расспрос, и отношения пациента даже к незначительным изменениям в своем организме. Врачи часто не обращают внимания на такие жалобы больного, как небольшое снижение работоспособности, плохое настроение, нарушение сна. Сами больные привыкают к периферическим отекам, списывая их на усталость, бессонницу. Пожилые пациенты сонливость, вялость, медлительность, забывчивость, сухость кожи и другие симптомы объясняют возрастными изменениями в организме.

Такие симптомы очень часто связывают с гипотиреозом не при первичном осмотре, а уже после обнаружения соответствующих гормональных сдвигов при лабораторном исследовании, которое нередко проводят при отсутствии явных подозрений на гипотиреоз. Аналогичным образом ряд симптомов удаётся ретроспективно выявить и при СГ. Именно поэтому некоторые авторы считают термин "субклинический" не вполне правильным и предлагают термин "минимальная тиреоидная недостаточность" [47].

Эпидемиология

СГ — достаточно распространенное состояние (табл. 1). Он примерно в 3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин (табл. 2). По данным Фраммингемского исследования, из обследованных 892 мужчины и 1256 женщин старше 60 лет СГ был выявлен у 126 (5,9%), причем среди женщин почти в 2 раза чаще (7,7% против 3,3%) [66].

СГ встречается в популяции значительно чаще манифестного гипотиреоза. Если распространенность манифестного первичного гипотиреоза со-

ставляет 0,3—1,1%, СГ встречается у 1,2—15% населения в зависимости от пола и возраста [79].

P. Drinka и W. Nolten [28] изучали распространенность манифестного гипотиреоза и СГ. Обследовав 434 мужчины и 137 женщин в возрасте 60 лет и старше, авторы выявили манифестный гипотиреоз у 3 мужчин и 2 женщин. СГ был диагностирован у 42 (9,7%) мужчин и 20 (14,6%) женщин. У всех пациентов с манифестным гипотиреозом, а также у 12 (34%) из 35 мужчин и 12 (67%) из 18 женщин с СГ определялись антитиреоидные антитела.

У лиц, имеющих высокий уровень ТТГ, антитиреоидные антитела обнаруживаются чаще, чем у лиц с нормальным уровнем ТТГ [35]. За 1 год в 5—15% случаев СГ переходит в манифестный [79].

Распространенность СГ увеличивается с возрастом. Так, у женщин старше 40 лет СГ обнаруживается в 4,3%, а в возрасте 50—60 лет — в 5,9% случаев [79]. D. Bembien и соавт. [17] изучали распространенность гипотиреоза у пациентов в возрасте от 60 до 97 лет. Из 283 пациентов (205 женщин и 78 мужчин) СГ (ТТГ > 5 мЕд/мл) был выявлен у 14,6% женщин и 15,4% мужчин.

По данным 20-летнего Викгемского (Whickham) исследования, риск развития гипотиреоза напрямую зависит от исходного уровня ТТГ [74]. Взаимоотношение риска развития гипотиреоза (Р) и исходного уровня ТТГ описывается следующим уравнением:

$$\ln\{P/(1-P)\} = b_0 + b_1 \cdot \ln \text{ТТГ} + 0,027 \cdot \text{возраст} (+1,79).$$

1,79 прибавляется при повышенном уровне антител к щитовидной железе.

При уровне ТТГ < 2 мЕд/л $b_0 = -5,02$; $b_1 = 0,3$.

При уровне ТТГ ≥ 2 мЕд/л $b_0 = -6,38$; $b_1 = 1,97$.

Так, риск развития гипотиреоза на протяжении последующих 20 лет у женщины 40 лет с уровнем ТТГ 2,1 мЕд/л составляет менее чем 1 к 50. По данным этого исследования, риск развития манифестного гипотиреоза у женщины при условии обнаружения у нее повышенного уровня ТТГ в сочетании с повышенным титром антител к щитовидной железе составляет 4,3% в год, при изолированном повышении уровня ТТГ — 2,6% в год, а при изолированном повышении уровня антитиреоидных антител — всего 2,1% в год.

Диагностика

Диагностика СГ проста и конкретна. Единственный критерий, на основании которого ставят этот диагноз, — нормальный уровень T_4 и умеренно повышенный уровень ТТГ (от 4,01 до 10 мЕд/л при норме 0,4—4 мЕд/л). Уровень T_3 никакого значения в диагностике не имеет. Следует заметить, что уровень T_3 при гипотиреозе имеет тенденцию снижаться позже, чем T_4 . В ряде случаев при гипотиреозе уровень T_3 может быть даже несколько повышенным в результате компенсаторной активации дейодирования T_4 в биологически более активный T_3 в периферических тканях. Таким образом, необходимым и достаточным исследованием для оценки функции щитовидной железы является определение уровня ТТГ с помощью высокочувствительных методов [55]. Исследование уровня ТТГ (5,9\$) оказывается дороже определения уровня свободного T_4 (4,6\$), но более высокая стоимость исследования возмещается, как указывалось, большей клинической информативностью [59].

Таблица 1

Распространенность СГ у лиц обоего пола

Источник	Год публикации	Страна	Распространенность в популяции, %
C. Wang, L. Crapo [76]	1997	США	1,3—10,3
W. Wiersinga [79]	1995	Нидерланды	6,0
G. Cushing [26]	1993	США	2,5—10
C. Sawin [67]	1995	США	4—8

Таблица 2

Распространенность СГ среди мужчин и женщин

Источник	Год публикации	Распространенность, %	
		женщины	мужчины
W. Tunbridge и соавт. [72]	1997	7,5	2,8
C. Wang, L. Crapo [76]	1997	3,0—13,6	0,7—5,7
J. Staub и соавт. [68]	1992	7,5	3,0

Таблица 3

Распространенность СГ у лиц с анти тиреоидными антителами

Источник	Год публикации	Страна	Число обследованных с анти тиреоидными антителами	Среди них имели СГ	
				абс.	%
L. Chiovato и соавт. [22]	1993	Италия	94	27	28,7
R. Litta-Modignani и соавт. [55]	1991	Италия	67	20	29,8
F. Matsuzuka и соавт. [56]	1993	Япония	119	16	13,4
M. Hasegawa и соавт. [40]	1990	Япония	181	44	24,3

Этиология

Этиология СГ достаточно разнообразна и совпадает с таковой для манифестного гипотиреоза. В большинстве случаев СГ развивается в исходе аутоиммунного тиреоидита [26, 64, 69]. Это подтверждают работы многих авторов (табл. 3). I. Szabolcs и соавт. [70] изучали распространенность СГ у пожилых людей в возрасте 78—81 года, проживающих в регионах с различным потреблением йода. Всего было обследовано 346 человек, проживающих в йоддефицитном регионе (Северная Венгрия), в регионе с достаточным потреблением йодированной соли (Словакия) и в регионе с высоким потреблением йода (Восточная Венгрия). Были получены следующие результаты (табл. 4). Приведенные данные еще раз подчеркивают, что умеренный дефицит йода в той или иной местности не сопровождается увеличением распространенности даже СГ. Основной причиной гипотиреоза являются именно аутоиммунные тиреопатии. Здесь следует заметить, что в настоящее время отсутствуют однозначные данные о том, что введение массовой йодной профилактики сопровождается ростом распространенности аутоиммунных тиреопатий и гипотиреоза и что в регионах с умеренным йодным дефицитом аутоиммунные тиреопатии менее распространены, чем в регионах с достаточным потреблением йода. Так, в крупном популяционном исследовании P. Laurberg и соавт. [51], изучавшем структуру тиреоидной патологии у пожилого населения Ютландии в Дании (регион умеренного йодного дефицита; медиана йодурии 38 мкг/л) и Исландии (регион с достаточным йодным обеспечением; медиана йодурии 150 мкг/л), было показано, что распространенность носительства повышенного титра анти тиреоидных антител оказалась в 2 раза выше в йоддефицитной Ютландии.

Исследования, демонстрирующие повышение в популяции распространенности аутоиммунных тиреопатий и декомпенсации функциональной автономии щитовидной железы на фоне массовой йодной профилактики, подчеркивают, что польза йодной профилактики, которая приводит к ликвидации в популяции йоддефицитных заболеваний, значительно превышает ее возможный риск.

Другими причинами СГ могут быть ранее перенесенная операция на щитовидной железе или лечение радиоактивным йодом по поводу тиреотоксикоза [78]. После операции или лечения радиоактивным йодом остается малое количество функционирующей ткани щитовидной железы, что может привести к развитию СГ. Частота развития ги-

Таблица 4

Распространенность СГ в регионах с различным потреблением йода (I. Szabolcs и соавт., 1997)

Потребление йода	Низкое	Достаточное	Высокое
Медиана йодурии, мкг/л	42	104	239
Регион	Северная Венгрия	Словакия	Восточная Венгрия
Распространенность, %:			
СГ	4,2	10,4	23,9
манифестного гипотиреоза	0,8	1,5	7,6
Частота выявления анти тиреоидных антител, %	19,3	24,4	22,8

потиреоза после операции напрямую зависит от объема хирургического вмешательства. В. Г. Плешков и соавт. [8] выявили четкую закономерность между объемом тиреоидного остатка и уровнем тиреоидных гормонов и ТТГ. СГ был диагностирован при объеме оставленной тиреоидной ткани 4—7 см³ у 8 из 15 женщин. При объеме тиреоидного остатка более 7 см³ гипотиреоз не был выявлен, а при объеме культи менее 4 см³ у всех больных развился гипотиреоз.

Хотя сразу после операции часто сохраняется эутиреоз, СГ и манифестный гипотиреоз могут явиться отдаленными последствиями оперативного лечения. В. В. Кучер и А. М. Карякин [6] изучили отдаленные результаты операций на щитовидной железе на протяжении от 2 до 8 лет. У 16,5% из 313 пациентов, оперированных по поводу болезни Грейвса—Базедова (БГБ), был выявлен СГ. Это подтверждает и работа Ю. Б. Кириллова и соавт. [5], которые диагностировали СГ в отдаленном послеоперационном периоде у 11% из 164 прооперированных пациентов с БГБ. В. Busnardo и соавт. [20] изучили отдаленные результаты хирургического лечения БГБ у 93 пациентов в период с 1973 по 1980 г. Через 3 года СГ был диагностирован у 22% пациентов, а через 6 лет — лишь у 9%.

СГ может развиваться вследствие вовлечения щитовидной железы в патологический процесс при заболеваниях соседних органов (например, карциноме гортани) [80]. После радиотерапии по поводу злокачественной опухоли головы и шеи также возможно развитие СГ. S. Turner и соавт. [73] показали, что СГ развился у 9,5% из 84 пациентов, которым 5 лет назад была проведена радиотерапия по поводу злокачественной опухоли головы и шеи. D. Liening и соавт. [53] провели сравнительный анализ частоты развития СГ у пациентов после радиотерапии по поводу злокачественной опухоли головы и

шей и после комбинированного лечения (хирургическое лечение и радиотерапия). Результаты были следующими: СГ был выявлен у 26% пациентов после радиотерапии и у 65% после комбинированного лечения.

По мнению некоторых авторов, курение может ускорить манифестацию гипотиреоза у больных с антитиреоидными антителами. В. Muller и соавт. [58] обнаружили, что по сравнению с некурящими женщинами у курящих уровень ТТГ в среднем оказался значимо выше ($21,3 \pm 16,6$ мЕд/л против $12,7 \pm 7,2$ мЕд/л). Кроме того, у курящих определяется более высокий уровень общих липидов и липопротеинов низкой плотности — ЛПНП (на 16 и 28% соответственно).

У лиц с явным аутоиммунным тиреоидитом приемом йодсодержащих препаратов (амиодарон, йодид калия) может ускорить манифестацию СГ. Представляет интерес работа W. Reinhardt и соавт. [62]. В исследование было включено 40 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (высокий уровень антител к щитовидной железе в сочетании с характерным изменением ее эхо-структуры) и эутиреозом, которые проживали в регионе с легким йодным дефицитом. Пациентам назначали йодид калия в суточной дозе 250 мкг сроком на 2—13 мес (в среднем на 4 мес). В контрольную группу вошли 43 аналогичных пациента. В группе, получавшей йодид калия, у 7 пациентов развился СГ, у 1 — манифестный гипотиреоз, у 1 — тиреотоксикоз. После отмены йода функция щитовидной железы нормализовалась у 3 больных с СГ и у 1 пациентки с тиреотоксикозом. В контрольной группе СГ развился только у 1 из 43 больных. Авторы обращают внимание на тот факт, что назначение йодида калия больным с явным аутоиммунным тиреоидитом в относительно небольшой дозе (250 мкг/сут) вызвало не выраженные, но существенные нарушения функции щитовидной железы.

По мнению N. Linder и соавт. [54], длительное наружное применение йодсодержащих антисептиков в ряде случаев может привести к развитию СГ. Авторы определили уровни ТТГ у недоношенных младенцев после применения йодсодержащих антисептиков и антисептиков, содержащих хлоргексидин. В первом случае уровень ТТГ составил 15,4 мЕд/л (у 13,7% младенцев уровень ТТГ превышал 30 мЕд/л), во втором — 7,8 мЕд/л. Также была выявлена положительная корреляция между уровнем ТТГ и площадью дезинфекции йодсодержащими антисептиками.

В некоторых случаях невозможно выявить этиологию СГ даже с использованием всех доступных методов.

Клиническая картина

О клинической картине СГ можно говорить только ретроспективно, поскольку, как правило, выраженная клиническая симптоматика отсутствует либо она неспецифична. Имеющиеся жалобы связываются с гипотиреозом только после обнаружения гормональных изменений. Хотя по определению СГ асимптоматичен, у 25—50% пациентов наблюдаются умеренные, но характерные для гипотиреоза признаки [26]. При СГ выявлены нарушения со стороны многих органов и систем.

Нервная система

Чаще всего страдает эмоциональная сфера. Головной мозг чрезвычайно чувствителен к дефициту тиреоидных гормонов в организме. Это проявляется подавленным настроением, необъяснимой тоской, выраженной депрессией (табл. 5).

R. Joffe и A. Levitt [44] обследовали 139 пациентов с униполярной депрессией. У 19 из них был диагностирован СГ. Авторы пришли к выводу о том, что депрессия при СГ отличается от таковой без СГ присутствием чувства паники и более "бедным" ответом на лечение антидепрессантами. Исследование R. Howland [42] подтверждает связь между гипотиреозом и рефрактерной к лечению депрессией. У 52% пациентов с депрессией, рефрактерной к лечению, был диагностирован СГ.

При СГ снижается познавательная функция, ухудшаются память и внимание, явно или скрыто снижается интеллект [38]. F. Monzani и соавт. [57] в своих работах оценивали нейропсихологические и поведенческие особенности у больных с СГ и в контрольной группе. При оценке по шкале Векслера (Wechsler Memory Scale) авторы обнаружили снижение памяти ($MQ = 89,1 \pm 2,9$; $p = 0,002$) у пациентов с СГ. Определение индекса Кроуна и Криспа (Crown and Crisp Experiential Index) показало незначительное различие по шкалам истерии ($p = 0,03$), беспокойства ($p = 0,05$), соматических нарушений ($p = 0,0005$) и депрессии ($p = 0,002$) у больных СГ и в контрольной группе. В целом индекс Кроуна и Криспа был выше у больных СГ ($42,0 \pm 3,8$; $p = 0,005$). После назначения заместительной терапии L-тироксинном эти нарушения исчезли.

I. Baldini и соавт. [15] обнаружили у больных СГ ухудшение логической памяти (по сравнению с больными с эутиреоидным зобом) и не выявили у них аффективных нарушений. По мнению многих авторов, СГ не является причиной развития депрессии, но он может снижать порог развития депрессивных состояний [42, 44].

Сердечно-сосудистая система и липидный обмен

Существует много работ, посвященных влиянию СГ на липидный обмен и состояние сердечно-сосудистой системы. При биохимическом исследовании у больных СГ выявляется дислипидопропротеине-

Таблица 5

Депрессии при СГ

Источник	Год публикации	Страна	Распространенность депрессий, %	
			при СГ	у лиц контрольной группы (без СГ)
R. Howland [42]	1993	США	52	8—17
J. Haggerty и соавт. [37]	1993	США	56	20
R. Kraus и соавт. [48]	1997	США	38	6

мия. В. Л. Воронцов и соавт. [2] выявили повышенный уровень ТТГ у 12,56% пациентов, страдающих гиперлипидемией. По сравнению со здоровыми лицами у пациентов с СГ снижен уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышен уровень ЛПНП, триглицеридов (ТГ), общего холестерина, увеличен индекс атерогенности [27, 61, 68].

A. Gupta и R. Sinha [36] обнаружили более высокий уровень холестерина у пациентов с СГ по сравнению со здоровыми лицами ($192,13 \pm 47,40$ и $157,63 \pm 37,69$ мг% соответственно). A. Kung и соавт. [49] выявили нарушения липидного обмена у 50% больных СГ по сравнению с 20,8% в контрольной группе: повышение уровней аполипопротеина А-1 и аполипопротеина В, повышенное отношение уровня общего холестерина к уровню холестерина ЛПВП и соотношение уровней общего холестерина ЛПНП и ЛПВП. Уровень ТТГ положительно коррелировал с соотношением уровней общего холестерина и холестерина ЛПВП.

По данным D. Pallas и соавт. [61], у 22 (25%) из 87 человек с гиперхолестеринемией тест на анти-тиреоидные антитела был положительным по сравнению с 5 (6%) в контрольной группе. Кроме того, у 8 человек с гиперхолестеринемией был выявлен СГ (ТТГ больше 5 мЕд/л), ранее не диагностированный. У пациентов с гиперхолестеринемией уровень ТТГ в среднем был выше, чем в контрольной группе, даже после исключения лиц с повышенными титрами анти-тиреоидных антител. Была найдена положительная корреляция между уровнями холестерина и ТТГ. В. Л. Воронцов и О. И. Смирнова [3] в своей работе отметили высокий риск развития атеросклероза при гипотиреозе у лиц в возрасте 50 лет и старше, причем у мужчин он оказался выше, чем у женщин. Гиперхолестеринемия при СГ не поддается лечению диетой, статинами и другими гиполипидемическими препаратами, при этом эффективно корректируется при назначении препаратов тиреоидных гормонов.

Помимо изменений липидного обмена, при СГ выявляется снижение уровня эндотелиальной вазодилатации (маркера раннего атеросклероза). J. Lekakis и соавт. [52] с помощью высокоразрешающего УЗИ установили отрицательную корреляцию между эндотелийзависимой вазодилатацией и уровнем ТТГ. Эндотелиальная вазодилатация была самой высокой у лиц с уровнем ТТГ в пределах 0,4–2,0 мЕд/л ($11,8 \pm 2,7\%$), ниже — при уровне ТТГ от 2,01 до 4,0 мЕд/л ($6,8 \pm 2,9\%$), еще ниже — у пациентов с СГ и уровнем ТТГ 4,0–10,0 мЕд/л ($5,2 \pm 6,2\%$) и самая низкая — у пациентов с уровнем ТТГ более 10,0 мЕд/л.

E. Nystrom и соавт. [60] в своем исследовании показали, что у пациентов с СГ отмечается удлинение интервалов между систолами, но после назначения L-тироксина отмечается положительная динамика. Для СГ характерны и другие кардиоваскулярные расстройства: альтерация в систолу, нарушение ритма и проводимости [64].

По мнению некоторых авторов, довольно часто единственным клиническим проявлением гипотиреоза являются нарушения ритма и проводимости, нередко "резистентные" к антиаритмической терапии [1].

Интересна работа Л. А. Панченковой и соавт. [7], которые оценивали состояние сердечно-сосудистой системы у больных ИБС с СГ и при эутиреозе. Авторы отметили большее количество эпизодов горизонтальной депрессии сегмента ST и большее значение максимальной глубины депрессии сегмента ST в течение суток у больных ИБС с СГ по сравнению с пациентами с эутиреозом (15,3 против 2,6 и 1,16 против 0,43 соответственно). Кроме того, в группе больных ИБС в сочетании с СГ были выявлены признаки безболевого ишемии миокарда в 50% случаев и существенное повышение показателей диастолического артериального давления.

Репродуктивная система

Гипотиреоз является частой причиной вторичной гиперпролактинемии. Сочетание первичного гипотиреоза с гиперпролактинемическим гипогонадизмом известно в литературе под названием синдрома Ван Вика—Росса—Геннеса. Классическое объяснение феномена гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе заключается в том, что сниженный уровень тиреоидных гормонов вызывает по принципу "обратной связи" гиперпродукцию тиролиберина, что приводит к повышению секреции не только ТТГ, но и пролактина. Частота развития гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе, по данным разных авторов, представлена в табл. 6.

Даже СГ может явиться причиной развития нарушения менструальной функции и бесплодия [75]. Е. А. Соснова и И. П. Ларичева [10], обследуя женщин репродуктивного возраста с гипотиреозом различной степени тяжести, не выявили корреляционной связи между уровнями ТТГ, T_4 и пролактина. В противоположность этому В. В. Потин и соавт. [9] установили корреляционную связь между уровнем ТТГ и концентрацией пролактина и между уровнем T_4 и концентрацией пролактина у женщин с нормопролактинемией и первичным гипотиреозом, в то время как у пациенток с гиперпролактинемией такая связь отсутствовала.

M. Bals-Pratsch и соавт. [16] выявили СГ у 29 из 118 пациенток с бесплодием. A. Tolino и соавт. [71] обследовали 25 женщин (в возрасте 22–26 лет) с бесплодием и гиперпролактинемией. Среди обследованных у 7 (28%) женщин был обнаружен СГ.

Изменения других органов и систем

При гипотиреозе закономерно развиваются изменения картины крови, наиболее часто гипохромная анемия. В работе L. Duntas и соавт. [29] гипо-

Таблица 6

Гиперпролактинемия при первичном гипотиреозе

Источник	Год публикации	Гиперпролактинемия у пациентов с гипотиреозом, %
P. Contreras и соавт. [23]	1981	88 при спонтанном, 33 при послеоперационном
S. Franks и соавт. [31]	1975	57
K. Keteuo и соавт. [45]	1985	25

хромная анемия была обнаружена в 15,7—29,8% случаев.

М. Centanni и соавт. [21] обнаружили взаимосвязь между внутриглазным давлением и СГ. Всего было обследовано 29 пациентов с СГ и 24 пациента контрольной группы. У пациентов с гипотиреозом внутриглазное давление в обоих глазах было выше по сравнению с таковым у лиц контрольной группы.

Г. Benfari и соавт. [18] установили связь между СГ и повышенным риском развития отека Рейнке. Из 28 обследованных пациентов, имеющих полипозную дистрофию голосовых связок, у 22 был диагностирован СГ.

В ряде других работ у пациентов с СГ были выявлены повышенная утомляемость мышц, миалгии, мышечные подергивания [19], снижение рефлекса стремечка (акустический рефлекс) [34].

Лечение

В связи с тем что при СГ уровень свободного T_4 остается в пределах нормы, возникает закономерный вопрос о том, есть ли необходимость в дополнительном назначении T_4 с целью нормализации уровня ТТГ. Для того, чтобы ответить на этот вопрос, необходимо решить, является ли СГ патологией или это только лабораторный феномен. По мнению Р. Флетчера и соавт. [11], существует 3 критерия оценки какого-либо состояния как патологического.

1. Патология — это необычное состояние. Если привести в качестве примера такое заболевание, как сахарный диабет, то уровень гликемии в цельной капиллярной крови натощак более 6,1 ммоль/л для абсолютно здоровых людей нехарактерен.

2. Патология — это болезнь. При гликемии натощак более 6,1 ммоль/л уже могут встречаться поздние осложнения диабета.

3. Патология — значит поддающаяся лечению. В нашем примере нормализация гликемии предотвращает развитие и прогрессирование поздних осложнений.

Соответствует ли СГ этим критериям заболевания? Судя по всему, да. Во-первых, повышение уровня ТТГ более 4 мЕд/л — это необычное состояние, поскольку уровень ТТГ, равный 4 мЕд/л, встречается не более чем у 5% здоровых людей. Кроме того, у большинства здоровых людей уровень ТТГ находится в нижних пределах нормальных значений этого показателя. Сам по себе повышенный уровень ТТГ никакого патологического значения не имеет, но он является маркером снижения секреторной способности щитовидной железы. Как мы уже говорили, уровни ТТГ и T_4 находятся в логарифмической зависимости: даже при минимальном снижении уровня T_4 отмечается многократное повышение уровня ТТГ. Кроме того, у лиц с повышенным уровнем ТТГ чаще выявляются высокие уровни антитиреоидных антител.

В соответствии со вторым критерием, как было показано выше, уже при СГ выявляются нарушения со стороны различных органов и систем. И, наконец, в-третьих, многочисленные исследования показали, что назначение заместительной терапии

Л-тироксина уже на стадии СГ приводит к нормализации описанных метаболических сдвигов.

Р. Arem и W. Patsch [14] в процессе лечения 13 пациентов с СГ отметили снижение уровней атерогенных липопротеидов. Уже через 2 мес после назначения Л-тироксина снизились уровни общего холестерина (с 213 ± 12 до 186 ± 12 мг/дл) и ЛПНП (с 143 ± 12 до 112 ± 12 мг/дл).

При назначении заместительной терапии тироксином пациентам с СГ отмечаются улучшение памяти и познавательных функций ($MQ = 99,9 \pm 4,0$ против $MQ = 89,1 \pm 2,9$), исчезновение чувства беспокойства ($p = 0,04$ против $p = 0,002$) [57].

В случае повышения внутриглазного давления при СГ после назначения Л-тироксина оно снижалось [21].

Д. Соорег и соавт. [24] обследовали 33 пациентов с СГ в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в течение года. В группе пациентов, получавших Л-тироксин, показатели липидного обмена и продолжительность систолы не изменились, но у 5 пациентов, у которых исходно нарушения были более выраженными, длительность систол нормализовалась. Улучшение наступило у 8 из 14 пациентов, получающих Л-тироксин, и у 3 из 12, получавших плацебо. По мнению Д. Соорег и соавт., назначение Л-тироксина целесообразно больным СГ с нарушенной сократительной функцией миокарда или с симптомами, характерными для гипотиреоза.

Е. Nystrom и соавт. [60] провели рандомизированное испытание, в котором изучали применение Л-тироксина у 20 женщин старше 50 лет с уровнем ТТГ 4—15 мЕд/л. Через 6 мес средний показатель по шкале выраженности симптомов улучшился на 1,81 балла, что соответствовало исчезновению 1 симптома у 1 больного. По представленным объективным и субъективным данным состояние 4 (24%) из 19 больных, получавших Л-тироксин, улучшилось, а 2 (12%) — ухудшилось.

В двойном слепом рандомизированном исследовании R. Jaeschke и соавт. [43] участвовали 37 пациентов, получавших Л-тироксин или плацебо. Одной из целей работы была оценка качества жизни, связанного с заболеванием (health-related quality of life). Через 6 мес в группе, получавшей Л-тироксин, у 8 больных наступило улучшение, у 3 — ухудшение качества жизни, состояние остальных 5 больных не изменилось. В группе плацебо объективное улучшение отмечено у 11 больных, ухудшение — у 1, состояние 4 больных не изменилось. Через 11 мес в группе, получавшей Л-тироксин, наблюдалось небольшое, но значимое улучшение кратковременной памяти, однако показатели по шкале Купера (Соорег) и качество жизни не изменились.

Одним из аргументов против назначения терапии Л-тироксина при СГ являются данные о том, что больные, получающие препараты тиреоидных гормонов, имеют повышенный риск развития остеопороза [39]. D. Ross [63] в своих работах приводит данные о том, что при краткосрочном (6—12 мес) лечении манифестного гипотиреоза плотность кости снижается на 5—13%. В одном из его исследований изучали минеральную плотность костной ткани (МПК) у 17 женщин постменопаузы.

зального возраста с СГ. В группе пациенток, получавших терапию L-тироксина (72 ± 27 мкг), уровень ТТГ был несколько выше ($9,8 \pm 3,3$ мЕд/мл против $8,4 \pm 2,7$ мЕд/мл), чем в группе женщин, не получавших заместительной терапии. Через 14 мес от начала исследования МПК уменьшалась на $1,8 \pm 3,2\%$ в группе женщин, не получавших терапии, и на $0,5 \pm 4,1\%$ у пациенток, принимающих L-тироксин. При денситометрии поясничного отдела позвоночника у нелеченных пациенток отмечалось снижение МПК на $0,7 \pm 2,9\%$, а у пациенток, получающих заместительную терапию, плотность кости повысилась на $0,1 \pm 4,75\%$. Следовательно, назначение заместительной терапии L-тироксина при СГ не приводит к краткосрочному снижению МПК, которое может наблюдаться после назначения заместительной терапии при манифестном гипотиреозе.

Многие исследователи, такие как G. Fenzi [30], M. Surks и E. Ocampo [69], A. Weetman [77], M. Danese [27] и др., во всех случаях СГ рекомендуют назначение заместительной терапии. Другие авторы относятся к этому более консервативно. Например, M. Samuels [65] подходит к этой проблеме двойственно, т. е. рекомендует лечение L-тироксина, но не во всех случаях, а в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Некоторые авторы даже в отсутствии гиперхолестеринемии и других показаний предлагают проведение пробного курса заместительной терапии тироксином. Они рассчитывают на то, что самочувствие больных улучшится, у них прибавятся силы, улучшится настроение. При этом предполагается, что уровень T_4 до лечения недостаточен для поддержания эутиреоза (даже если T_4 находится в пределах популяционной нормы). К сожалению, в этой ситуации трудно отличить эффект собственно L-тироксина от психогенного эффекта лечебного вмешательства. Поэтому многие авторы не рекомендуют назначать L-тироксин при бессимптомном гипотиреозе, а предпочитают наблюдать за пациентом, проверяя функцию щитовидной железы каждые 4–6 мес. Заместительная терапия назначается в том случае, когда на фоне дальнейшего повышения уровня ТТГ снижается уровень T_4 и появляются четкие клинические признаки гипотиреоза [4]. Такой подход позволяет избежать назначения L-тироксина при заболеваниях, сопровождающихся транзиторным гипотиреозом, например, при молчащем (безболевым) тиреоидите, который, как и СГ, может не иметь никаких клинических проявлений. Стойкое повышение уровня ТТГ будет свидетельствовать о стойком СГ. Следует заметить, что назначение заместительной терапии тироксином уже при первом выявлении СГ может оказать неблагоприятное психологическое влияние на пациента. В этой ситуации пациент нередко начинает связывать любые возникающие у него неприятные ощущения и симптомы с имеющимся заболеванием щитовидной железы. Попытки врача отменить терапию тироксином могут встретить активное сопротивление такого пациента. В связи с этим мы не рекомендуем назначение заместительной терапии до тех пор, пока не будет выявлен стойкий характер СГ. Как будет сказано ниже, ис-

ключение в этом плане могут составлять беременные женщины.

Веским основанием для назначения T_4 может быть сочетание СГ с увеличением объема щитовидной железы и высоким титром циркулирующих антитиреоидных антител [13]. Целью лечения является нормализация уровня ТТГ, что достигается назначением тироксина в дозе 1 мкг на 1 кг массы в день (50–75 мкг). При явном увеличении щитовидной железы речь может идти о супрессивной терапии L-тироксина, целью которой является подавление уровня ТТГ до нижней границы нормы.

Если назначение тироксина молодым пациентам с СГ особых опасений, как правило, не вызывает, то заместительная терапия СГ у пожилых пациентов, у которых это состояние чаще всего и встречается, вызывает наибольшие дискуссии. Совершенно очевидно, что не всякая даже явная патология требует терапевтического вмешательства, особенно в тех ситуациях, когда это вмешательство несет больший риск для пациента, чем сама болезнь. В этом плане наиболее опасно назначение L-тироксина больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в первую очередь с аритмиями сердца. Если в этой ситуации принято решение о назначении L-тироксина, препарат назначают в минимальной исходной дозе под контролем показателей гемодинамики.

Скрининговое обследование

Если мы признаем важное клиническое значение СГ, то закономерно возникает вопрос о необходимости его активного выявления. Как неоднократно указывалось, СГ не имеет специфичных клинических проявлений, поэтому его диагностика по сути подразумевает определение уровня ТТГ без особых оснований, т. е. возникает вопрос о целесообразности скринингового исследования уровня ТТГ у взрослого населения. То же самое относится не только к СГ, но и к манифестному гипотиреозу, который имеет много клинических "масок", в связи с чем его клиническая диагностика бывает затруднительной. В 1-й год от начала заболевания правильный диагноз ставят в 34% случаев, а у 9% больных до начала адекватного лечения проходит более 10 лет [12].

Единого мнения о целесообразности скрининга на гипотиреоз или, в более общей формулировке, на нарушение функции щитовидной железы у взрослых нет. Основным вопросом является экономическая эффективность поголовного исследования уровня ТТГ у взрослого населения. A. Weetman [77] не рекомендует подвергать скринингу все здоровое взрослое население, в то время как M. Danese и соавт. [27] утверждают, что скрининговое обследование обойдется дешевле, чем лечение последствий вовремя не диагностированного гипотиреоза и рекомендует проводить скрининговое обследование у женщин старше 35 лет и у всех мужчин старше 50.

В 1998 г. был опубликован обзор Кокрановского общества, посвященный скринингу нарушений функции щитовидной железы у взрослых, составленный M. Hefland и C. Redfern [41]. Обзор выпол-

нен на основании 33 исследований, 23 из которых были контролируемы. Результаты многих этих работ цитировались нами выше. Проанализировав этот материал, авторы систематического обзора делают вывод о том, что эффективность лечения субклинических нарушений функции щитовидной железы пока не доказана. При объединении результатов нескольких рандомизированных исследований выяснилось, что среди больных СГ, которые имеют хотя бы один клинический симптом гипотиреоза, доля тех, кому лечение может принести пользу, колеблется от 0 до 28%. В результате применения L-тироксина выраженность симптомов гипотиреоза может уменьшиться у 1 из 8,3 женщины с уровнем ТТГ > 10 мЕд/л (1 из 519 женщин, прошедших скрининговое обследование). Используя скрининг, развитие явного гипотиреоза в течение 5 лет можно предотвратить у каждого 2-го больного с таким уровнем ТТГ (у 1 из 112 лиц, подвергнутых скринингу). При уровне ТТГ более 10 мЕд/л и повышенном исходном уровне холестерина последний может быть снижен на 8%. Скрининговая диагностика может принести пользу каждому 250-му обследованному. Чтобы предупредить 1 случай развития явного гипотиреоза в течение 5 лет, необходимо подвергнуть скринингу 100—333 лиц и лечить 4,3—14,3 больного.

В этом обзоре изучалась эффективность скрининга как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза. В связи с этим рекомендации распространяются на скрининг любых нарушений функции щитовидной железы. Авторы систематического Кокрановского обзора рекомендуют определение уровня ТТГ всем женщинам старше 50 лет, обратившимся к врачу. Если уровень ТТГ не определяется либо составляет 10 мЕд/л и более, необходимо определить уровень свободного T_4 , поскольку у каждой 71-й женщины старше 50 лет имеются нераспознанные явные нарушения функции ЩЖ, поддающиеся лечению. Женщинам моложе 50 лет и мужчинам скрининговое обследование не показано, поскольку в этих группах распространенность явных, но нераспознанных нарушений функции ЩЖ низка. В заключение авторы обзора указывают на то, что имеющихся на сегодняшний день данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать лечение СГ или, наоборот, отказаться от него. Результаты рандомизированных испытаний, посвященных этой проблеме, неоднозначны. В комментариях к этому систематическому обзору D. Cooper [25] указывает, что его авторы не включили в анализ часть работ, которые могли бы сказаться на результатах метаанализа в пользу скрининга, в том числе работы самых последних лет.

В 2000 г. были опубликованы рекомендации по диагностике нарушений функции щитовидной железы Американской тиреоидологической ассоциации. Последняя рекомендует скрининговое исследование уровня ТТГ у всех взрослых в возрасте старше 35 лет с интервалом 5 лет [50]. Сторонником скрининга гипотиреоза у взрослых является D. Koutras [47]. Предлагается следующий вариант скрининга.

1. Определение уровня ТТГ должно проводиться у всех женщин старше 35 лет и мужчин старше 50 лет.

2. Если уровень ТТГ $\leq 0,40$ мЕд/л, необходимо определение уровней T_4 и T_3 для решения вопроса, о каком варианте тиреотоксикоза идет речь — субклиническом или явном.

3. Если уровень ТТГ составляет от 0,41 до 2,00 мЕд/л, дальнейшее определение уровня ТТГ проводится с интервалом 5 лет.

4. Если уровень ТТГ составляет от 2,01 до 5,00 мЕд/л, определяются антитиреоидные аутоантитела и T_4 .

А. Если уровень ТТГ находится в пределах 2,01—5,00 мЕд/л и тест на антитиреоидные антитела положительный, L-тироксин предлагается назначать тем, у кого ТТГ > 3,00 мЕд/л; при уровне ТТГ 2,01—3,00 мЕд/л исследование повторяется с интервалом 1—2 года.

Б. Если уровень ТТГ 2,01—5,00 мЕд/л и тест на антитиреоидные аутоантитела отрицательный, следует повторить анализы через 6 мес. Если уровень ТТГ превысит 4,00 мЕд/л более чем в 2 исследованиях, предлагается назначение L-тироксина как при гипотиреозе. Если уровень ТТГ составит 2,01—4,00 мЕд/л, обследование предлагается повторять каждые 1—2 года.

5. Если уровень ТТГ превышает 5,00 мЕд/л, рекомендуется заместительная терапия L-тироксином.

Тем не менее, с одной стороны, необходимо помнить о неоднозначных данных систематического Кокрановского обзора, а с другой — иметь в виду, что скрининг любого заболевания является проблемой национального здравоохранения, а не вопросом, который должен решать для себя отдельный врач. Рекомендации Американской тиреоидологической ассоциации во многом подразумевают систему страховой медицины США и, вероятно, позволят страховым компаниям внести определение уровня ТТГ в список рутинных исследований. Если принять во внимание тот факт, что одно исследование уровня ТТГ стоит около 5 долларов США, а скринингу рекомендуется периодически подвергать все взрослое население страны, рекомендовать скрининговое определение уровня ТТГ у взрослого населения при имеющейся в России экономической ситуации невозможно. Значительно более актуальной в области тиреоидологии социальной проблемой являются организация неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и массовая йодная профилактика и мониторинг йоддефицитных заболеваний.

Если вопрос о целесообразности тотального скрининга гипотиреоза у взрослых остается открытым, необходимость периодического исследования уровня ТТГ в группах риска развития гипотиреоза признается большинством исследователей. К факторам риска развития гипотиреоза можно отнести наличие антитиреоидных антител, эндокринные и неэндокринные аутоиммунные заболевания, облучение в анамнезе, любую патологию щитовидной железы или ее лечение в анамнезе, сахарный диабет, неустойчивость настроения, депрессивные состояния, снижение памяти, гиперхолестеринемия и гиперлипидемию, гиперпролактинемия, бесплодие, нарушения менструального цикла, снижение слуха, хромосомные аномалии (синдром Дауна, Шерешевского—Тернера, Клайнфелтера), прием

лекарственных препаратов, влияющих на функцию щитовидной железы (литий, амиодарон и др.), отек Рейнке, анемии, миалгии, миопатии.

Ситуацией, в которой необходимость назначения заместительной терапии L-тироксином не вызывает сомнений, является обнаружение субклинического гипотиреоза у беременных женщин. Популяционные исследования показали, что при скрининговом исследовании функции щитовидной железы СГ был выявлен у 2,5% женщин на ранних сроках беременности [46]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что даже СГ во время беременности сопровождается высоким риском пороков развития у плода и акушерских осложнений. В связи с этим большинство исследователей признают необходимость скринингового исследования уровня ТТГ и антител к пероксидазе тироцитов у всех беременных [32]. По мнению большинства экспертов, лечение СГ во время беременности не должно ничем отличаться от лечения манифестного гипотиреоза. При выявлении у беременной женщины как манифестного гипотиреоза, так и СГ ей сразу показано назначение полной заместительной дозы L-тироксина [33].

Число специалистов, придерживающихся концепции о необходимости лечения СГ, растет. Тем не менее окончательный ответ на вопрос о целесообразности назначения заместительной терапии при СГ могут дать крупные контролируемые исследования, которые до настоящего времени не проводились.

ЛИТЕРАТУРА

- Ванин Л. Н., Котова Г. А., Соколов С. Ф. // Материалы Юбилейной конференции, посвящ. 200-летию Российской военно-медицинской академии. — Томск, 1999. — С. 357—358.
- Воронцов В. Л., Смирнова О. И., Гасимен В. С. // Клини. вестн. — 1996. — № 4. — С. 51—53.
- Воронцов В. Л., Смирнова О. И. // Там же. — 1997. — № 2. — С. 64—67.
- Гершман Д. // Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. — М., 1999. — С. 550—570.
- Кириллов Ю. Б., Аристархов В. Г., Пантелеев И. В. // Вестн. хир. — 1994. — № 3—4. — С. 66—68.
- Кучер В. В., Карякин А. М. // Мед. журн. Чувашии. — 1994. — № 2. — С. 29—30.
- Панченкова Л. А., Трошина Е. В., Юркова Т. Н. и др. Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX—XXI. — М., 1999. — С. 39—41.
- Плешков В. Г., Тимофеев Ю. И., Барсуков А. Н. и др. Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Саранск, 1997. — С. 223—225.
- Потин В. В., Юхлова Н. А., Бескровный С. В. // Пробл. эндокринол. — 1989. — № 1. — С. 44—48.
- Соснова Е. А., Ларичева И. П. // Акуш. и гин. — 1990. — № 4. — С. 38—42.
- Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М., 1998. — С. 52—56.
- Эгарт Ф. М., Камалов К. Г., Васильева Е. В. и др. // Пробл. эндокринол. — 1991. — № 5. — С. 4—7.
- Adlin V. // Am. Fam. Physician. — 1998. — Vol. 57, N 4. — P. 776—780.
- Arem R., Patsch W. // Arch. Intern. Med. — 1990. — Vol. 150, N 10. — P. 2097—2100.
- Baldini I. M., Vita A., Mauri M. C. et al. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 1997. — Vol. 21, N 6. — P. 925—935.
- Bals-Pratsch M., Schober O., Hanker J. P. et al. // Zbl. Gynakol. — 1993. — Bd 115, N 1. — S. 18—23.
- Bemben D. A., Hammi R. M., Morgan L. et al. // J. Fam. Pract. — 1994. — Vol. 38, N 6. — P. 583—588.
- Benfari G., Carluccio F., Murgiano S., Lentini A. // An. Otorrinolaringol. Ibero Am. — 1992. — Vol. 19, N 5. — P. 485—491.
- Beyer I. W., Karmali R., Demeester-Mirkine N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 5. — P. 1823.
- Busnardo B., Girelli M. E., Rubello D. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1988. — Vol. 11, N 5. — P. 371—374.
- Centanni M., Cesareo R., Verallo O. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136, N 6. — P. 581—582.
- Chiovato L., Bassi P., Santini F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77, N 6. — P. 1700—1705.
- Contreras P., Generini G., Michelsen H. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1981. — Vol. 53, N 5. — P. 1036—1039.
- Cooper D. S., Halpern R., Wood L. C. et al. // Ann. Intern. Med. — 1984. — Vol. 101, N 1. — P. 18—24.
- Cooper D. S. // Ibid. — 1998. — Vol. 129. — P. 135—138.
- Cushing G. W. // Postgrad. Med. — 1993. — Vol. 94, N 1. — P. 95—97.
- Danese M. D., Powe N. R., Sawin C. T., Ladenson P. W. // J. A. M. A. — 1996. — Vol. 276. — P. 285—292.
- Drinka P. J., Nolten W. E. // Sth. Med. J. — 1990. — Vol. 83, N 11. — P. 1259—1261, 1265.
- Duntas L. H., Papanastasiou L., Mantzou E., Koutras D. A. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 1999. — Vol. 107, N 6. — P. 356—360.
- Fenzi G., Salvatore D., Riu S. et al. // The Thyroid and Age: Merck European Thyroid Symposium. — Stuttgart, 1998. — P. 305—314.
- Franks S., Murrey M. A., Jequier A. et al. // Clin. Endocrinol. — 1975. — Vol. 4. — P. 597—607.
- Glinoe D. // Trends Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 9, N 10. — P. 403—411.
- Glinoe D. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8, N 9. — P. 859—864.
- Goulis D. G., Tsimpiris N., Delaroudis S. et al. // Ibid. — P. 583—587.
- Gray R. S., Barsey D. Q., Seth J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 50. — P. 1034—1037.
- Gupta A., Sinha R. S. // J. Assoc. Physicians India. — 1996. — Vol. 44, N 8. — P. 546, 551—553.
- Haggerty J., Stern R. A., Mason G. A. et al. // Am. J. Psychiat. — 1993. — Vol. 150, N 3. — P. 508—510.
- Haggerty J., Prange A. // Annu. Rev. Med. — 1995. — Vol. 46. — P. 37—46.
- Hart I. R. // Hosp. Pract. — 1995. — Vol. 30, N 1. — P. 43—50.
- Hasegawa M., Iino S., Ito K. // Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. — 1990. — Vol. 66, N 3. — P. 207—217.
- Hefland M., Redfern C. C. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129. — P. 144—158.
- Howland R. H. // J. Clin. Psychiat. — 1993. — Vol. 54, N 2. — P. 47—54.
- Jaeschke R., Guyatt G., Gerstein H. et al. // J. Gen. Intern. Med. — 1996. — Vol. 11. — P. 744—749.
- Joffe R. T., Levitt A. J. // Psychoneuroendocrinology. — 1992. — Vol. 17, N 2—3. — P. 215—221.
- Katevuo K., Valimaki M., Keenen L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1985. — Vol. 21. — P. 617—621.
- Klein R. Z., Hadow J. E., Faix J. D. et al. // Ibid. — 1991. — Vol. 35, N 1. — P. 41—46.
- Koutras D. A. // Thyroid Int. — 1999. — N 3.
- Kraus R. P., Phoenix E., Edmonds M. W. // J. Clin. Psychiat. — 1997. — Vol. 58, N 6. — P. 266—270.
- Kung A. W. C., Pang R. W. C., Janus E. D. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 445—449.
- Ladenson P. W., Singer P. A., Ain K. B. et al. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 1573—1575.
- Laurberg P., Pedersen K. M., Hreidarsson A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 3. — P. 765—769.
- Lekakis J., Papamichael C., Alevizaki M. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7, N 3. — P. 411—414.
- Liening D. A., Duncan N. O., Blakeslee D. B., Smith D. B. // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1990. — Vol. 103, N 1. — P. 10—13.
- Linder N., Davidovitch N., Reichman B. et al. // J. Pediatr. — 1997. — Vol. 131, N 3. — P. 434—439.
- Liitta-Modignani R., Barantani E., Mazzolari M. et al. // Ann. Ital. Med. Int. — 1991. — Vol. 6, N 4. — P. 420—426.
- Matsuzuka F., Miyauchi A., Katayama S. et al. // Thyroid. — 1993. — Vol. 3, N 2. — P. 93—99.

57. Monzani F., Del Guerra P., Caraccio N. et al. // J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 71, N 5. — P. 367—371.
58. Muller B., Zulewski H., Huber P. et al. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333, N 15. — P. 964—969.
59. Nordyke R. A., Reppun T. S., Madanay L. D. et al. // Arch. Intern. Med. — 1998. — Vol. 158, N 3. — P. 266—272.
60. Nystrom E., Caidahl K., Fager G. et al. // Clin. Endocrinol. — 1988. — Vol. 29, N 1. — P. 63—75.
61. Pallas D., Koutras D. A., Adamopoulos P. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1991. — Vol. 14, N 9. — P. 743—746.
62. Reinhardt W., Luster M., Rudorff K. H. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 139, N 1. — P. 14—15.
63. Ross D. S. // Thyroid. — 1994. — Vol. 4, N 3. — P. 319—326.
64. Ross D. S. // The Thyroid: a Fundamental and Clinical Text / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger. — 7-th Ed. — Philadelphia, 1996. — P. 1010—1015.
65. Samuels M. H. // Thyroid. — 1998. — Vol. 9. — P. 803—813.
66. Sawin C. T., Castelli W. P., Hershman J. M. et al. // Arch. Intern. Med. — 1985. — Vol. 145, N 8. — P. 1386—1388.
67. Sawin C. T. // Clin. Geriatr. Med. — 1995. — Vol. 11, N 2. — P. 231—238.
68. Staub J. J., Althaus B. U., Engler H. et al. // Am. J. Med. — 1992. — Vol. 92, N 6. — P. 631—642.
69. Surks M. I., Ocampo E. // Ibid. — 1996. — Vol. 100. — P. 217—223.
70. Szabolcs I., Podoba J., Feldkamp J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47, N 1. — P. 87—92.
71. Tolino A., Nicotra M., Romano L. et al. // Acta Eur. Fert. — 1991. — Vol. 22, N 5. — P. 275—277.
72. Tunbridge W. M. G., Evered D. C., Hall R. et al. // Clin. Endocrinol. — 1977. — Vol. 7. — P. 481—493.
73. Turner S. L., Tiver K. W., Boyages S. C. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 31, N 2. — P. 279—283.
74. Vanderpump M. P., Tunbridge W. M., French J. M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43, N 1. — P. 55—68.
75. Vierhappes H. // Acta Med. Aust. — 1997. — Vol. 24, N 4. — P. 133—135.
76. Wang C., Crapo L. M. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1997. — Vol. 26. — P. 189—218.
77. Weetman A. P. // Br. Med. J. — 1997. — Vol. 314. — P. 1175—1178.
78. Wesche M. F., Tiel-V-Buul M. M., Smits N. J., Wiersinga W. M. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132, N 1. — P. 86—87.
79. Wiersinga W. M. // Neth. J. Med. — 1995. — Vol. 46, N 4. — P. 197—204.
80. Yuen A. P., Wei W. I., Lam K. H., Ho C. M. // Clin. Otolaryngol. — 1995. — Vol. 20, N 2. — P. 145—149.

Поступила 05.12.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2002

УДК 616.441-008.1-02:615.224

Н. Ю. Свириденко, Н. М. Платонова, Н. В. Молашенко

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПРИЕМЕ АМИОДАРОНА

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

Амиодарон (синонимы — кордарон, ангорон, атланзил, кординил, трангорекс) — антиаритмический препарат III класса, был открыт Tondeur и Binon в 1960 г. и с тех пор широко используется для лечения различных видов аритмий. В последнее время интерес к амиодарону вновь возрос. В 90-х годах были проведены многоцентровые исследования (BASIS, PAT, CAMIAT, EMIAT) показавшие, что препарат улучшает отдаленный прогноз и продолжительность жизни больных с некоторыми формами желудочковых и наджелудочковых аритмий [1, 2, 58].

Помимо своего антиаритмического действия, у ряда больных препарат оказывает влияние на функцию щитовидной железы (ЩЖ) [5, 7, 8, 34]. Патогенез этих нарушений не совсем ясен, с чем связаны определенные сложности в наблюдении и лечении больных.

Механизм действия

Амиодарон представляет собой йодированное жирорастворимое производное бензофурана, которое содержит 37% йода (75 мг йода в таблетке по 200 мг). При метаболизме из каждого 200 мг препарата высвобождается примерно 6—9 мг неорганического йода в день, что во много раз превышает его суточную потребность, составляющую 100—150 мкг. Препарат проникает во многие органы и ткани (в печень, легкие, ЩЖ, миокард), но в большей степени накапливается в жировой ткани. Период полувыведения кордарона составляет от 30 дней до 5 мес. R. Rao и соавт. [52] изучали кинетику йода на фоне 6-месячного приема препарата. За это время экскреция йода

с мочой возросла с 0,25 до 7 мкмоль/ммоль креатинина. Клиренс элемента в ЩЖ снизился с 5,93 до 0,5 мл/мин, в то время как уровень неорганического йода в плазме вырос с 0,05 до 2,2 мкмоль/л. Захват йода ЩЖ увеличился с 16 до 54 нмоль/ч через 6 нед терапии, через 24 нед он несколько снизился (32 нмоль/ч), но оставался выше нормы.

Механизм антиаритмического действия. Амиодарон, принадлежащий к III классу по классификации Вогана—Вильямса, обладает свойствами практически всех классов антиаритмиков [1, 4, 11]. Антиаритмической активностью, помимо самого препарата, по-видимому, обладает продукт его диэтилирования *in vivo* [58]. При изучении влияния амиодарона на гемодинамику отмечено, что его длительный прием вызывает постепенное урежение ЧСС, уменьшение общего периферического сопротивления; ударный объем левого желудочка и сердечный выброс существенно не изменяются, артериальное давление (АД) имеет тенденцию к снижению. Гемодинамические эффекты амиодарона обусловлены его прямым сосудорасширяющим и антиадренергическим действием (он способен неконкурентно ингибировать α - и β -адренорецепторы) [4, 5]. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью, которая часто сочетается с различными аритмиями, длительная терапия амиодароном не вызывает дальнейшего ухудшения сократительной функции левого желудочка. Электрофизиологические эффекты препарата следующие: удлинение потенциала действия кардиомиоцитов за счет блокады калиевых каналов и соответственно увеличение эффективного рефрактерного периода предсердий, желудочков, атриовентрикулярного узла, проводящей системы Гиса—Пурки-

ные и других проводящих путей. Другое свойство препарата — влияние на автоматизм сердца за счет торможения медленной (диастолической) деполяризации синусового узла и других водителей ритма. При длительном приеме амиодарона изменяется максимальная скорость быстрой деполяризации (фаза 0 трансмембранного потенциала действия) за счет селективной блокады натриевых каналов. Препарат обладает также свойствами антагониста кальция.

В литературе обсуждается возможность дополнительного антиаритмического механизма действия, обусловленного содержанием в препарате йода и структурным сходством с тиреоидными гормонами. Изменения сердечно-сосудистой системы, развивающиеся при длительном приеме амиодарона, аналогичны клиническим признакам гипотиреоза (брадикардия, замедление реполяризации). Эти влияния препарата могут быть обусловлены как конкурирующим связыванием с рецепторами тиреоидных гормонов, так и ингибированием 5'-дейодиназы (см. ниже). Это приводит к уменьшению образования и ослаблению действия трийодтиронина (T_3) на периферии, в том числе и на кардиомиоциты. В опытах на крысах было показано, что под влиянием препарата в кардиомиоцитах животных уменьшается содержание фермента Ca^{++} -миозин-АТФазы, продукция которой усиливается под действием тиреоидных гормонов. Снижение содержания этого фермента, а также замедление реполяризации в ответ на введение амиодарона может быть следствием местного, "кардиального" гипотиреоза [1, 58].

Патофизиологические аспекты действия на функцию ЩЖ. У большинства больных, принимающих амиодарон, сохраняется эутиреоз. Тем не менее у некоторых пациентов может развиваться нарушение функции ЩЖ [5, 7, 8, 27, 46]. По данным Newnham и соавт. [10], среди 128 человек, получавших амиодарон в течение 6 мес, эутиреодная гипертироксинемия развилась в 32,8% случаев, явный тиреотоксикоз — в 7%, а манифестный и субклинический гипотиреоз — в 3,1 и 3,95% соответственно (рис. 1). По статистике амиодарониндуцированный гипотиреоз (АГ) развивается у 6%, а амиодарониндуцированный тиреотоксикоз (АТ) — у 0,003—15% пациентов [9, 18].

Патогенетические аспекты возникновения этих состояний широко обсуждаются в литературе и, несмотря на проведенные исследования, остается много вопросов о причине их развития. Обсуждается роль генетической предрасположенности к амиодарониндуцированной дисфункции ЩЖ. Так, в исследовании M. Erdogan и соавт. [25] показана ассоциация гаплотипов HLA-B40, HLA-C3, HLA-DR5 с развитием этих состояний. По наблюдениям E. Roti и соавт. [55] гаплотипы HLA у 6 пациентов с АТ и у 2 со сниженным уровнем ТТГ не отличались от таковых в контрольной группе.

Возникновение гипотиреоза объясняется длительным блоком органификации йода в ЩЖ вследствие нарушения "ускользания" от подавляющего эффекта Вольфа—Чайкова. Этот тезис подтверждается тем, что при назначении калия перхлората пациентам с АГ, который является конкурентным ингибитором йодного насоса в ЩЖ, когда избыток йода в ЩЖ уменьшался, восстанавливалась нормальная ее функция. По современным представлениям, основной ме-

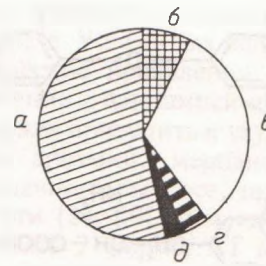


Рис. 1. Структура нарушений функции ЩЖ у 128 пациентов, получавших амиодарон более 6 мес [10]

а — норма (53,1%); б — тиреотоксикоз (7%); в — эутиреодная гипертироксинемия (32,8%); г — манифестный гипотиреоз (3,1%); уровень ТТГ повышен, уровень свободного тироксина в норме; д — манифестный гипотиреоз (3,1%); уровень ТТГ повышен, уровень свободного тироксина понижен.

ханизм, обеспечивающий "ускользание" от ингибирующего влияния эффекта Вольфа—Чайкова — блокирование поступления йода в ЩЖ за счет снижения активности Na^{+}/I -симпортера, что приводит к снижению интратиреоидного содержания элемента [9, 16, 18, 58]. Этот процесс позволяет восстановить органификацию йода в ЩЖ, несмотря на высокое содержание элемента в плазме. Однако во время терапии амиодароном интратиреоидное содержание йода очень высоко, несмотря на заблокированный транспорт элемента. Следовательно, существуют иные механизмы накопления йода в ЩЖ при приеме амиодарона. Rani CSS и соавт. [51] предполагают, что амиодарон каким-то образом (возможно, благодаря своей липофильности) попадает внутрь клеток, и внутри тироцитов из препарата высвобождается йод, оказывая свое действие. При исследованиях *in vivo* продемонстрировано, что низкие и средние дозы амиодарона могут приводить к значительному накоплению препарата в тканях, которое регистрируется методом флюоресценции [50]. Предполагается, что амиодарон может оказывать независимое токсическое влияние на ЩЖ в комбинации с высвобождением большого количества йода [36, 39].

В работе V. Pitsiavas и соавт. [50] было показано, что амиодарон ингибирует ТТГ-зависимую индукцию цАМФ в интактных тироцитах, а в препаратах мембран клеток этот эффект не развивается, что позволило авторам сделать вывод о его внутриклеточном действии. Снижение концентрации цАМФ возрастало с увеличением дозы препарата, а количество рецепторов ТТГ (рТТГ), меченных ^{125}I , увеличивалось. Это, возможно, объясняется влиянием амиодарона на клеточные рецепторы, и для снижения блокирующего действия препарата их синтез увеличивается. Липофильность препарата может быть ключом к объяснению этого действия. Амиодарон и его метаболит диэтиламиодарон влияют на построение лигандов мускариновых рецепторов, воздействуя на липидно-белковые комплексы. Возможно, такое же действие оказывается на липидно-белковые взаимоотношения в рТТГ, следствием чего является нарушение передачи сигнала. Таким образом, амиодарон, ингибируя ТТГ-зависимую продукцию цАМФ, снижает синтез тиреоидных гормонов и йодный метаболизм.

Другое свойство препарата — действие на уровне периферических тканей за счет ингибирования 5'-

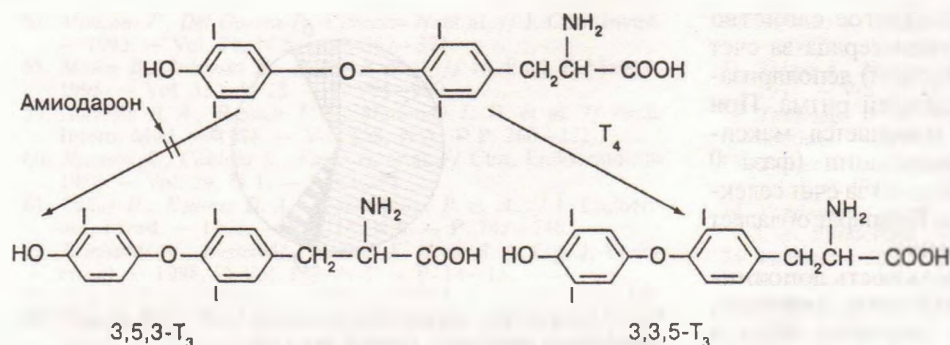


Рис. 2. Эффекты амиодарона на уровне периферических тканей: амиодарон селективно блокирует превращение T_4 в T_3 , что приводит к повышению образования rT_3 ([58] с изменениями).

дейодиназы — селенопротеина, обеспечивающего превращение тироксина (T_4) в T_3 и реверсивный T_3 (rT_3), а затем в диодитиронин (рис. 2). Нарушение этого процесса приводит к снижению как экстра-, так и интратиреоидного содержания T_3 . Молекулярная структура препарата похожа на йодтиронины, так что препарат может влиять на транспорт тиреоидных гормонов в клетки и на их внутриклеточный метаболизм (рис. 3). В конечном итоге эти механизмы могут приводить к "местному, тканевому гипотиреозу". В развитие этого состояния вносит вклад ингибирование тиреоидных рецепторов периферических тканей. Известно, что диэтиламиодарон является неконкурентным ингибитором рецепторов тиреоидных гормонов крыс и конкурентным ингибитором рецепторов T_3 цыплят за счет нарушения влияния коактиватора на рецептор [10, 63, 64].

По современным представлениям, в основе патогенеза другой дисфункции ЩЖ — тиреотоксикоза — на фоне приема амиодарона лежат 2 основных механизма [9, 10, 18, 19, 57, 59, 62].

1. Йод, высвобождаемый из препарата, приводит к повышению синтеза тиреоидных гормонов в

существующих зонах автономии в железе. Это АТ I типа, он развивается в основном у лиц с исходной патологией в ЩЖ.

2. АТ II типа описан у пациентов без предшествующих или сопутствующих заболеваний ЩЖ, он связан с развитием деструктивных процессов в железе, причиной которых стало действие самого амиодарона, а не только йода (т. е. это форма лекарственного тиреоидита). V. Pitsiavas и соавт. [49] провели исследование, связанное с изучением влияния амиодарона на ультраструктуру ЩЖ крыс в сравнении с действием избытка йода.

По результатам этого исследования препарат оказывал токсическое действие на тироциты нормальных и аутоиммунных моделей животных, отличающееся от изменений, вызванных избытком йода. В группе крыс, получавших препарат, при электронной микроскопии выявили нарушения нормальной архитектуры тиреоидной ткани, некроз и апоптоз, наличие включений, отложение липофусцина и расширение эндоплазматической сети (ЭПС), что свидетельствует о прямом цитотоксическом влиянии амиодарона или его метаболитов на тироциты. В группе животных, получавших йод, указанных изменений не было; отмечалось повышение числа лизосом и небольшое расширение ЭПС. Включения или миелоноподобные тельца, обнаруживаемые в ЩЖ и различных тканях крыс, получавших амиодарон, могут представлять собой инкапсулированный препарат или его метаболиты, что предотвращает их токсическое действие на клетку. Повышение числа вторичных лизосом, отложение липофусцина, расширение ЭПС часто объясняют накоплением высокойодированного тиреоглобулина, резистентного к протеолизу. Некоторые из этих изменений встречаются и при действии избытка йода [65]. Brunk в своей работе предположил, что липофусциновые тельца являются разрушенными под воздействием активных форм кислорода митохондриями или продуктом аутофагоцитоза вторичных лизосом [49]. Эти включения могут предотвращать действие токсичных веществ, образуемых при перекисном окислении липидов. Расширение ЭПС в комбинации с другими внутриклеточными изменениями приводит к нарушению процессов синтеза и транспорта белка. Все эти изменения имеют много общего с поражением клеток при болезнях накопления, связанных с патологией ЭПС (кистозный фиброз, несовершенный остеогенез и др.). Таким образом, АТ может быть лекарственной формой ЭПС-зависимых болезней накопления. Йод, содержащийся в препарате, может приводить к повышению йодирования белков (например, тиреоглобулина), что делает невозможным их транспорт для дальнейших преобразований. Поэтому в патогенез действия препарата могут вносить вклад как высокое содержание йода, так и сам амиодарон. Т. Smyrk [59] описал гистологический послеоперационный материал ЩЖ пациентов, получающих амиодарон. Картина тиреоидита характери-

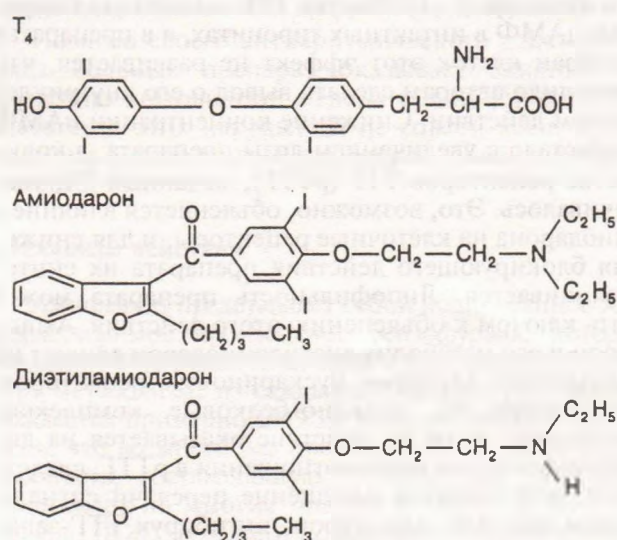


Рис. 3. Химическая структура T_4 , амиодарона и его метаболита диэтиламиодарона. В амиодароне и его метаболите присутствуют атомы йода ([58] с изменениями).

зовалась увеличенными в размерах фолликулами с густым коллоидом, окруженными плоскими тироцитами, в сочетании с зонами деструкции фолликулов. Сходные данные получены и другими исследователями [19, 20].

Клинические особенности и лечение нарушений функции ЩЖ на фоне приема амиодарона

Амиодарониндуцированный гипотиреоз. Гипотиреоз на фоне приема амиодарона наиболее часто наблюдается среди пациентов, проживающих в йододостаточных регионах, таких как США [9, 18]. У лиц с сопутствующим хроническим аутоиммунным тиреоидитом избыточное потребление йода может ускорять развитие гипотиреоза [23, 31, 33, 37, 39, 47, 53]. Диагностика этого состояния основана на определении сниженного уровня свободного T_4 и повышенного ТТГ. В клинической картине отмечаются классические признаки гипотиреоза: утомляемость, сухость кожи, зябкость, запоры, сонливость, ухудшение внимания, отеки, синдром, брадиаритмии и др. Субклинический вариант может протекать бессимптомно, но сопровождается нарушениями липидного обмена (повышение уровня ЛПНП, коэффициентов общий Хс/ЛПВП, ЛПНП/ЛПВП и снижение ЛПВП), психическими расстройствами (ухудшение памяти, депрессия) [12, 42]. Пациенты могут предъявлять жалобы на болезненность в области ЩЖ [45]. В этом случае дифференциальный диагноз проводят с подострым тиреоидитом де Кервена. После отмены амиодарона эутиреоз обычно восстанавливается, но на это могут потребоваться месяцы в связи с длительным периодом полувыведения препарата. Тем не менее лечение амиодароном обычно продолжают, пациентам назначают L-тироксин. Рекомендуется начинать заместительную терапию L-тироксином с минимальной дозы 25–50 мкг/сут с постепенным повышением ее с интервалом 4–6 нед до эффективной под контролем ТТГ, не допуская при этом декомпенсации кардиальной патологии или развития аритмии [28, 41, 43]. При субклиническом гипотиреозе вопрос о заместительной терапии решается индивидуально. Назначение L-тироксина может быть показано при сопутствующем нарушении липидного профиля, депрессии, причем подбирается минимально эффективная доза [12].

Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз

Тиреотоксикоз на фоне приема амиодарона наиболее часто встречается в йоддефицитных регионах или в районах умеренного йодного дефицита (Европа) и преимущественно развивается у мужчин [18, 19]. Необходимо отметить, что между началом приема препарата и развитием тиреотоксикоза может проходить достаточно долгое время (до 3 лет). Более того, описаны случаи возникновения этого состояния через несколько месяцев после отмены кордара. Тиреотоксикоз часто сопровождается яркой клинической картиной; характеризуется повышением в сыворотке уровня T_3 , T_4 , тиреоглобулина (ТГ) и снижением ТТГ, уровень антител к ткани ЩЖ не повышен [13, 60, 61]. При скинтиграфии с радиоак-

тивным йодом отмечается снижение накопления препарата в железе. У пожилых пациентов наиболее ранние клинические проявления — кардиоваскулярные в сочетании с адинамией и депрессией. Тиреотоксикоз может приводить к ухудшению течения существующих аритмий, мерцанию предсердий, снижению сердечного выброса, приступам ИБС и (редко) к смерти [24, 30]. Для клинициста важно дифференцировать 2 формы АТ для выбора правильной тактики ведения пациентов [35, 60, 61].

АТ I типа развивается на фоне существующих или предшествующих заболеваний ЩЖ. Характеризуется нормальным или сниженным захватом радиоактивного йода, при УЗИ отмечаются признаки узлового или диффузного зоба с нормальным или повышенным кровотоком; характерен умеренно повышенный уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) [15, 18, 41].

АТ II типа развивается на фоне интактной железы [14, 17, 38, 55, 56]. Главная клиническая особенность этой формы — тяжесть тиреотоксикоза, развитие болевых форм, отсутствие захвата радиоактивного йода при скинтиграфии, характерные находки при исследовании материала, полученного при тонкоигольной биопсии или после хирургического вмешательства (большое количество коллоида, инфильтрация макрофагами, деструкция тироцитов), часто наблюдается отсутствие или снижение кровотока в ЩЖ, определяемое при УЗИ с доплерографией, обсуждается роль повышенной концентрации ИЛ-6 как маркера этого состояния. Однако, по данным С. Bauters и соавт. [15], при этом типе АТ не было обнаружено достоверного повышения уровня ИЛ-6. Специфичность этого маркера ограничивается тем, что он может быть повышен при некоторых нетиреоидных заболеваниях. Обсуждая роль ТГ как маркера разрушения тироцитов, нужно отметить, что высокий уровень его часто определяется при зобе вне связи с деструкцией тиреоидной ткани. При АТ I типа высокий уровень ТГ лишь незначительно снижается при компенсации тиреотоксикоза. При АТ II типа отмечено повышение уровня ТГ и его снижение после достижения эутиреоза. Таким образом, ТГ может служить маркером деструкции ЩЖ при АТ II типа, но не при АТ I типа. Кроме этих двух форм, в практике клинициста могут встречаться смешанные варианты течения этого осложнения с чертами АТ I и II типов [40]. Сводные данные об отличии двух форм представлены в таблице.

Особенности АТ ([18] с изменениями)

Показатель	АТ I типа	АТ II типа
Исходная патология ЩЖ	Есть	Нет
Концентрация ИЛ-6 в сыворотке	Умеренно повышена	Резко повышена
Патогенетический механизм	Черезмерный синтез и секреция тиреоидных гормонов	Чрезмерное высвобождение тиреоидных гормонов (деструктивный тиреоидит)
Терапия	Тирестатики, возможно в комбинации с перхлоратом калия	ГКС как монотерапия или в комбинации с тиреостатиками
Влияние избытка йода после тиреотоксической фазы	Вероятен йодиндуцированный гипертиреоз	Вероятен йодиндуцированный гипотиреоз

У пациентов с деструктивным тиреотоксикозом из-за действия амиодарона позже может развиваться гипотиреоз. Более того, у этих пациентов, вероятно, развивается йодиндуцированный гипотиреоз, когда они подвергаются действию избытка йода годами после отмены препарата [32]. Так, в исследование E. Roti и соавт. [54] были включены 10 пациентов с АТ в анамнезе, в том числе с деструктивным процессом. У 6 из них был положительный перхлоратный тест, что подтверждает нарушения органификации йода. После назначения 10 капель раствора йодида калия у 6 больных отмечалось повышение базального и ТРГ-стимулированного ТТГ сыворотки крови, у 2 регистрировался подавленный уровень ТТГ и у 2 — нормальный уровень ТТГ. Антитела к ткани ЩЖ не обнаруживались. Эутиреоз восстанавливался после отмены йода. Таким образом, у некоторых пациентов вследствие перенесенного АТ развивается дефект синтеза тиреоидных гормонов, подтверждаемых положительным перхлоратным тестом и повышением уровня ТТГ в ответ на прием избытка йода. Назначение таким пациентам избытка йода не приводит к повторному возникновению тиреотоксикоза, что может свидетельствовать о том, что в патогенезе АТ йод не является единственной причиной.

Лечение обеих форм тиреотоксикоза сопряжено со многими трудностями. В литературе постоянно обсуждаются различные схемы лечения таких пациентов [3, 9, 18, 22, 24, 28, 40].

Некоторые авторы рекомендуют большие дозы антигипотиреоидных препаратов для ингибирования синтеза гормонов. Больным, которые "не отвечают" на тиамазол или пропилтиоурацил, назначают комбинации тионамидов; некоторые авторы отдают предпочтение пропилтиоурацилу (в дозе 300 мг/сут) за счет его дополнительного периферического действия на превращение T_4 в rT_3 и перхлорату калия (ПК) [40, 48]. ПК — конкурентный ингибитор захвата йода ЩЖ, вызывающий выход из нее избыточного йода, который не успевает органифицироваться. Ежедневная доза ПК составляет 600–1200 мг/сут (обычно 250 мг каждые 8 ч) в сочетании с тионамидами. Эутиреоз восстанавливается в течение 6 нед. Более 6 нед применять препарат не рекомендуется из-за его токсического действия на почки и костный мозг. При отсутствии противопоказаний можно назначать пропранолол и другие симптоматические средства. После отмены ПК пациентам с узловым зобом или болезнью Грейвса на длительный срок назначают тионамиды.

Одним из главных факторов патогенеза АТ, особенно возникшего у лиц без предшествующих изменений ЩЖ, считают цитотоксическое действие препарата и его производных на тироциты, развитие деструктивного тиреоидита и выход ранее синтезированных гормонов в кровоток. В такой ситуации предлагается использовать глюкокортикоиды (ГК) (преднизолон в дозе 20–40 мг/сут за 1–2 нед нормализует уровень T_3 в сыворотке). Курс лечения может продолжаться до 3 мес, так как описаны случаи возвращения симптоматики тиреотоксикоза при попытке снизить дозу препарата [22, 40].

При тяжелом течении АТ (обычно при комбинации двух его форм) используют следующую комбинацию: ПК + тионамид + ГК.

У некоторых пациентов комбинированная лекарственная терапия может быть неэффективна, что требует хирургического вмешательства [21, 26, 29, 44, 51]. Оперативное лечение обычно проводят в случае невозможности достижения компенсации заболевания после длительного (около 6 мес) курса медикаментозной терапии или при сочетании АТ с узловым зобом. Несмотря на риск тиреотоксического криза во время анестезии и хирургического вмешательства, в мире накоплен опыт лечения таких больных, показавший, что субтотальная резекция ЩЖ позволяет быстро добиться ремиссии тиреотоксикоза и продолжить антиаритмическую терапию. При крайне тяжелом состоянии используют плазмаферез.

Как было отмечено выше, амиодарон назначают при тяжелых, жизнеугрожающих аритмиях, часто рефрактерных к другой терапии. Отмена препарата в такой ситуации может быть недопустима по жизненным показаниям. Поэтому в лечебной практике в случае невозможности прекращения приема антиаритмика компенсацию тиреотоксикоза проводят на фоне продолжающейся терапии амиодароном.

В заключение следует подчеркнуть, что, несмотря на то что авторы многих работ пытаются выработать общие принципы, на сегодняшний день единой точки зрения в отношении лечения этих больных нет. Для выработки согласованности в подходах к профилактике и терапии нарушений функции ЩЖ на фоне приема препарата следует продолжить клинические исследования патогенетических механизмов этих осложнений, частоты и условий их возникновения, особенностей течения и ранней диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голицын С. П. // Клин. фармакол. и тер. — 1997. — № 6 (3). — С. 14–16.
2. Ибрагим М. Д. // Клин. мед. — 1985. — Т. 63, № 10. — С. 34–35.
3. Кювато Л., Сантини Ф., Пинкера А. // Тироид Россия. — 1997. — С. 27–38.
4. Куренная Г. С., Мазур Н. А. // Кардиология. — 1990. — Т. 30, № 1. — С. 76.
5. Макаревич Т. Ю. // Тезисы докл. 1-го съезда кардиологов Грузии. — Тбилиси, 1982. — С. 138.
6. Преображенский Д. В. // Кардиология. — 1989. — Т. 29, № 4. — С. 122–128.
7. Рейнгартене Д. И., Суткус А. А. // Тезисы докл. республиканской конф. — Вильнюс, 1987. — С. 146.
8. Рейнгартене Д. И. // Тер. арх. — 1990. — Т. 62, № 1. — С. 124–126.
9. Сингер П., Гершман Д. // Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. — М., 1999. — С. 536–550.
10. Стокигт Ж. Р. // Thyroid Int. — 2000. — № 2. — С. 4–13.
11. Чазова Е. И., Мухарьямов Н. М. // Болезни сердца и сосудов / Под ред. Е. И. Чазова. — М., 1992. — Т. 2. — С. 199–250.
12. Adlin V. // Am. Fam. Physician. — 1998. — Vol. 57, N 4. — P. 776–780.
13. Aghini-Lombardi F., Rosner W. // Arch. Intern. Med. — 1987. — Vol. 147. — P. 1781–1785.
14. Bartalena L., Grasso L., Brogioni S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, N 2. — P. 423–427.
15. Bauters C., d'Herbomes M., Nocaudie M. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 6. — P. 94.
16. Beyssen M. L., Lagorce J. F., Cledat D., Buxeraud J. // J. Pharm. Pharmacol. — 1999. — Vol. 51, N 6. — P. 745–750.

17. Bogazzi F., Bartalena L. et al. // *Thyroid*. — 1997. — Vol. 7, N 4. — P. 541–545.
18. Braverman Lewis E., Roti E. // *Disease of the Thyroid* / Ed. L. E. Braverman. — Totowa, New Jersey, 1997. — P. 401–413.
19. Brennan M. D. // *Thyroid*. — 1995. — Vol. 5, N 3. — P. 177–183.
20. Cappiello E., Boldorini R., Tosoni A. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1995. — Vol. 18, N 11. — P. 862–868.
21. Claxtone S. et al. // *Aust. N. Z. J. Surg.* — 2000. — Vol. 70, N 3. — P. 174–178.
22. Donadhue K. C., Clarke P. // *Med. J. Aust.* — 1985. — Vol. 142, N 27. — P. 345–352.
23. Drexhage H. A., de Wit H. J. // *The Thyroid and Environment: Merck European Thyroid Symposium*. — Budapest, 2000. — P. 22–25.
24. Dunn J. T., Semigran M. J., Delange F. // *Thyroid*. — 1998. — Vol. 8, N 1. — P. 101–106.
25. Erdogan M. F., Gulec S., Tutar E. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 6. — Abst. 220.
26. Farwell A. P., Abend S. L., Huang S. K. // *J. A. M. A.* — 1990. — Vol. 263, N 11. — P. 1526–1528.
27. Gardner D. F., Carney G. A. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 28. — P. 283–288.
28. Gerber H., Noth D. // *Ther. Umsch.* — 1999. — Bd 56, N 7. — S. 374–379.
29. Hamoir E., Joris J., Vivario J. // *Id J. Surg.* — 1998. — Vol. 22, N 6. — P. 537–542.
30. Harjai K. J., Licata A. A. // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 126, N 1. — P. 63–73.
31. Kahaly G. J., Dienes H. P., Beyer J., Hommel G. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 139, N 3. — P. 290–297.
32. Kaplan J., Shalom S. // *Am. J. Med.* — 1991. — Vol. 90, N 6. — P. 750–752.
33. Langer P. // *The Thyroid Gland*. — 1996. — N 1. — P. 3–17.
34. Leger A. F., Laurent M. F. // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. — 1981. — Vol. 42, N 4–5. — P. 446–453.
35. Leger A. F., Massin J. P., Laurent M. F. et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1984. — Vol. 14, N 6. — P. 449–455.
36. Many M. C., Maniratunga S., Varis I. et al. // *J. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 147, N 2. — P. 91–114.
37. Mariotti S. // *The Thyroid and Iodine: Merck European Thyroid Symposium*. — Warsaw, 1996. — P. 16–18.
38. Martino E., Bartalena L. K., Mariotti S. et al. // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. — 1988. — Vol. 119, N 2. — P. 167–173.
39. Martino E., Aghini Lombardi F., Bartalena L. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 154, N 12. — P. 2722–2726.
40. Martino E., Bartalena L. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 8. — P. 901–905.
41. Mechlis S., Lubin E., Laor J. et al. // *Am. J. Cardiol.* — 1987. — Vol. 59, N 8. — P. 833–835.
42. Minelli R., Gardini E., Bianconi L. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1992. — Vol. 15, N 11. — P. 853–855.
43. Mizucami Y., Michigishi T. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76, N 2. — P. 598–602.
44. Mulligan D. C., McHenry C. R., Kinney W. // *Surgery*. — 1993. — Vol. 114, N 6. — P. 1114–1119.
45. Namba H., Adawi F., Baron E. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76, N 2. — P. 605–608.
46. Philippou G., Rose N. R., Burec C. L. // *Clin. Endocrinol.* — 1992. — Vol. 36. — P. 573–578.
47. Pinchera A. // *The Thyroid and Iodine: Merck European Thyroid Symposium*. — Warsaw, 1996. — P. 13–15.
48. Pineda G., Meruane J., Valenzuela M. A., Bianchi C. // *Rev. Med. Chil.* — 1989. — Vol. 117, N 3. — P. 279–284.
49. Pitsiavas V., Smerdely P. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 137. — P. 89–98.
50. Pitsiavas V., Smerdely P. // *J. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 140. — P. 241–249.
51. Rani C. S. S. // *Endocrinology*. — 1990. — Vol. 127. — P. 2930–2937.
52. Rao R. H., McCready V. R. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 62, N 3. — P. 563–567.
53. Reinhardt W., Luster M., Rudorff K. H. et al. // *Autoimmunity*. — 1998. — Vol. 27, N 4. — P. 213–219.
54. Roti E., Minelli R., Gardini E. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 75, N 5. — P. 1273–1277.
55. Roti E., Minelli R., Gardini E. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 153, N 12. — P. 886–892.
56. Roti E., Bianconi L., Minelli R., Tosi C. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1994. — Vol. 17, N 4. — P. 259–262.
57. Roti E. // *The Thyroid and Environment: Merck European Thyroid Symposium*. — Budapest, 2000. — P. 22–25.
58. Singh B. N., Vencatesh N., Kannan R. // *Progr. Cardiovasc. Dis.* — 1989. — Vol. 31, N 4. — P. 249–280.
59. Smyrk T. C. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1987. — Vol. 11, N 3. — P. 197–204.
60. Sousa J. // *Acta Med. Port.* — 1998. — Vol. 11, N 11. — P. 1003–1006.
61. Sidubli M., Bischof P., Wimpfheimer C., Studer H. // *Schweiz. Med. Wschr.* — 1981. — Bd 111, N 43. — P. 1590–1596.
62. Trip M. D., Wiersinga W. et al. // *Am. J. Med.* — 1991. — Vol. 91, N 5. — P. 507–511.
63. Van Beeren, Bakker, Wiersinga W. M. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 6. — Abstract 42.
64. Yamazaki K., Yamada E. // *J. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 137, N 11.
65. Zhu Y. P., Bilous M., Boyages S. C. // *Autoimmunity*. — 1995. — Vol. 20, N 3. — P. 201–207.

Поступила 15.03.01

© Е. А. ТРОШИНА, Н. В. МАЗУРИНА, 2002

УДК 615.252.03:616.441-006.5(048.8)

Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина

Л-ТИРОКСИН И ЙОДИД КАЛИЯ В ЛЕЧЕНИИ УЗЛОВОГО КОЛЛОИДНОГО ЭУТИРЕОИДНОГО ЗОБА

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

Выбор правильной тактики лечения пациента с эутиреоидным узловым зобом является одним из самых актуальных вопросов тиреологии. Это связано с тем, что данная патология щитовидной железы занимает внушительное место среди всех тиреоидных заболеваний. Довольно часто чрезмерно радикальный подход к проблеме узлового зоба служит причиной необоснованных оперативных вмешательств, чреватых осложнениями. С другой стороны, эффективность консервативного лечения узлового зоба является предметом дискуссии среди специалистов. Тем не менее консервативное лечение узлового зоба остается единственным научно

обоснованным методом, позволяющим реально уменьшить прогрессирование заболевания и как следствие снизить частоту оперативных вмешательств.

Несмотря на то что терапевтические алгоритмы, используемые при узловом эутиреоидном зобе, известны и определены, существуют проблемы, с которыми практически врач-эндокринолог сталкивается ежедневно:

— что рекомендовать пациенту с узловым зобом, который получал адекватное лечение L-тироксином в течение 6–12 мес с клиническим эффектом?

— нужно ли отменить L-тироксин у такого больного или целесообразно продолжать лечение пожизненно?

— в каком случае можно назначить препараты, содержащие йод, при узловом зобе?

Единых подходов к решению этих вопросов в настоящее время не существует. Чаще всего L-тироксин либо полностью отменяют, либо пациент продолжает принимать его постоянно.

Разработка оптимальных подходов к консервативному лечению узлового эутиреоидного зоба должна быть направлена прежде всего на улучшение прогноза заболевания для каждого конкретного пациента. Применение L-тироксина в супрессивных дозах ограничено по срокам из-за возможных побочных эффектов, а отмена препарата часто сопровождается дальнейшим увеличением объема щитовидной железы и узловых образований [8]. Таким образом, актуален вопрос: как наблюдать пациента после того, как он закончил годичный курс лечения L-тироксином и имеется позитивный клинический эффект от терапии? В данном обзоре литературы мы приводим несколько точек зрения на этот счет.

Доказано, что хронический дефицит йода приводит к формированию сначала диффузного, а затем и узлового коллоидного зоба. При эутиреоидном зобе существует определенная совокупность морфологических изменений в щитовидной железе, итогом которых является увеличение тиреоидного объема и нередко — формирование узловых образований. Принимая во внимание полиморфность причин, приводящих к развитию эутиреоидного узлового зоба, бывает непросто судить о том, какая именно причина привела к развитию этого заболевания у конкретного больного [16]. Однако главным звеном патогенеза узлового эутиреоидного зоба служит относительный недостаток тиреоидных гормонов, возникающий в условиях йодного дефицита и приводящий к гиперпродукции ТТГ гипофизом с последующей пролиферацией тироцитов и накоплением коллоида. В подобной ситуации при повышенной стимуляции щитовидной железы ТТГ с сохранением ее гормонпродуцирующей функции формируется зоб [4].

Роль дефицита йода в патогенезе узлового зоба

Йод играет центральную роль в физиологии щитовидной железы. Этот микроэлемент является не только незаменимым субстратом для синтеза тиреоидных гормонов, но также регулятором гормонотропизма и пролиферации тироцитов. Щитовидная железа способна избирательно поглощать йод против градиента концентрации. Движущей силой йодного "насоса" является трансмембранная разность потенциалов за счет различной концентрации ионов натрия, создаваемая и удерживаемая K^+ , Na^+ -АТФазой. Йодный насос является по сути натриево-йодным симпортером [10].

Все этапы метаболизма йода в щитовидной железе регулируются ТТГ. Под влиянием ТТГ усиливается захват йода, а также все этапы его организации: увеличивается активность тиреоидной пероксидазы, ускоряются процессы пиноцитоза,

протеолиза, синтеза и секреции тиреоглобулина. Внутриклеточная передача сигнала при воздействии ТТГ на рецептор осуществляется двумя путями: 1) рецептор—аденилатциклаза—протеинкиназа А; 2) рецептор—фосфоорилаза С.

Первый путь обеспечивает регулирующее влияние ТТГ на функцию щитовидной железы, второй — приводит к увеличению концентрации ионизированного кальция, стимулируя тем самым клеточную пролиферацию. Воздействие ТТГ на фосфоорилазу С гораздо слабее, чем на аденилатциклазный путь, и требует более высокой концентрации этого гормона. Помимо этого, ТТГ повышает чувствительность тироцитов к митогенным влияниям за счет увеличения числа рецепторов к ростовым факторам [10].

Уровень поступления йода изменяет чувствительность клеток к воздействию ТТГ. Высокие концентрации йода кратковременно подавляют захват и органификацию йодида тироцитами, блокируют синтез тиреоидных гормонов, а также снижают захват тироцитами глюкозы и аминокислот (эффект Вольфа—Чайкова). Возможно, непосредственным медиатором этого эффекта является одно из соединений йода с полиненасыщенными жирными кислотами [18]. Йодный дефицит, наоборот, усиливает чувствительность тироцитов к ТТГ.

Помимо ТТГ, ростовая активность тиреоидных клеток регулируется пара- и аутокринным путем. Здесь важная роль принадлежит интерлейкинам и факторам роста (ИРФ-1, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов и др.) [24, 36, 39].

Концентрация йода в щитовидной железе оказывает прямое влияние на пролиферацию тироцитов, модулируя воздействие всех вышеперечисленных механизмов. Долгое время считалось, что увеличение щитовидной железы в условиях йодного дефицита является следствием хронической гиперстимуляции ТТГ. Однако за последние годы были накоплены данные о наличии органических соединений йода, являющихся внутриклеточными медиаторами. Такими медиаторами оказались йодированные производные полиненасыщенных жирных кислот — йодлактоны и йодальдегиды. Впервые δ -йодлактон был идентифицирован в ткани щитовидной железы пациентов, получавших лечение высокими дозами йода непосредственно перед тиреоидэктомией, а в ткани йоддефицитного зоба подобные соединения не обнаруживались. *In vitro* йодлактон ингибирует пролиферацию тироцитов, вызванную эпидермальным фактором роста (ЭФР), подавляя продукцию не только цАМФ, но и инозитолтрифосфата, который является одним из самых мощных внутриклеточных медиаторов пролиферации [18].

По мнению R. Vigneri и соавт. [42], существуют следующие факторы, в разной степени ответственные за усиление клеточной пролиферации в условиях хронического дефицита поступления йода.

1. Повышение уровня ТТГ является следствием нарушения синтеза и секреции тиреоидных гормонов, приводящего к развитию субклинического или явного гипотиреоза. ТТГ в свою очередь является основным фактором роста и пролиферации тиреоидных клеток.



III ВСЕРОССИЙСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОНГРЕСС ПО ФАРМАКОЭКОНОМИКЕ

Москва, "ЭКСПОЦЕНТР", 4-7 декабря

Сообщение для прессы

В рамках прошедшего в декабре 2001 г. III Всероссийского конгресса по фармакоэкономике состоялся симпозиум на тему «Сахарный диабет — время радикальных решений», а затем пресс-конференция с участием СМИ.

Перед участниками пресс-конференции выступили:

- Дедов И.И., академик РАМН, главный эндокринолог Министерства здравоохранения РФ;
- Шестакова М.В., доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением диабетической нефропатии Эндокринологического научного центра РАМН;
- Денисенко В.С., зам. начальника отдела здравоохранения Министерства экономического развития и торговли России;
- Подгорбунских Н.И., начальник Управления организации и фармацевтической деятельности Минздрава России.

Ни для кого не секрет, что сахарный диабет является глубочайшей проблемой не только медицинского, но и социального характера. Распространенность, хронический и неизлечимый характер, ранняя инвалидизация, высокий уровень смертности — все эти проблемы ставят диабет в один ряд с такими катастрофическими по своим последствиям недугами как СПИД и онкологические заболевания.

Сегодня в России официально зарегистрировано 2 млн. больных диабетом. Как подчеркнул академик РАМН И.И. Дедов, реальное число больных значительно выше и достигает 6-8 млн. человек.

К сожалению, как отмечалось всеми выступавшими на симпозиуме, только в одном сахарный диабет вне конкуренции — это в необходимости огромных финансовых затрат на сохранение жизни и дееспособности больного. По прозвучавшей оценке эндокринологов, прямые затраты на одного больного в России составляют 3 700 USD в год. В России в рамках федеральной программы «Сахарный диабет» на закупку лекарств в 2001 г. выделено из бюджета 172,58 млн. руб (около 6 млн. USD). Для сравнения: в США на лечение сахарного диабета государство ежегодно выделяет 105,8 млрд. USD, из них 11,3 млрд. USD только на мотивацию больных сахарным диабетом, иначе говоря, на программы снижения избыточного веса.

Как отметили все выступавшие, в условиях недофинансирования медицины в нашей стране есть только один выход — внедрение фармакоэкономических подходов к лечению болезни. Фармакоэкономика, получившая сегодня столь фантастическую популярность на Западе, — это дисциплина, лежащая на стыке медицины и экономики. Она основывается на учете разумных экономических критериев в определении эффективности той или иной системы лечения хронических заболеваний.

Как подчеркнул академик И.И. Дедов, сегодня назрела необходимость опираться на фармакоэкономический подход в лечении диабета. Необходимо добиваться решительного внедрения новых стандартов лечения, использования самых современных сахароснижающих средств, ибо только это может существенно повысить эффективность помощи, оказываемой государством больным сахарным диабетом без кардинального увеличения государственного финансирования.

Пресс-служба симпозиума

2. Увеличение чувствительности тиреоидных клеток к ТТГ на фоне дефицита йода детерминировано возрастанием содержания двух основных внутриклеточных посредников ТТГ — цАМФ и кальция. В этих условиях тиреоидные клетки имеют повышенную по сравнению с нормой чувствительность к стимулирующему действию ТТГ [14].

3. Усиливается пролиферация тиреоидных клеток, стимулированная ЭФР. Йодлактон ингибирует пролиферацию тиреоидных клеток. Его содержание в условиях хронического йодного дефицита снижается. Механизм торможения йодлактоном роста клеток осуществляется через ингибирование специфической, зависящей от ЭФР, продукции инозитолтрифосфата, медиатора, стимулирующего пролиферацию тиреоидных клеток [17].

4. Снижение продукции трансформирующего фактора β (ТФР- β). ТФР- β является паракринным фактором, подавляющим пролиферацию тироцитов. Йод увеличивает продукцию ТФР- β , дефицит же йода, напротив, уменьшает воздействие этого ростингибирующего фактора [43].

5. Активация ангиогенеза (образования новых сосудов) в щитовидной железе является характерной особенностью йоддефицитного зоба. До настоящего времени не установлены факторы, регулирующие ангиогенез в щитовидной железе.

Процесс зобной трансформации тиреоидной ткани заключается в образовании новых фолликулов. Источником формирования новых структур служат эпителиальные клетки "материнских" фолликулов. Тироциты в структуре фолликула различаются по размеру, функции и ростовому потенциалу, эти различия усиливаются в процессе образования "дочерних" структур. Часть зобных фолликулов, обладающая высокой пролиферативной активностью, со временем может превращаться в узловое образование, окруженное собственной капсулой [37, 38].

Существуют разные мнения о целесообразности применения L-тироксина при узловом зобе. Назначение тиреоидных гормонов подавляет по принципу обратной связи уровень ТТГ, который является мощным фактором, стимулирующим гипертрофию и гиперплазию тироцитов, и дает, таким образом, антипролиферативный эффект [13]. Однако пролиферация тироцитов зависит, помимо ТТГ, и от факторов роста, действующих пара- и аутокринным путем, активность которых возрастает при снижении концентрации йода в ткани щитовидной железы [41].

L-тироксин в лечении узлового эутиреоидного зоба: сопоставление результатов исследований, проведенных в странах с различной йодной обеспеченностью

Препараты тиреоидных гормонов назначают при узловом зобе уже более 25 лет. Наиболее часто предпочтение отдается так называемой "супрессивной терапии". Однако в течение последних 10 лет вопрос о эффективности супрессивной терапии стал предметом дискуссии. Результаты многих исследований, в которых эффект лечения оценивали на основе клинических данных, в частности дан-

ных пальпации, были пересмотрены благодаря внедрению в клиническую практику ультразвукового метода. Как оказалось, определяемое при пальпации "рассасывание" узла происходит большей частью за счет уменьшения объема окружающей тиреоидной ткани. Кроме того, сведения о неблагоприятном влиянии супрафизиологических доз L-тироксина на костный метаболизм и сердечно-сосудистую систему заставляют по-новому взглянуть на соотношение риска и пользы при назначении супрессивной терапии [25].

Несколько проспективных контролируемых исследований с использованием УЗИ, проведенных за последние годы, продемонстрировали, что супрессивная терапия L-тироксином неэффективна в отношении узловых образований (Н. Gharib и соавт., Cheung и соавт., J. Reverter и соавт.) [20, 33]. Другие подобные исследования, напротив, показали, что на фоне лечения L-тироксином наблюдается высокая частота регрессии узлов [12, 26, 31].

Такое противоречие объясняется рядом факторов: гетерогенностью морфологической структуры узлов, степенью супрессии ТТГ, длительностью существования узла до начала лечения и т. д., но первостепенное значение имеет различие в уровне потребления йода в популяции, которое должно обязательно учитываться при анализе результатов.

Известно, что уровень йодной обеспеченности не только изменяет структуру тиреоидной патологии, но и влияет на эффективность различных методов лечения заболеваний щитовидной железы. В странах, где существует дефицит йода, в структуре заболеваний щитовидной железы преобладают диффузные и узловые формы зоба, выше относительная частота низкодифференцированных форм рака и несколько более высока эффективность применения тиреостатиков при лечении диффузного токсического зоба. Нормальное или избыточное потребление йода (что имеет место в США и Японии) изменяет картину: здесь велика доля аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, частота диффузных и узловых зобов значительно ниже, а эффективность тиреостатиков при лечении аутоиммунного гипертиреоза гораздо меньше [42].

Н. Gharib и соавт. [20] в США оценивали эффективность L-тироксина по сравнению с плацебо: существенного уменьшения размеров узловых образований авторы не наблюдали, но интересно, что в группе пациентов, получавших плацебо, была отмечена спонтанная регрессия 20% узлов. Следует заметить, что неэффективность L-тироксина при узловом зобе наблюдалась в таких странах, как США и Швейцария, где эндемический зоб был полностью ликвидирован путем йодной профилактики. По данным других авторов, в Китае были получены результаты, сходные с таковыми американских ученых (спонтанная регрессия 27% узлов в группе больных, получавших плацебо).

Опыт клинических наблюдений за пациентами с диффузными и узловыми эутиреоидными зобами, не получавшими лечения, показывает, что естественный ход событий представляет собой продолжающийся более или менее постоянный рост зоба, а спонтанная регрессия узлов является скорее ис-

ключением из правил, по крайней мере в европейских странах [11, 13].

Среди публикаций, посвященных вопросу о целесообразности применения L-тироксина при лечении узлового зоба, хочется отметить статью F. Zelmanovitz и соавт., в которой авторы обобщили собственные данные с результатами 6 других проспективных контролируемых исследований и провели кумулятивный анализ. Авторы пришли к заключению о том, что супрессивная терапия L-тироксином является эффективной [44].

Согласно данным литературы, при назначении L-тироксина редукция объема узловых образований более чем наполовину имеет место в 30% случаев [28, 29]. Конечно, клиницистов прежде всего интересует возможность прогнозировать результат лечения. С целью выделить клинические и морфологические черты узловых образований, позволяющие предположить, насколько эффективным окажется назначение тироксина в данном конкретном случае, проводили сопоставление результатов лечения с данными пункционной биопсии.

Результаты, полученные в ходе двух независимых исследований, оказались сходными. Более ранняя публикация S. Tseleni-Balafouta и соавт. [40] относится к 1991 г. Хороший клинический результат наблюдался, если в пунктате обнаруживались много коллоида, дегенеративные изменения и большое число фагоцитов. Присутствие таких цитологических особенностей, как фиброз, выраженная гиперплазия и лимфоидная инфильтрация, ассоциировалось с менее благополучным результатом лечения.

Статистический анализ, проведенный L. La Rosa и соавт. [27], показал, что на результат лечения, безусловно, влияет исходный размер узлового образования. Обилие коллоида оказалось наиболее благоприятным цитологическим признаком, такие узлы хорошо отвечали на лечение даже при больших исходных размерах. Наличие дегенеративных изменений также сочеталось с редукцией узла на фоне терапии. Ни один из узлов с признаками клеточной гиперплазии и фиброза не уменьшился в результате лечения. Таким образом, данные пункционной биопсии, оцениваемые вместе с клиническими характеристиками, позволяют не только исключить наличие опухоли, но и сделать предположение о перспективах консервативного лечения [2].

К сожалению, большинство исследований, посвященных терапии узлового зоба, продолжались не более 12 мес, поэтому их результаты не позволяют оценить влияние L-тироксина на дальнейший прогноз заболевания.

Опубликованная в 1998 г. работа E. Papini и соавт. предоставила результаты 5-летнего наблюдения за развитием заболевания у пациентов с узловым зобом [32]. Сравнив пациентов, получавших тироксин, с лицами контрольной группы, авторы пришли к выводу о том, что длительная супрессия ТТГ, хотя и не вызывает значительного уменьшения размеров узловых образований, но эффективно предотвращает рост имеющихся узлов и появление новых. Следует заметить, что назначение супрессивных доз тиреоидных гормонов на такой длительный срок может оказывать негативное

влияние на костную минеральную плотность и, очевидно, не может иметь широкого применения.

По-видимому, при лечении узлового эутиреоидного зоба во избежание побочных эффектов не следует назначать L-тироксин более чем на 6–12 мес, прерывая лечение при достижении положительного эффекта (отсутствие роста или уменьшение размеров узла) и возобновляя терапию лишь при повторном увеличении размеров узловых образований [4, 13].

Безусловно, терапия L-тироксином не приводит к "рассасыванию" узлов, а значительное сокращение объема (более чем на 50%) наблюдается лишь в небольшой части узловых образований (по данным разных авторов, от 15 до 39% узлов), но такая терапия оправдывает себя, так как способна достаточно эффективно предотвращать появление новых узлов и препятствует дальнейшему увеличению объема щитовидной железы, оказывая тем самым благоприятное влияние на прогноз заболевания.

Результаты изучения морфологических особенностей ткани щитовидной железы, резецированной при операции по поводу узлового зоба, позволяют нам рассматривать применение тироксина при лечении узлового зоба с несколько иной точки зрения. При микроскопическом исследовании в окружающей узлы тиреоидной ткани в 20% случаев выявляются очаговые зобные изменения, в 35% — очаговые зобные изменения с тенденцией к узлообразованию. Таким образом, более чем у 50% больных наблюдались разной степени выраженности очаговые зобные изменения в тиреоидной ткани вне узлов, большей частью с тенденцией к узлообразованию. Эти изменения могут быть источником роста новых узловых образований. Если терапия L-тироксином, воздействуя на эти зобные изменения, имеющиеся у большей части пациентов, препятствует возникновению новых узлов, то в условиях йодного дефицита она представляется вполне целесообразной [1].

В литературе активно обсуждается вопрос о неблагоприятном влиянии терапии тироксином на интратиреоидную концентрацию йода. Известно, что за счет подавления уровня ТТГ происходит снижение захвата йода тироцитами. Снижение интратиреоидной концентрации йода на фоне отмены тироксина приводит к быстрому увеличению размеров узловых образований и объема щитовидной железы.

При разработке подходов к лечению диффузного и узлового эндемического зоба были изучены эффективность различных методов терапии и их влияние на концентрацию йода в щитовидной железе.

Ряд исследований, в которых сравнивали результаты лечения диффузного эндемического зоба йодом, тироксином и их комбинацией, показал, что назначение йодида также эффективно позволяет добиться сокращения объема щитовидной железы, как и монотерапия тироксином, а комбинация этих препаратов не дает существенного преимущества [34]. По данным G. Hintze и соавт. [21, 22], через 4 мес после прекращения лечения в группе пациентов, получавших только тироксин, наблюдался синдром "отмены": объем щитовидной железы

практически вернулся к исходному уровню. В группе пациентов, получавших комбинированную терапию, увеличение размеров щитовидной железы не было столь существенным, а в группе пациентов, получавших йодид, объем щитовидной железы, достигнутый в результате лечения, остался неизменным.

Таким образом, основными недостатками при лечении узлового зоба тироксином являются "синдром отмены" — снижение количества интратиреоидного йода на фоне лечения тироксином приводит к быстрому увеличению размеров узла после отмены терапии; необходимость подбора индивидуальной дозы препарата под контролем ТТГ с учетом побочных эффектов.

Вместе с тем медикаментозную терапию узлового эутиреоидного зоба все же предпочтительнее начинать с назначения L-тироксина, так как в генезе зоба, помимо йодной недостаточности, могут принимать участие и другие зобогенные факторы, или может иметь место врожденный дефект синтеза тиреоидных гормонов. Использование комбинированных препаратов, содержащих, помимо тиреоидных гормонов, определенное количество йода, вполне оправдано, однако при сравнении с монотерапией тироксином имеет ряд недостатков.

1. Сложность подбора индивидуальной дозы, позволяющей добиться необходимого уровня подавления ТТГ (при использовании комбинированных препаратов изменяется не только дозировка тироксина, но и доза йодида).

2. На фоне применения комбинированных препаратов в отличие от монотерапии тироксином не происходит снижения интратиреоидной концентрации йода. Однако в условиях йодного дефицита не произойдет также и повышения концентрации йода в щитовидной железе, поскольку уровень ТТГ, являющегося основным фактором, стимулирующим захват йода тироцитами, подавлен в результате назначения тироксина.

3. Назначение при узловом зобе монотерапии тироксином более безопасно при сочетании узлового зоба с хроническим аутоиммунным тиреоидитом, который при отсутствии гипотиреоза не всегда вовремя диагностируется.

Йодид калия в алгоритме терапии узлового эутиреоидного зоба

Хорошо известно, что высокая распространенность узлового эутиреоидного зоба среди населения России связана с йодным дефицитом. Назначение профилактических доз йода после отмены терапии L-тироксином может предотвратить "синдром отмены", связанный со снижением концентрации йода в щитовидной железе. Специальные исследования, оценивающие применение препаратов йода в комплексной терапии узлового зоба, проводились в основном в странах, имеющих аналогичную России проблему природного йодного дефицита.

Напомним, что суточная потребность взрослого человека в йоде составляет 150—200 мкг. Среднее потребление йода в йоддефицитных регионах России составляет около 40—80 мкг, а ежедневный де-

фицит поступления йода в йоддефицитных регионах — 100—200 мкг [6, 7].

Потеря йода тканью щитовидной железы на фоне супрессивной терапии является существенным недостатком лечения L-тироксином при узловом зобе, а применение комбинированных препаратов не всегда удобно и безопасно, поэтому назначение йодида калия в профилактической дозе (150—200 мкг) после отмены терапии L-тироксином представляется оптимальным решением данной проблемы. Кроме того, йодид калия успешно применяется для профилактики рецидива роста узлового зоба после оперативного лечения. Так, G. La Rosa и соавт. [26] провели исследование, в которое вошли 80 пациентов в возрасте от 38 до 63 лет с коллоидными, в разной степени пролиферирующими солитарными узлами в щитовидной железе. Больные были разделены на 3 группы. В 1-й группе проводили только динамическое наблюдение, пациенты 2-й группы получали супрессивную терапию L-тироксином в течение 1 года, после чего препарат был отменен, а пациенты 3-й группы после отмены L-тироксина получали йодид калия в дозе 200 мкг/сут. Всех больных исследовали исходно, через 6 мес лечения или наблюдения, через 1 год лечения или наблюдения и через 1 год после отмены тироксина и приема йодида калия во 2-й и 3-й группах. Средний размер узла уменьшился на 40% от исходного у 23 больных, получавших тироксин ($p < 0,001$), и на 23% от исходного у 25 пациентов, получавших йодид калия ($p = 0,053$). Размер узлов увеличился у 22 пациентов 1-й группы ($p = 0,085$). Клинически заметное уменьшение размера узла отмечалось у 9 из 23 пациентов 2-й группы, у 5 из 25 пациентов, получавших йодид калия и ни у одного из 22 пациентов 1-й группы ($p = 0,004$). Примечательно, что наиболее часто уменьшались узлы диаметром до 1,5 см. Увеличения узлов во 2-й и 3-й группах за время наблюдения не выявлено, однако у 3 из 22 больных 1-й группы такое увеличение произошло. Синдром отмены тироксина во 2-й группе привел к увеличению среднего объема узла ($p = 0,004$) через 1 год. Ни одного случая йодиндуцированного тиреотоксикоза не было. Результаты данного исследования позволили авторам сделать заключение о том, что йодид калия может эффективно применяться после отмены лечения тироксином больных с узловым зобом, а также использоваться как препарат для монотерапии данного заболевания. Монотерапия йодидом калия используется в том случае, если по каким-либо причинам больному противопоказан прием тироксина.

Кроме того, как свидетельствуют данные итальянских ученых, использование тироксина в дозе, не вызывающей лабораторных и клинических признаков гипертиреоза, но позволяющей подавить ТТГ до нижней границы нормального уровня, оказалось почти столь же эффективным, как и применение супрессивной терапии. При анализе результатов авторы работы высказывают предположение о том, что йодид подавляет процессы пролиферации тироцитов, воздействуя на механизмы, как связанные с ингибированием эффекта ТТГ, так и не зависящие от ТТГ.

Среди практических врачей существует мнение о том, что препараты йода противопоказаны пациентам, имеющим узловые образования в щитовидной железе, так как могут индуцировать автономную гиперфункцию щитовидной железы. Данное мнение в ряде случаев справедливо, но только для относительно больших доз препаратов йода, а именно 400—600 мкг йода в сутки. Профилактические же дозы препаратов йода, составляющие 150—200 мкг/сут, в большинстве случаев не противопоказаны больным с узловым эутиреоидным зобом, естественно, при условии, что больной качественно обследован.

Щитовидная железа достаточно устойчива к воздействию избыточного поступления йода. Большие количества йода содержатся в некоторых препаратах, широко используемых в медицине: например, 1 таблетка амиодарона содержит 75 мг йода, рентгеноконтрастный препарат "Ультравист" содержит 370 мг йода в 1 мл. Даже такие высокие дозы йода, в сотни раз превышающие суточную потребность, в подавляющем большинстве случаев не дают побочных эффектов, хотя при длительном приеме, согласно некоторым данным литературы, увеличивают риск развития аутоиммунной патологии щитовидной железы [23].

Опыт проведения йодной профилактики в ряде стран показал, что восполнение дефицита йода может приводить к увеличению распространенности тиреотоксикоза, которая носит транзиторный характер и возвращается к исходному уровню, несмотря на продолжение профилактических мероприятий. Это явление, известное как йодиндуцированный тиреотоксикоз, может развиваться прежде всего у пожилых людей с многоузловым зобом и причиной его служит индукция автономной гиперсекреции тиреоидных гормонов [15, 19]. Экспертами ВОЗ и ЮНИСЕФ были сформулированы рекомендации, в которых, в частности, отмечается, что йодиндуцированный тиреотоксикоз наблюдается у лиц с ранее имевшимся автономным узловым зобом и что не существует такого уровня содержания йода в соли, который бы обеспечил абсолютную защиту от распространения йодиндуцированного тиреотоксикоза среди населения, ранее испытывавшего нехватку этого элемента [7].

Данные, полученные с помощью радиоизотопных методов, свидетельствуют о функциональной и морфологической гетерогенности зобной ткани, где одновременно существуют как "холодные", так и автономно функционирующие фолликулы. Такая гетерогенность фолликулов имеет место при диффузном и узловом эндемическом зобе и не приводит к нарушению функции щитовидной железы. Однако в процессе длительного существования многоузлового зоба фолликулы могут трансформироваться в автономные узлы [30, 35]. Резкое увеличение поступления йода влечет за собой возрастание синтеза и секреции тиреоидных гормонов в уже существующих участках автономии, т. е. ведет к манифестации скрытого ранее токсического зоба. С возрастом частота автономных образований в щитовидной железе нарастает и гипертиреоз может развиваться независимо от уровня потребления йода.

Роль йодного дефицита в патогенезе автономно функционирующих узловых образований щитовидной железы подтверждается данными эпидемиологических исследований. В США, где средний уровень потребления йода составляет 500—600 мкг/сут, частота автономных образований в щитовидной железе существенно ниже, чем в Европе, где поступление йода с пищей колеблется в пределах 100—200 мкг [15].

Результаты работы А. Belfiore и соавт., в которой сравнивали популяционные группы из районов Сицилии с достаточным йодным обеспечением и йодной недостаточностью, показали, что частота автономных узлов значительно выше в районе йодного дефицита. Кроме того, процент больных, у которых наличие автономных узлов сопровождалось клиническими и лабораторными признаками гипертиреоза, был значительно выше среди жителей йоддефицитного региона [9].

Исходя из этого, выбор правильной тактики ведения пациента с узловым зобом должен базироваться на адекватном индивидуальном обследовании. При подозрении на функциональную автономию одного из узловых образований диагностический комплекс должен обязательно включать в себя определение уровня тиреоидных гормонов и скитиграфию щитовидной железы [3, 5]. Многие пациенты старшей возрастной группы, у которых высок риск развития йодиндуцированного тиреотоксикоза, имеют сопутствующую коронарную патологию, не позволяющую использовать препараты тиреоидных гормонов в супрафизиологических дозах. Естественно, что пациентам с многоузловым зобом, у которых исходный уровень ТТГ в крови ниже 1 мЕд/л, терапия L-тироксинем не показана, а наличие узлового токсического зоба требует более радикального метода лечения (оперативное лечение или применение радиоактивного йода).

Таким образом, суммируя вышеизложенное, можно сформулировать несколько положений.

1. Применение L-тироксина в лечении узлового эутиреоидного зоба является обоснованным и дает положительный клинический эффект. Длительность лечения L-тироксинем должна составлять 12 мес.

2. После отмены L-тироксина и при отсутствии противопоказаний больной с узловым эутиреоидным зобом может быть переведен на лечение йодидом калия в профилактической дозировке.

3. При наличии исходных противопоказаний к использованию L-тироксина больным с солитарным узловым эутиреоидным зобом можно назначать терапию йодидом калия в профилактической дозировке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронштейн М. Э., Макаров А. Д., Артемова А. М. др. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — Т. 40, № 2. — С. 36—39.
2. Бронштейн М. Э. // Там же. — 1997. — № 6. — С. 30—38.
3. Внотченко С. А., Океанова Г. А., Бронштейн М. И. и др. // Там же. — 1993. — № 6. — С. 30—33.
4. Герасимов Г. А. // Там же. — 1992. — № 6. — С. 26—27.
5. Герасимов Г. А., Трошина Е. А. // Там же. — 1998. — № 5. — С. 35—41.
6. Дедов И. И., Герасимов Г. А., Свириденко Н. Ю. и др. // Там же. — № 1. — С. 24—27.
7. Дедов И. И., Герасимов Г. А., Свириденко Н. Ю. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации (эпидемио-

- логия, диагностика, профилактика): Метод. пособие. — М., 1999.
8. Дедов И. И., Трошина Е. А., Александрова Г. Ф. Диагностика, лечение и профилактика узловых форм заболеваний щитовидной железы: Руководство для врачей. — М., 1999.
 9. Belfiore A., Runello S., Tomaselli L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 331–334.
 10. Cavalieri R. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 177–181.
 11. Celani M. // Exp. Clin. Endocrinol. — 1983. — Vol. 56. — P. 283–287.
 12. Celani M., Mariani M., Mariani G. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1990. — Vol. 123. — P. 603–608.
 13. Cooper D. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 331–334.
 14. Corvilain B., Laurent E., Lecomte M. // Ibid. — 1994. — Vol. 79. — P. 152–159.
 15. Corvilain B., Van Sande J., Dumont J. et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 107–113.
 16. Derwahl M. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 104. — P. 32–35.
 17. Dugrillon A., Gartner R. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P. 735–743.
 18. Dugrillon A. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 104. — P. 41–45.
 19. Dunn J., Semigran M., Delange F. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 101–106.
 20. Gharib H., James E., Charboneau J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317. — P. 70–75.
 21. Hintze G., Emrich D., Kobberling J. // Horm. Metab. Res. — 1985. — Vol. 17. — P. 362–365.
 22. Hintze G., Emrich D., Kobberling J. // Eur. J. Clin. Invest. — 1989. — Vol. 19. — P. 527–534.
 23. Kahaly G., Dienes H., Beyer J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 4049–4953.
 24. Kimura E., Kopp P., Zbaeren J. et al. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9. — P. 119–125.
 25. Koutras D. // Thyroidol. Clin. Exp. — 1993. — Vol. 5. — P. 49–55.
 26. La Rosa G., Lupo L., Giuffrida D. et al. // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P. 1–8.
 27. La Rosa L., Ippolito A., Lupo L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 4385–4387.
 28. Lima N., Knobel M., Cavaliere H. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 691–697.
 29. Mainini E., Martinelli I., Morandi G. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1995. — Vol. 18. — P. 796–799.
 30. Miloni E., Studer H. // J. Mol. Med. — 1980. — Vol. 4. — P. 7–20.
 31. Papini E., Bacci V., Panunzi C. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 38. — P. 507–513.
 32. Papini E., Petrucci L., Guglielmi R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 780–783.
 33. Reverter J., Lucas A., Salinas I. et al. // Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 36. — P. 25–28.
 34. Saller B., Hoermann R., Ritter M. et al. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1991. — Vol. 125. — P. 662–667.
 35. Schurch M., Peter H., Gerber H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71. — P. 1224–1229.
 36. Shingu K., Fujimori M., Ito K. et al. // Endocr. J. — 1998. — Vol. 45, N 1. — P. 35–43.
 37. Studer H., Peter H., Gerber H. // Endocr. Rev. — 1989. — Vol. 10. — P. 125–135.
 38. Studer H., Derwahl M. // Ibid. — 1995. — Vol. 16. — P. 411–426.
 39. Thompson S., Franklyn J., Watkinson J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1336–1341.
 40. Tseleni-Balafouta S., Katsouyanni K., Kitsopaniades J. et al. // Thyroidology. — 1991. — Vol. 3. — P. 75–78.
 41. Van der Laan B. F., Freeman J. L., Asa S. L. // Thyroid. — 1995. — Vol. 5. — P. 67–73.
 42. Vigneri R., Pelizzio V., Squatrito S. et al. Elimination of Iodine Deficiency Disorders in Central and Eastern Europe, CIS and Baltic States. — Geneva, 1997.
 43. Yusa R., Eggo M., Meikoth J. et al. // Thyroid. — 1992. — Vol. 2. — P. 141–145.
 44. Zelmanovitz F., Genro S., Gross J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 3881–3885.

Поступила 29.02.2000

© Е. И. КОНДРАТЬЕВА, Т. В. КОСЯНКОВА, 2002

УДК 616.379-008.64-06-092:546.172.6-31

Е. И. Кондратьева, Т. В. Косянкova

ГЕНЫ СИНТАЗ ОКСИДА АЗОТА (NOS) В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Сибирский государственный медицинский университет, НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН. Томск

Молекулярная генетика открыла принципиально новые перспективы в познании природы сахарного диабета (СД) [9]. Изучение генетических факторов риска при мультифакториальных заболеваниях, к которым относится и СД, имеет особенности, обусловленные концепцией молекулярной генетики об ассоциации полиморфных генетических маркеров с предрасположенностью или устойчивостью к развитию патологии. Изучение этих маркеров позволяет определить риск развития патологии, сформировать группы повышенного риска, организовать их мониторинг и в случае необходимости назначать превентивную терапию [9].

Последнее десятилетие в биологии ознаменовано важным событием: установлено, что простейшее химическое соединение — оксид азота (NO) — непрерывно продуцируется ферментативным путем в организме животных и человека, выполняя функции одного из универсальных регуляторов метаболизма. Лавинообразный рост публикаций (более 60 тыс.) по биологии NO, начавшийся с конца

80-х годов, позволил редакции журнала "Science" в 1992 г. провозгласить NO молекулой года [18], а решением Шведской академии наук за открытие функциональной активности NO в сердечно-сосудистой системе была присуждена Нобелевская премия по медицине за 1998 г. американским ученым Роберту Форчготу, Фериду Мьюрэду и Луису Игнарро ("Оксид азота как сигнальная молекула сердечно-сосудистой системы" [4]). Это открытие уже привело к важным последствиям в медицине, не менее существенное значение оно имеет и для биологии в целом, сформировав особую область биологии — биологию NO [5]. Спектр направлений в этой области огромен и охватывает практически все разделы биологии и медицины. Поскольку NO имеет отношение почти ко всем метаболическим и физиологическим процессам, есть все основания полагать, что исследовательские работы в этой области помогут решать не только фундаментальные биологические задачи, но и прикладные, особенно медицинские.

Общие сведения об NO

Газообразный химический мессенджер NO, по современным представлениям, играет роль универсального регулятора множества физиологических процессов в организме. NO — свободный радикал, период полужизни которого составляет всего несколько секунд [4, 16]. Высокий диффузный коэффициент NO, который в 1,4 раза выше, чем у кислорода, определяет его способность распространяться в ткани на значительные расстояния [16]. Анализ данных литературы показал, что продукты реакций, связанных с нейтральной молекулой O_2 и ее активными формами — супероксидом, пероксидом, а также ферментами активации молекулярного кислорода (Fe^{2+} - и Cu^{2+} -содержащими белками), супероксиддисмутазой и каталазой, могут быть замкнуты в цикл. Учитывая принципы симметрии и важную роль супероксидного анион-радикала в процессах, регулирующих содержание NO, этот процесс был назван циклом супероксидного анион-радикала, или циклом супероксида [18].

NO — мощный перехватчик супероксид-аниона: $O_2^- + NO = ONOO^-$. Известно, что пероксинитрит ($ONOO^-$) обладает высокой токсичностью: он способен окислять NH_2^- и SH^- -группы белков, что приводит к $ONOO^-$ -инаktivации α_1 -ингибитора протеаз, тканевого ингибитора металлопротеаз ($Mn-COD$ и $Fe-COD$) [6, 10]. В то же время в его присутствии образуются тиольные радикалы глутатиона (GS), в результате чего последний превращается в прооксидант и инициирует процессы перекисного окисления липидов в мембранах и ЛП сыроворотки крови, что усиливает их захват макрофагами и лежит в основе поражения сосудов при атеросклерозе и диабете [15].

Таким образом, обладая высокой реакционной способностью, NO может как активировать цепные свободнорадикальные реакции, так и ингибировать их за счет увеличения или подавления активности антиоксидантных ферментов или экспрессии кодирующих их генов [13]. Ингибирование каталазы является важным дополнительным механизмом действия NO: в эксперименте было показано, что тоническое выделение NO, обусловленное образованием $ONOO^-$, участвует в ингибировании каталазы, и сосудистые эффекты зависят от катализируемого каталазой метаболизма перекиси водорода [13].

Образование NO обнаружено в эндотелии сосудов, гранулоцитах, макрофагах, тромбоцитах, гепатоцитах, гладкомышечных, мезангиальных клетках и нейронах. NO регулирует тонус кровеносных сосудов как антагонист адренергической нервной системы, тормозит агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов. Он вызывает расслабление гладких мышц не только в стенке сосудов, но и в стенке желудочно-кишечного тракта. NO функционирует в центральной и вегетативной нервной системах: показано его участие в регуляции пресинаптического высвобождения нейротрансмиттеров, синаптической пластичности нервной ткани, памяти [3, 4, 10, 17, 52, 55]. По эфферентным нервам он регулирует деятельность дыхательной системы,

желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы [2, 33, 65, 71].

Наряду с регуляторными функциями NO обнаруживает цитостатическую/цитотоксическую активность, выступая в качестве одного из основных эффекторов системы клеточного иммунитета: гиперпродукция NO активированными макрофагами и нейтрофилами коррелирует с их цитотоксическим эффектом при аутоиммунных процессах [5, 10, 18, 20].

Особый интерес представляет способность NO и его производных экспрессировать ряд важнейших белков и ферментов на уровне как транскрипции, так и трансляции (стресс-белков, ферритина, белков антиоксидантной защиты и др.), активировать или подавлять активность многих белков и ферментов (гуанилатциклазы, рибонуклеотидредуктазы, компонентов дыхательной цепи и гликолиза, фактора транскрипции NFkB, белков типа цитохрома P-450 и др.) [5, 8, 13, 22].

Характеристика синтаз NO

Синтез NO осуществляется семейством цитохром P-450-подобных гемопротеинов — NO-синтаз (NOS). Различают 3 формы NOS: нейрональную (nNOS), индуцибельную (iNOS) и эндотелиальную (eNOS), кодируют которые соответствующие гены: NOS1, NOS2 и NOS3 [70]. Данные гены идентифицированы, установлены их экспрессия в разные клетки и ткани, а также их взаимосвязь с различной патологией человека (см. таблицу).

Ген nNOS — NOS1 — локализован на хромосоме 12 человека и состоит из 29 экзонов и 28 интронов размером более 200 кв. NOS1 постоянно экспрессируется во многих тканях, включая нейроны периферической и центральной нервной системы, скелетные мышцы и клетки эпителия легких. Продуктируемый геном NOS1 NO известен как нейротрансмиттер неадренергических и нехолинергических нервных синапсов, а также как бронходилататор физиологических процессов дыхания [17, 29].

В гепатоцитах, макрофагах, нейтрофилах, мезангиальных и гладкомышечных клетках синтез NO определяет iNOS, при стимуляции которой продукция NO может возрасти в десятки раз, при этом NO приобретает цитотоксические свойства. Ген NOS2 был впервые клонирован и картирован Хартрайном в 1994 г. [30] на хромосоме 17q11.2 человека из гепатоцитов. Последующие исследования этого участка хромосомы 17 позволили выделить клоны, содержащие 3 независимых гена. Один клон кодировал ранее идентифицированный ген, обозначенный теперь как NOS2A, и экспрессировался он преимущественно в гепатоцитах. Два других гена были названы NOS2B и NOS2C с преимущественной экспрессией в макрофагах.

Экспрессия генов iNOS, как и синтез самой iNOS, обеспечивается сложной многоуровневой молекулярной регуляцией. iNOS индуцируется комбинацией факторов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухолей (TNF), интерферона γ и липополисахаридов [10, 45].

К тому же в результате экспрессии iNOS воспалительные стимулы вызывают в кровеносных сосу-

Гены изоформ NOS: структура, связь с патологией

Признак	Ген		
	NOS1	NOS2	NOS3
Формальные данные			
Хромосомная локализация	12q24.2	17q11.2-q12	7q35-q36
Тканеспецифичная экспрессия	Нейроны	Гепатоциты, макрофаги	Клетки эндотелия
Размер гена	> 200 kb	≈ 37 kb	≈ 21 kb
Число экзонов	29	26	26
Размер мРНК	8,5—9,5 kb	4,2—4,5 kb	4,3—4,8 kb
Известные полиморфизмы	Экзон 29 — (GT) _n Экзон 29 — SNP Экзон 22 — SNP Экзон 18 — SNP	Промотор — (CCTTT) _n Промотор — G954C	Промотор — A924G, Промотор — C788T, Промотор — C691T, Промотор — T786C, Интрон 4 — VNTR, Экзон 6 — C774T, Экзон 7 — G894T, Экзон 7 — Glu298Asp, Экзон 16 — C1998G.
Патология	Эссенциальная гипертензия (-), Япония; бронхиальная астма (+), Ирландия; европеоиды (США)	Малярия (-), Африка; диабетическая ретинопатия (+), Северная Ирландия	Эссенциальная гипертензия (+), Япония; коронарный атеросклероз (+), Япония; артериальная гипертензия (-), Франция; ишемический инсульт (-), Англия; болезнь Альцгеймера (+), Испания; ИБС, связанная с курением (+), Англия, Австралия; неинсулинзависимый диабет (+), Япония; мигрень (-), Англия; преэклампсия (+), Англия; эмфизема легких (-), Италия; инфаркт миокарда (+), Япония

дах стойкую продукцию больших количеств NO. Это происходит при септическом шоке и при местных реакциях, вызванных разрушением эндотелия и атеросклерозом. Таким образом, iNOS в сосудах может защищать ткани благодаря вазодилаторному, антитромботическому и ингибирующему адгезию лейкоцитов действию NO [20].

NO активно влияет на процесс генетически запрограммированной гибели клеток — апоптоз, что крайне важно для понимания патогенетических механизмов дебюта СД типа 1 (СД1) и его сосудистых осложнений [5, 20]. Единственный способ снять это отрицательное действие на организм — ослабить с помощью специфических ингибиторов iNOS генерацию этим ферментом NO [5]. Имеются данные о положительных результатах такого подхода. Разрабатываются фармакологические средства, которые способны подавлять или усиливать активность NOS и тем самым модулировать генерацию эндогенного NO [5, 14, 39, 43, 57]. Перспективным подходом является регуляция синтеза NOS на генетическом уровне. Например, показано угнетающее действие глюкокортикоидов на активность гена, ответственного за синтез iNOS у животных. Другая группа лекарственных средств, разрабатываемых в настоящее время, — это соединения, способные продуцировать NO [5].

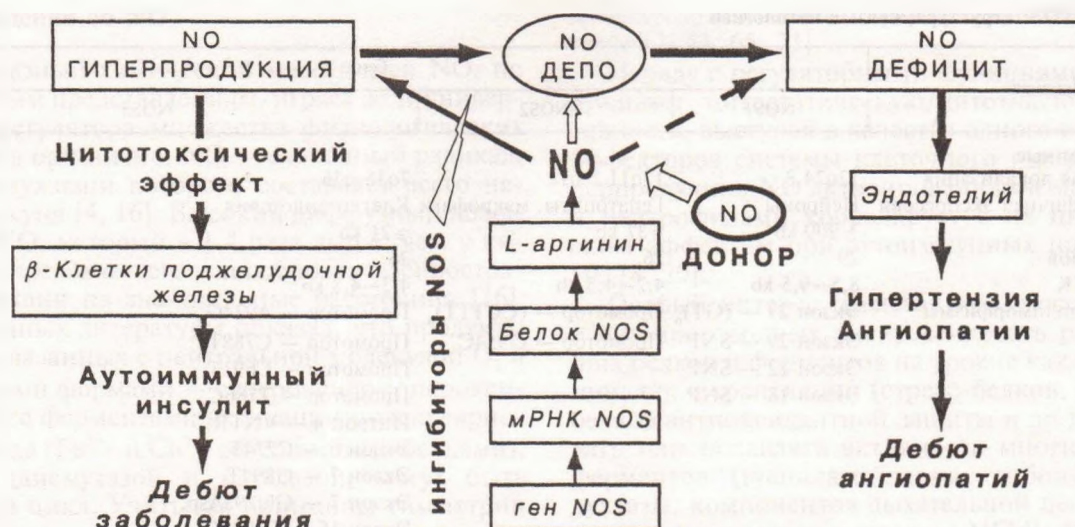
В то же время [[2] Б. С. Тэйлор обнаружил защитное влияние NO как *in vivo*, так и *in vitro*, которое проявляется в его способности предотвращать апоптоз и ослаблять токсикоз печени. Экспрессия iNOS в печени рассматривается как адаптивный ответ ткани, обеспечивающий снижение степени ее повреждения. NO способен инициировать перекисное окисление липидов, окислять сульфгидрильные группы и реагировать с активными формами кислорода с образованием токсичных продуктов, что сказывается на течении СД.

В клетках эндотелия сосудов находится зависящая от Ca^{2+} и кальмодулина неиндуцируемая NOS, ген которой (NOS3) расположен на хромосоме 7. Вырабатываемый ею NO является самым мощным из известных эндогенных вазодилаторов [4, 40, 69]. Сосуды малого диаметра и артерии синтезируют больше NO, чем крупные сосуды и вены. За счет этого NO регулирует периферическое сопротивление, АД и распределение кровотока в сосудистой сети [14]. По мнению нобелевского лауреата Дж. Вейна "эндотелий — это маэстро кровообращения, а NO — дирижерская палочка в руках маэстро" [18].

В опытах продемонстрировано, что депонирование NO в гладкой мышце в отсутствие эндотелия также может служить компенсаторной реакцией, обеспечивающей вазодилаторный тонус сосудов при повреждении эндотелия, вызванном, например, атеросклерозом, процедурой катетеризации сердца или трансплантацией сосуда [19].

У животных с недостатком NOS3 наблюдается сужение сосудов, что приводит к ряду расстройств сердечно-сосудистой системы. Недостаток NOS3 может быть обусловлен как наследственными факторами, так и повреждением эндотелия сосудов при склеротических изменениях. Купирование таких патологических реакций достигается введением лекарств, продуцирующих NO, или активацией синтеза NOS3 в эндотелиальных клетках сосудов. В этом плане являются перспективными исследования по пересадке животным с врожденной гипертензией гена NOS3, что ведет к нормализации АД у животных [5].

Поэтому изучение полиморфных вариантов гена NOS3 представляет интерес для познания генетических основ сердечно-сосудистой патологии. Так, установлена его взаимосвязь с ЭГ [53], инфарктом миокарда [47, 62], коронарным атеросклерозом [67], синдромом преэклампсии во время бе-



Патогенетическая роль NO при СД1.

ременности у женщин [24] и гипертрофией левого желудочка [21].

Таким образом, противоречивая природа NO как химического вещества и отбор его в качестве метаболита для выполнения многих, подчас прямо противоположных функций постоянно ставят перед исследователями задачи, методы решения которых неизвестны, а результаты не только не предсказуемы, но, даже будучи логически безупречными, часто необычайно трудны психологически для восприятия и первоначально выглядят заведомо артефактом [16]. По мнению А. Ф. Ванина, "ни одно из достижений фундаментальной биологии не нашло столь быстрого приложения к практической медицине, как результаты исследований биологической роли NO" [5].

Ассоциация NOS и СД

Патогенетическая роль эндогенного NO при СД1 изучается с двух точек зрения: как фактора, участвующего в индукции самого заболевания, и как фактора, аномальная экспрессия которого играет заметную роль в формировании ангиопатий [12, 35]. В первом случае молекула NO выступает в роли важного эффектора в аутоиммунной деструкции β-клеток поджелудочной железы, что приводит к их резкому количественному уменьшению и развитию клинической картины СД1 (см. рисунок). Эксперименты с различными клеточными культурами показали, что повреждающему действию NO наиболее подвержены клетки островков Лангерганса, деструкция которых является ключевым звеном развития СД1. Источником образования NO являются макрофаги и собственно β-клетки [48, 54], при этом усиление цитотоксического эффекта наблюдается при индукции синтеза NO и экспрессии iNOS данными клетками под действием цитокинов (особенно лимфоцитарного ИЛ-1) через активацию G-белков [31, 32, 54, 63].

Общим же корнем всех диабетических микроангиопатий является изменение работы клеток эндо-

телия сосудов — эндотелиальная дисфункция [1, 7, 11]. Данные о роли NO в патогенезе диабетических ангиопатий достаточно противоречивы. В ряде исследований обнаружено снижение продукции NO тромбоцитами при СД: предполагают, что дефицит NO имеет значение в развитии гиперагрегации тромбоцитов [26, 49, 56, 60, 61]. В других исследованиях выявлено повышение активности тромбоцитарной NOS у больных СД1 с нефропатией [23]. V. Bremer и соавт. [25] обнаружили, что диабетическая сыворотка содержит фактор, вызывающий повышение выработки NO нормальными нейтрофилами. Вместе с тем содержание метаболитов NO в плазме крови при СД может иметь как повышенные значения, так и быть снижено [27, 36]. Кислородные радикалы, такие как анион супероксида O_2^- , способны инактивировать NO и тем самым снижать эндотелийзависимую релаксацию [41, 51].

Экспериментальные данные свидетельствуют о зависимости NO от активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС), определяя релаксацию сосудов и регуляцию функции эндотелия [37]. Высвобождение NO происходит под действием брадикинина, опосредованного действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [44]. АПФ блокирует этот механизм и снижает содержание NO и простагландинов. Кроме того, установлена зависимость ангиотензина II, эндотелина и вазопрессина от NO с патологией сосудов при диабете [50].

Работы последних лет продемонстрировали увеличение продолжительности жизни больных диабетом при коррекции нарушенной функции РАС [37, 58]. В связи с этим совместное изучение генов РАС и eNOS, детерминирующих в определенной степени эндотелиальную функцию сосудов, является актуальным.

Одним из ранних сосудистых осложнений СД является диабетическая ретинопатия, конечным результатом которой может быть потеря зрения. В эксперименте на животных показано, что сетчатки животных с экспериментальным диабетом содер-

жали увеличенное количество NO по сравнению с таковым в сетчатках крыс без диабета [34, 42].

Показана роль nNOS в патогенезе диабетической нейропатии в эксперименте (в спинном нервном ганглии крыс с диабетом) [59]. Показатели системы nNOS—сGMP были снижены при диабете и корригировались инсулином. Авторами сделан вывод о том, что данные нарушения могут играть важную роль в патогенезе диабетической сенсорной нейропатии. В целом в клетках нервной системы обнаружено 3 вида NOS, обсуждается их вклад в различную патологию данной системы.

Среди генетических маркеров был изучен динуклеотидный полиморфизм в гене NOS2 и NOS3 у 93 больных ретинопатией с СД типов 1 и 2, жителей Северной Ирландии [68]. Было показано, что 14 повторов маркера NOS2 имели достоверную ассоциацию с отсутствием ретинопатии у больных СД, а полиморфизм гена NOS3, по всей видимости, не имеет решающего значения для определения восприимчивости или устойчивости к диабетической ретинопатии.

Наиболее тяжелое осложнение СД — это диабетическая нефропатия, являющаяся причиной ранней инвалидизации больных и основной причиной смерти при данном заболевании [9]. В экспериментальных и клинических научных работах в последние годы активно изучается роль NOS и вырабатываемого ими NO в развитии почечной патологии [39, 53, 64, 66]. В нормальных почках выявлено преобладание eNOS; iNOS выделена в минимальных количествах, а nNOS не обнаружена [38]. Необходимо отметить, что NO участвует в регуляции почками водно-солевого обмена [18].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что избыточное образование NO может играть патогенетическую роль и при ряде аутоиммунных болезней (например, системный липоидный эритематоз, хронический гломерулонефрит и др.), характеризующихся поражением почек: индукция iNOS и, таким образом, азотное окисное производство играют роль в возникновении апоптоза при липоидном гломерулонефрите, а подавление iNOS может предотвращать повреждение гломерул в ранней стадии нефрита [25, 39, 43, 46]. Терапия производными α -аргинина, такими как L-NAME (N^G -нитро- α -аргинин), вызывает супрессию iNOS макрофагами и увеличивает синтез eNOS [72].

В клиническом исследовании [64] подтверждено, что у детей с первичным нефротическим синдромом был увеличен синтез NO. Авторы делают вывод о том, что данные о синтезе NO могут быть диагностическим критерием между минимальными изменениями у больных с нефротическим синдромом и гломерулонефритом. Исследователи приходят к выводу, что каждый вид NOS может играть свою роль в патогенетических механизмах поражения гломерул, а в целом V. Cattell [28] считает, что при аутоиммунном поражении почек NO может быть как потенциально ядовит, так и играть защитную роль. Это может зависеть от генетического контроля, производства других радикалов и деятельности аргиназ.

Таким образом, при СД в условиях выраженных гормонально-метаболических изменений, сопро-

вождающихся активацией перекисных процессов и нарушением цикла NO, одним из наиболее точных и ранних маркеров могут являться гены NOS. Анализ генотипов при СД позволит выявить "генетические ансамбли", которые помогут идентифицировать группы "высокого риска" по развитию данного заболевания и его осложнений. Задача установления причинно-следственных связей между генами и различными патологическими фенотипами при СД, представляется весьма актуальной. Такой подход имеет практическое значение для профилактической медицины и фармакогенетики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. // Пробл. эндокринол. — 1997. — № 6. — С. 3—9.
2. Башкатова В. Г., Вицкова Г. Ю., Наркевич В. Б. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1998. — Т. 125, № 1. — С. 26—30.
3. Башкатова В. Г., Раевский К. С. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, № 7. — С. 1020—1028.
4. Ванин А. Ф. // Там же. — С. 867—869.
5. Ванин А. Ф. // Вестн. РАМН. — 2000. — № 4. — С. 3—5.
6. Васильев А. В., Ли Хаа Рен, Орехов А. Н. и др. // Вопр. мед. химии. — 1989. — № 4. — С. 124—127.
7. Вербова Н. И., Лебедева Е. А. // Пробл. эндокринол. — 1997. — № 1. — С. 43—46.
8. Волин М. С., Дэвидсон К. А., Камински П. М. и др. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, № 7. — С. 958—965.
9. Дедов И. И. // Сахарный диабет. — 1998. — № 1. — С. 7—18.
10. Зенков Н. К., Меньшикова Е. Б., Реутов В. П. // Вестн. РАМН. — 2000. — № 4. — С. 30—34.
11. Иванова О. В., Соболева Г. Н., Карпов Ю. А. // Тер. арх. — 1997. — № 6. — С. 75—78.
12. Кондратьев Я. Ю. // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 1. — С. 43—51.
13. Малышев И. Ю., Маленюк Е. Б., Манухина Е. Б. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1998. — Т. 125, № 1. — С. 23—26.
14. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю., Архипенко Ю. В. // Вестн. РАМН. — 2000. — № 4. — С. 16—21.
15. Нагорнев В. А., Кетлинский С. А. // Бюл. экспер. биол. — 1999. — Т. 128, № 10. — С. 364—371.
16. Недоспасов А. А. // Биоорг. химия. — 1999. — Т. 25, № 6. — С. 403—411.
17. Раевский К. С. // Бюл. экспер. биол. — 1997. — Т. 123, № 5. — С. 484—489.
18. Реутов В. П. // Вестн. РАМН. — 2000. — № 4. — С. 35—39.
19. Смирин Б. В., Ванин А. Ф., Малышев И. Ю. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1999. — Т. 127, № 6. — С. 629—632.
20. Стокле Ж.-К., Мюлле Б., Клецев А. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, № 7. — С. 976—983.
21. Степанов В. А., Пузырев К. В., Спиридонова М. Г. и др. // Генетика. — 1998. — Т. 34, № 10. — С. 1—4.
22. Тэйлор Б. С., Аларсон Л. Х., Бишар Т. З. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 905—923.
23. Шестакова М. В., Северина И. С., Дедов И. И. и др. // Вестн. РАМН. — 1995. — № 5. — С. 30—34.
24. Arngrimsson R., Hayward C., Naudal S. // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 61. — P. 354—362.
25. Bremer V., Tojo A., Kimura K. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1997. — Vol. 11. — P. 1712—1721.
26. Brooks-Worrell M., Stakebaum A., Greenbaum C. et al. // J. Immunol. — 1996. — N 12. — P. 5668—5674.
27. Catalano M., Carzaniga G., Perilini E. et al. // Vasc. Med. — 1997. — Vol. 2, N 4. — P. 302—305.
28. Cattell V. // Semin. Nephrol. — 1999. — Vol. 19, N 3. — P. 277—287.
29. Chung E., Curtis D. // Am. J. Hum. Genet. — 1996. — Vol. 58. — P. 363—370.
30. Chartrain N. A., Geller D. A., Koty P. P. et al. // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 269. — P. 6765—6772.
31. Darville M. I., Eizirik D. L. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41, N 9. — P. 1101—1108.
32. Dimatteo M. A., Loweth A. C. et al. // Apoptosis. — 1997. — Vol. 2. — P. 164—177.

33. Dixon J. S., Jen P. Y. // Br. J. Urol. — 1995. — Vol. 76, N 7. — P. 719—725.
34. Do Carmo A., Lopes C., Santos M. et al. // Gen. Pharmacol. — 1998. — Vol. 30, N 3. — P. 319—324.
35. Eizirik D. L., Flodstrom M., Karlens A. E., Welsh N. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39, N 8. — P. 875—890.
36. Ferlito S., Gallina M. // Panminerva Med. — 1998. — Vol. 40, N 4. — P. 304—308.
37. Furruk S., Malik M. D., Carl J. et al. // Am. Heart J. — 1997. — Vol. 134, N 3. — P. 514—527.
38. Furusu A., Miyazaki M., Abe K. et al. // Kidney Int. — 1998. — Vol. 53, N 6. — P. 1760—1768.
39. Gabbai F. B., Boggiano C., Peter T. et al. // J. Immunol. — 1997. — N 12. — P. 6266—6275.
40. Garthwaite J. // Nature. — 1998. — Vol. 395, N 10. — P. 133—134.
41. Giagliano D., Ceriello A., Paolisso // Metabolism. — 1995. — Vol. 44, N 3. — P. 363—368.
42. Hangai M., Miyamoto K., Hiroi K. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1999. — Vol. 40, N 2. — P. 450—458.
43. Hortelano S., Diaz-Guerra M. J., Gonzalez-Garcia A. et al. // J. Immunol. — 1997. — N 3. — P. 1402—1408.
44. Inoue N., Venema R. C., Sayegh H. S. et al. // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1995. — Vol. 15. — P. 1255—1261.
45. Ischiropoulos H., Zhu L., Beckman J. S. // Arch. Biochem. — 1992. — Vol. 298. — P. 446—451.
46. Kelly C. J., Gold D. P. // Semin. Nephrol. — 1999. — N 3. — P. 288—295.
47. Liao Y. L., Saku K., Ou J. et al. // Angiology. — 1999. — Vol. 50, N 8. — P. 671—676.
48. Mandruppousen T., Corbett J. A., McDaiel M. L. et al. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36. — P. 470—471.
49. Mattar A. L., Fujihara C. K., Ribero M. O. et al. // Nephron. — 1996. — Vol. 74, N 1. — P. 136—143.
50. Mayhan W. G. // Brain Res. — 1998. — Vol. 783, N 2. — P. 326—331.
51. McCall T. B., Boighton-Smith N. K., Palmer R. M. // Biochem. J. — 1989. — Vol. 261, N 1. — P. 293—296.
52. Moncada S., Palmer R. M., Higgs E. A. // Pharmacol. Rev. — 1991. — Vol. 43. — P. 109—143.
53. Nakayama T., Soma M., Takahashi Y. et al. // Clin. Genet. — 1997. — Vol. 51, N 1. — P. 26—30.
54. Ohta K., Hirata Y., Imai T., Marumo F. // Biomed. Res. — 1993. — Vol. 4. — P. 117—122.
55. Pieper G. M., Siebeneich W., Moore-Hilton G., Roza A. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40, N 8. — P. 910—915.
56. Rabini R. A., Staffolani R., Fumelli P. et al. // Ibid. — 1998. — Vol. 41, N 1. — P. 101—104.
57. Reddy S., Yip S., Karanam M. et al. // Histochem. J. — 1999. — Vol. 31, N 5. — P. 303—314.
58. Ruiz J., Blanche H., Chen N. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 3662—3665.
59. Sasaki T., Yasuda H., Maeda K., Kikkawa R. // Neuroreport. — 1998. — Vol. 9, N 2. — P. 243—247.
60. Shareef S., Sawada A., Neufeld A. H. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1999. — Vol. 40, N 12. — P. 2884—2891.
61. Shecher P., Boner G., Rabkin R. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1994. — Vol. 4, N 8. — P. 1582—1587.
62. Shimasaki Y., Yasue H., Yoshimura M. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1998. — Vol. 31, N 7. — P. 1506—1510.
63. Stosic-Grujicic S., Dimitrijevic M., Bartlett R. // Clin. Exp. Immunol. — 1999. — Vol. 117, N 1. — P. 44—50.
64. Trachtman H., Gauthier B., Frank R. et al. // J. Pediatr. — 1996. — Vol. 128, N 2. — P. 173—176.
65. Ventura S., Burnstock G. // Cell Tissue Res. — 1996. — Vol. 285, N 3. — P. 427—434.
66. Wang J. S., Tseng H. H., Shih D. F., Jou H. S. // Nephron. — 1997. — Vol. 77, N 4. — P. 404—411.
67. Wang X. L., Sim A. S., Badenhop R. F. et al. // Nature Med. — 1996. — Vol. 2. — P. 41—45.
68. Warpeha K. M., Xu W., Liu L. et al. // FASEB J. — 1999. — Vol. 13, N 13. — P. 1825—1832.
69. Wilcox J. N., Subramanian R. R., Sundell C. L. et al. // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1997. — Vol. 17. — P. 2479—2488.
70. William C. // J. Vasc. Res. — 1994. — Vol. 31. — P. 131—143.
71. Wu F., Park F., Cowley A. W. et al. // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 276, N 6. — P. 874—881.
72. Yang C. W., Yu C. C., Ko Y. C. et al. // Clin. Exp. Immunol. — 1998. — Vol. 113, N 2. — P. 258—264.

Поступила 11.01.01

© О. В. ФОФАНОВА, 2002

УДК 616.432-008.64-053.2-073.756.8-073.8

О. В. Фофанова

РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ИЗУЧЕНИИ СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

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

Согласно современным представлениям и крупным проспективным международным исследованиям, точная этиология дефицита гормона роста у детей остается неясной в значительном большинстве случаев, в связи с чем в современных классификациях идиопатическому дефициту соматотропного гормона (СТГ) отводится ведущая роль [2, 4, 26].

Вместе с тем совершенствование инструментальных методов, используемых в алгоритме диагностики эндокринных заболеваний, позволяет внести существенные коррективы в этиопатогенез соматотропной недостаточности у детей. В этом плане такие современные методы, как компьютерная томография головного мозга [12, 17, 19, 40, 45], а с 1985 г. — магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга [1, 3, 6, 8, 19, 33, 36, 38, 44], стали ценными методами диагностики поражений гипоталамо-гипофизарной области в педиатрической практике.

Согласно рентгенологическим данным [11, 18], гипофиз занимает в среднем 79% полости турецкого седла (81% у взрослых и 76% у детей). Разница между объемом седла и гипофиза составляет в среднем 22% (20% у взрослых и 27% у детей), от 0 до 53%, в 90% случаев этот показатель составляет 0—38%. Коэффициент корреляции между размером гипофиза и турецкого седла составляет 0,854 (0,646 у взрослых и 0,818 у детей). У мальчиков размер турецкого седла несколько больше, чем у девочек. Объем турецкого седла у детей больше коррелирует с ростом, чем с хронологическим возрастом. У здоровых детей корреляция между объемом турецкого седла и костным возрастом аналогична таковой объем седла — хронологический возраст [11].

У здоровых низкорослых детей размер турецкого седла относительно хронологического возраста меньше, чем в контрольной группе, но нормальный относительно роста. У детей с дефицитом гор-

мона роста также отмечается существенное уменьшение размеров турецкого седла относительно хронологического возраста, но это уменьшение размеров сохраняется также при сравнении со стандартами относительно роста (Underwood, 1976).

Согласно данным МРТ, анализ размеров гипофиза в зависимости от возраста показывает, что имеется четкий линейный рост размеров и объема гипофиза, за исключением двух периодов выраженного роста — в 1-й год жизни и в период пубертата [20, 28]. Первый скачок обусловлен продолжением пренатального развития мозга. Объем гипофиза у детей 1—10 лет значительно меньше такового у подростков и людей среднего возраста, при этом размер и форма гипофиза у детей обоего пола не различаются. Пубертатный скачок в размере гипофиза является отражением физиологической (пубертатной) гипертрофии, выраженной несколько больше у девочек. Он обусловлен повышением уровня секреции гормонов аденогипофиза, особенно гонадотропинов. Высота гипофиза в этот период у девочек составляет 7—10 мм, в среднем $6,1 \pm 1,1$ мм, у мальчиков не превышает 7 мм, в среднем $5,2 \pm 0,7$ мм. В возрасте 21—40 лет размер гипофиза незначительно уменьшается по сравнению с пубертатом у лиц обоего пола. У взрослых 21—40 лет средняя высота гипофиза составляет $4,8 \pm 1,0$ мм для мужчин и $6,0 \pm 0,8$ мм для женщин, различие между полами статистически значимо. После 51—60 лет размер гипофиза значительно уменьшается и исчезают половые различия [28].

Интересно заметить, что форма гипофиза имеет половые особенности. Так, у мужчин независимо от возраста гипофиз имеет ровный или слегка вогнутый верхний контур. Только у 18% мужчин найдена небольшая выпуклость верхнего контура. У женщин, наоборот, имеется высокозначимая ($p = 0,0001$) связь между формой гипофиза и возрастом. В детстве верхний контур ровный или слегка вогнутый, как у мальчиков. В пубертате и постпубертате (11—20 лет) в 53% случаев имеется выпуклость верхнего контура разной степени выраженности, в 25% показана почти сферическая железа. Такая сферическая форма гипофиза у девочек пубертатного возраста не должна быть основанием для подозрения на аденому гипофиза [20, 28].

Морфологические и структурные изменения sellarной области, описываемые у детей с "идиопатическим" дефицитом СТГ, можно суммировать тремя основными нарушениями, включающими в себя гипоплазию аденогипофиза разной степени, вплоть до аплазии с развитием синдрома "пустого турецкого седла", отсутствие, гипоплазию или "синдром разрыва" гипофизарной ножки, эктопию нейрогипофиза.

"Пустое турецкое седло" (ПТС) является описательным термином, используемым для определения анатомо-радиологической патологии — пенетрации цереброспинальной жидкости и субарахноидального пространства в полость турецкого седла. Данный термин был введен Bush в 1951 г. при описании неполноценной диафрагмы турецкого седла и уплощения гипофиза на аутопсии.

Различают первичное (идиопатическое) ПТС и вторичное ПТС как результат хирургического вме-

шательства или облучения гипофиза, инфаркта аденом, организации кист.

У взрослых распространенность ПТС по данным аутопсии достигает 6% [4, 30]. Оно обычно асимптомно, является случайной находкой при обследовании и чаще всего встречается у женщин с неспецифическими симптомами (головные боли, ожирение, артериальная гипертензия). Более выраженная клиническая симптоматика, включающая в себя нарушение зрения, ринорею, отек соска зрительного нерва, встречается значительно реже. Явная эндокринная патология при синдроме ПТС у взрослых (гормонально-активные макро- и микроаденомы) достаточно редка. Гиперпролактинемия является наиболее частой эндокринной патологией у взрослых с ПТС [2, 3, 7, 12, 17, 19, 48].

У детей ситуация несколько иная. Данные литературы указывают на то, что первичное ПТС довольно часто диагностируется у детей и подростков с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями, особенно с дефицитом гормона роста и пангипопитуитаризмом [5, 8, 40, 42, 45, 47]. ПТС также является при другой эндокринной патологии у детей, включая сахарный диабет, преждевременное половое развитие или задержку пубертата, гиперпролактинемия, ожирение [8, 19], как случайная находка при хромосомных заболеваниях, ассоциированных с дефектом СТГ, — 18 р-моносомия и дупликации X-хромосомы.

По данным зарубежных педиатрических клиник, распространенность синдрома ПТС у детей с идиопатическим дефицитом гормона роста колеблется в широких пределах и составляет 13,5% [8], 58% [40], 54% [31], 59% [36]. Согласно одним авторам, ПТС чаще выявляется у детей с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза (МДГА), особенно при ассоциации с синдромом разрыва гипофизарной ножки и эктопией задней доли [8], согласно другим — эта разница по сравнению с изолированным дефицитом СТГ отсутствует [36, 40].

Первый опыт диагностики ПТС с помощью компьютерной томографии и МРТ позволил авторам выдвинуть ряд гипотез для объяснения причин феномена первично-пустого турецкого седла (ППТС) у детей с гипопитуитаризмом. Первая гипотеза учитывает неполноценность диафрагмы седла с последующей пенетрацией субарахноидального пространства в полость турецкого седла. Второй механизм ППТС учитывает возможность эпизодов повышенного внутричерепного давления с последующей пенетрацией субарахноидальной жидкости в полость седла. Третий механизм включает в себя врожденный дефицит мезенхимы, формирующей твердую мозговую оболочку sellarной области, что объясняет семейные случаи ПТС, особенно при ассоциации с врожденными аномалиями передней камеры глаза (аномалия Rieger) [19]. В дальнейшем, по мере накопления клинического опыта было показано, что на первый план у детей с гипопитуитаризмом выходит гипоплазия аденогипофиза (до 77,3%) [36] различной степени, вплоть до аплазии, которая не сопровождается какими-либо признаками компрессии или увеличением размеров турецкого седла. Наоборот, размеры

турецкого седла у детей с ПТС значительно уменьшены по сравнению с нормой [19, 33, 38, 40].

Именно первично-гипоплазированный гипофиз, а не наличие спинномозговой жидкости в полости турецкого седла, ответствен за нарушение гипофизарных функций. О гипоплазии гипофиза у детей с идиопатическим дефицитом СТГ впервые упоминали Di Chiro и Fisher в 1964 г. по косвенному рентгенологическому признаку — уменьшению размеров турецкого седла по сравнению с контролем. Позднее данные МРТ убедительно показали, что объемы гипофиза у детей с гипопитуитаризмом достоверно ниже, чем в контрольной группе [5, 8, 31, 33, 35, 38, 41, 46], причем данное уменьшение размеров не зависит от роста пациентов. Коэффициент "объем гипофиза/объем седла", который в норме составляет более 0,5, у детей с дефицитом СТГ также снижен [38]. Интересно отметить, что лечение гормоном роста не оказывало влияния на объем гипоплазированного гипофиза [38, 43]. Кроме того, при ПТС высока частота аномально развитой воронки разной степени незрелости.

Таким образом, в настоящее время ППТС рассматривается как эпифеномен гипоплазии гипофиза, а механизм, лежащий в его основе, — врожденный дизэмбриогенез, ведущий к аномальному развитию гипофиза.

Гипоплазия гипофиза часто ассоциирована с другой патологией sellarной области — аномалией развития гипофизарной ножки и эктопией нейрогипофиза [10, 31, 40, 41, 46]. Частота выявления эктопии задней доли у детей с гипопитуитаризмом варьирует и составляет, по данным разных авторов, 59% изучаемой когорты, из них 57% детей имеют МДГА, а 43% — изолированный дефицит СТГ [40]; 58% пациентов, включая 51% пациентов с МДГА и 49% — с изолированным дефицитом СТГ [41, 46]; 39%, включая 4 детей с МДГА и 9 — с изолированным дефицитом СТГ [31]; 5% детей, все — с МДГА [8].

Сравнительный анализ двух групп детей с идиопатическим дефицитом СТГ показывает, что в группе с аномалией гипофизарной ножки (разрыв, гипоплазия) объем как турецкого седла, так и гипофиза, а также коэффициент "объем гипофиза/объем седла" существенно ниже, чем в группе детей с интактной ножкой [6, 38, 40]. Другими авторами показано, что размер гипофизарной ножки (норма или гипоплазия) не оказывает существенного влияния на размер гипофиза [36]. Дети с синдромом разрыва гипофизарной ножки имеют более раннюю манифестацию дефицита СТГ, более выраженный дефицит роста и меньший пик выброса СТГ на фоне СТГ-стимулирующих проб по сравнению с детьми с интактной ножкой.

Синдром разрыва гипофизарной ножки является подтверждением диагноза дефицита СТГ. Более того, выявление данной патологии является прогностически важным для развития МДГА [6]. Анализируя патогенетическую основу описываемой триады дефектов sellarной области у детей с гипопитуитаризмом, можно выделить 2 основные гипотезы. Первая, более ранняя, ставит во главу угла травматическое повреждение (разрыв) гипоталамо-гипофизарной ножки во время патологических родов (ножное и ягодичное предлежание, наложение

щипцов, вакуум-экстракция, асфиксия) с последующим формированием конгломерата из окончаний нейрогипофизарных аксонов на уровне верхней трети гипофизарной ножки или у ее основания (эктопированный нейрогипофиз). Гипопитуитаризм может быть вторичным в ответ на гипоксию или инсульт гипофиза при осложненном перинатальном периоде. Эту гипотезу подтверждает высокая частота асфиксии, ягодичного предлежания и осложнений в родах у детей с идиопатическим гипопитуитаризмом [13, 26, 33, 38, 43]. Так, изучение когорты детей с сочетанной гипоплазией аденогипофиза, агенезией ножки и эктопией задней доли гипофиза выявляет перинатальную патологию в 81,8% [33], 77% [31], 70% [32], 51% [40], 60% [8] случаев, включая ягодичное предлежание в 68% [32], 46% [40], 32% [46], 60% [33] случаев, тогда как в группе детей с интактным гипофизом неосложненный перинатальный период имели 58,3% [32], 50% [31], 71% [46] детей.

Вторая гипотеза объясняет комплекс морфологических изменений на МРТ и клинико-гормональный статус у детей с гипопитуитаризмом как результат патологии эмбрионального развития адено- и нейрогипофиза. Нарушение процессов эмбрионального развития медиобазальных структур, процесса сращения клеток, формирующих адено- и нейрогипофиз на 11-й неделе эмбриональной жизни, рассматривается как "фокальное и дизрафическое состояние", ответственное за гипоплазию гипофиза и аномалию гипофизарной ножки [32, 34, 40, 46].

Кроме того, нельзя не учитывать генетический аспект раннего органогенеза, известный к настоящему времени. Патологическая экспрессия генов гипофизарных транскрипционных факторов (POU1F1, PROP-1 и др.) сопровождается, как правило, гипоплазией аденогипофиза как у детей, так и у животных [21—25, 37, 39, 49]. В пользу гипотезы дизэмбриогенеза высказываются в последнее время большинство авторов на основании факта неосложненных родов у 54% детей с эктопией задней доли; отсутствия различий в объемах гипофиза у детей с головным и ягодичным предлежанием; отсутствия у всех пациентов с эктопией задней доли поврежденной центральной или периферической нервной системы, что обычно сопровождает травматические роды [46]; отсутствия корреляции между частотой перинатальной асфиксии и ягодичного предлежания с наличием синдрома разрыва гипофизарной ножки [38]; того факта, что возраст детей с синдромом ПТС не выше, чем без ПТС; ассоциации патологии sellarной области с другими врожденными аномалиями мозга (аномалия Арнольда—Киари, тенториальная аномалия и др.), которые развиваются в тот же самый период онтогенеза гипофиза [31—33]. Таким образом, возникает вопрос о целесообразности использования термина "идиопатический дефицит СТГ" и введении понятия "врожденная аномалия развития гипофиза" [31].

Также нельзя исключать сочетанную аномалию эмбрионального развития гипоталамуса и гипофиза, которая, возможно, объясняет высокую распространенность ягодичного предлежания у детей с эктопией нейрогипофиза [46]. Вклад эмбриональ-

ного развития в конечное положение плода в родах остается неясным. Исключая мышечные аномалии, ряд патологий мозга, например, анэнцефалия, гидроцефалия и миеломенингоцеле, ассоциированы с ягодичным предлежанием. При синдроме Прадера—Вилли ягодичное предлежание описывается в 50% случаев (Braun и соавт., 1975). Диффузная гипотония у этих пациентов могла бы частично объяснить такую высокую частоту, однако без каких-либо явных травматических повреждений гипофизарной ножки имеется определенная гипоталамическая дисфункция.

Поскольку эндокринная система плода играет определенную роль в индукции родов, нарушения в этой системе (S. Kaplan, 1990) вследствие врожденных гипоталамо-гипофизарных аномалий ведут к осложнениям в родах, главным образом к ягодичному предлежанию [32]. Следовательно, если фетальный гипоталамус играет роль в предлежании плода (Dubois и соавт., 1990), связь между ягодичным предлежанием и МДГА при эктопии нейрогипофиза является логичной. Таким образом, ягодичное предлежание у детей с идиопатическим гипопитуитаризмом может рассматриваться не как собственно причина эктопии нейрогипофиза, а, что более вероятно, как эффект эмбриональных аномалий гипофиза и гипоталамуса [31, 64].

Анализируя зависимость степени гипопитуитаризма от морфологических изменений, выявляемых при МРТ, необходимо отметить, что данные литературы по этому вопросу противоречивы. Согласно большинству работ, выраженная патология на МРТ, включающая в себя гипоплазию аденогипофиза, гипоплазию гипофизарной ножки и эктопию нейрогипофиза, имеет место равноценно при обеих формах гипопитуитаризма. Так, в когортах детей, изученных М. Maghnie и соавт. [31], большинство составляли дети с изолированным дефицитом СТГ. Согласно М. Maghnie и соавт. [32] и G. Scotti и соавт. [40], разница между частотой изолированного дефицита СТГ и МДГА была незначительной. F. Triulzi и соавт. [46] сообщают о практически равном соотношении между изолированным дефицитом СТГ и МДГА у детей с триадой изменений на МРТ. Наличие изолированного дефицита СТГ или МДГА не коррелировало с объемом гипофиза у детей как с эктопированным нейрогипофизом, так и с ортотически локализованным нейрогипофизом [27, 46].

Уменьшение объема гипофиза не коррелирует с наличием МДГА или с ягодичным предлежанием, но, вероятно, связано с врожденными анатомическими дефектами гипоталамо-гипофизарных структур. Вместе с тем отмечается ассоциация МДГА и более высокой частоты ножного предлежания у пациентов с эктопией нейрогипофиза [46], более высокой частоты ассоциации МДГА и синдрома разрыва гипофизарной ножки [36], ассоциация МДГА с более высокой частотой ПТС [50].

Необходимо отметить, что в 7–20% случаев патология sella-области у детей с гипопитуитаризмом сопровождается аномалией развития других отделов мозга — аномалией Арнольда—Киари различной степени, краниовертебральной аномалией [36], гипоплазией мозолистого тела, кистой

шишковидной железы [8], септооптической дисплазией, агенезии septum pellucidum, гипоплазией зрительного перекреста, аплазией внутренней сонной артерии [9, 14–16, 29].

В данном обзоре мы не останавливаемся на вопросах широкого использования МРТ головного мозга для мониторинга пациентов с эндокринной патологией, контроля эффективности лечения у детей после оперативных вмешательств на sella-области (краниофарингиомы, аденомы и др.) и лучевой терапии по поводу различных заболеваний головного мозга [44], поскольку это предмет отдельного обсуждения.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что МРТ головного мозга в целом и sella-области в частности играет в настоящее время весьма существенную роль в уточнении этиологии соматотропной недостаточности и в мониторинге детей с гипопитуитаризмом. Метод МРТ позволил констатировать, что при так называемом "идиопатическом дефиците СТГ" в детской популяции отмечается высокая распространенность аномалий гипоталамо-гипофизарной области. Данные МРТ указывают на значительную гетерогенность морфоструктурных изменений гипоталамо-гипофизарной области, причем эта гетерогенность присуща как детям с изолированным дефицитом СТГ, так и детям с МДГА.

Морфологические изменения, выявляемые у значительного числа детей с "идиопатическим" гипопитуитаризмом, включают в себя триаду нарушений — гипоплазию аденогипофиза, вплоть до синдрома ПТС, аномалию гипофизарной ножки и эктопию нейрогипофиза. Данные изменения в большинстве случаев следует рассматривать как результат дисгенеза гипоталамуса и гипофиза в период раннего эмбриогенеза, а не как следствие перинатальной травмы. Дефицит гормонов аденогипофиза зависит не столько от размеров гипофиза как такового, сколько от характера повреждений sella-области. Отсутствует четкая корреляция между областью поражения (гипоталамус, гипофиз), степенью гормонального дефицита и МРТ-картиной. МРТ имеет важное прогностическое значение, поскольку среди детей с изолированным дефицитом СТГ позволяет выделить пациентов с риском развития МДГА в процессе длительного наблюдения.

МРТ позволяет выделить среди детей с гипопитуитаризмом кандидатов для молекулярно-генетических исследований, поскольку при наиболее существенных изменениях sella-области (эктопия нейрогипофиза, аплазия воронки, выраженная гипоплазия аденогипофиза) выявлены определенные ассоциации с патологией генов, участвующих в органогенезе гипоталамуса и гипофиза, либо такая ассоциация в настоящее время еще изучается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беличенко О. И., Дедов И. И., Марова Е. И. и др. // Пробл. эндокринол. — 1996. — № 3. — С. 15–19.
2. Болезни органов эндокринной системы. Руководство по внутренним болезням / Под ред. И. И. Дедова. — М., 2000.
3. Зенкова Т. С., Федина И. Д., Мельниченко Г. А. и др. // Вестн. рентгенол. — 1992. — № 4. — С. 29–32.

4. Нейроэндокринология. Клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999.
5. Akcun S., Osal G., Berberoglu N., Memioglu N. // *Acta Paediatr. Jpn.* — 1995. — Vol. 37. — P. 347–351.
6. Argyropoulou M., Perignon F., Brauner R., Brunelle F. // *J. Pediatr.* — 1992. — Vol. 120. — P. 886–891.
7. Buchfelder M., Brockmeier S., Pichl J. et al. // *Horm. Metab. Res.* — 1989. — Vol. 21. — P. 573–576.
8. Cacciari E., Zucchini S., Ambrosetto P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 78, N 3. — P. 767–771.
9. Cameron F. J., Khadilkar V. V., Stanhope R. // *Eur. J. Pediatr.* — 1999. — Vol. 158. — P. 97–102.
10. Chen S., Leger J., Garel C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 7. — P. 2408–2413.
11. Chilton L. A., Dorst J. P., Garn S. M. // *Am. J. Radiol.* — 1983. — Vol. 140. — P. 797–801.
12. Costigan D. C., Daneman D., Harwood-Nash D., Holland F. J. // *Clin. Pediatr.* — 1983. — Vol. 23. — P. 437–440.
13. Craft W. H., Underwood L. E., Van Wyk J. J. // *J. Pediatr.* — 1980. — Vol. 96. — P. 397–402.
14. Dattani M. T., Martinez-Barbera J. P., Thomas P. Q. et al. // *Nature Genet.* — 1998. — Vol. 19, N 2. — P. 125–133.
15. Dattani M., Brickman J., Tyrrell R. et al. // *Horm. Res.* — 1999. — Vol. 51. — Suppl. 2. — P. 32.
16. Dattani M. // *Top. Endocrinol.* — 1999. — Suppl. 6. — P. 6–7.
17. Dawod S. T., Isseh N. M., Kalantar S. M. et al. // *Helv. Paediatr. Acta.* — 1984. — Vol. 39. — P. 473–479.
18. Di Chiro G., Nelson K. B. // *Am. J. Roentgenol.* — 1962. — Vol. 87, N 6. — P. 989–1008.
19. Di Natale B., Scotti G., Pellini C. et al. // *Pediatrician.* — 1987. — Vol. 14. — P. 246–252.
20. Ekster A. D., Chen M. Y. M., Williams D. W. III, Key L. L. // *Radiology.* — 1990. — Vol. 174. — P. 681–685.
21. Fluck C., Deladoey J., Rutishauser K. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 10. — P. 3727–3734.
22. Fofanova O. V., Takamura N., Kinoshita E. et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 1998. — Vol. 77, N 5. — P. 360–365.
23. Fofanova O. V., Takamura N., Kinoshita E. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 7. — P. 2601–2604.
24. Fofanova O. V., Takamura N., Kinoshita E.-I. et al. // *Pituitary.* — 1998. — Vol. 1. — P. 45–49.
25. Fofanova O., Takamura N., Kinoshita E.-I. et al. // *Am. J. Roentgenol.* — 2000. — Vol. 174, N 2. — P. 555–559.
26. Growth Hormone Therapy in KIGS — 10 Years' Experience / Eds M. B. Ranke, P. Wilton. — Heidelberg; Leipzig, 1999.
27. Hanew K., Utsumi A., Sugawara A. et al. // *Acta Endocrinol. (Copenh.).* — 1991. — Vol. 125. — P. 342–347.
28. Hayakawa K., Konishi Y., Matsuda T. et al. // *Radiology.* — 1989. — Vol. 172. — P. 171–177.
29. Ichiyama T., Hayashi T., Nishikawa M., Furukawa S. // *Brain Dev.* — 1996. — Vol. 18, N 3. — P. 234–235.
30. Kaufman B. A., Kaufman B., Mapstone T. B. // *Pediatr. Neurol.* — 1988. — Vol. 14. — P. 140–144.
31. Maghnie M., Triulzi F., Larizza D. et al. // *Pediatr. Radiol.* — 1990. — Vol. 20. — P. 229–235.
32. Maghnie M., Triulzi F., Larizza D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 73, N 1. — P. 79–83.
33. Maghnie M., Larizza D., Triulzi F. et al. // *Horm. Res.* — 1991. — Vol. 35. — P. 104–108.
34. Maghnie M., Genovese E., Villa A. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 45, N 3. — P. 281–290.
35. Martinez M., Martinez A., Martinez P. T. et al. // *An. Med. Interna.* — 1996. — Vol. 13. — P. 584–588.
36. Marwaha R., Menon P. S. N., Jena A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 74. — P. 654–659.
37. Parks J. S., Adess M. E., Brown M. R. // *Acta Paediatr.* — 1997. — Suppl. 423. — P. 28–32.
38. Pellini C., Natale B., Angelis R. D. et al. // *Eur. J. Pediatr.* — 1990. — Vol. 149. — P. 536–541.
39. Pfaffle R. // *Top. Endocrinol.* — 1999. — Suppl. 6. — P. 4–5.
40. Scotti G., Triulzi F., Chiumello G., Di Natale B. // *Acta Paediatr.* — 1989. — Suppl. 356. — P. 5–14.
41. Scotti G., Triulzi F., Pieralli S. et al. // *J. Pediatr. Endocrinol.* — 1993. — Vol. 6, N 3–4. — P. 345–356.
42. Shulman D. I., Martinez C. R., Bercu B. B., Root A. W. // *J. Pediatr.* — 1986. — Vol. 108. — P. 540–544.
43. Surtees R., Adams J., Price D. et al. // *Horm. Res.* — 1987. — Vol. 28. — P. 5–12.
44. Talvensaari K., Lanning M., Paakko E. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 79, N 4. — P. 1122–1127.
45. Towbin R. B., Charron M., Meza M. P. // *Pediatric Endocrinology* / Ed. M. A. Sperling. — Philadelphia, 1996. — P. 549–561.
46. Triulzi F., Scotti G., Natale B. et al. // *Pediatrics.* — 1994. — Vol. 93. — P. 409–416.
47. Vanelli S., Avataneo T., Benso L. et al. // *Acta Paediatr.* — 1993. — Vol. 82. — P. 155–161.
48. Wilkinsow R. A., Duck S. C., Gager W. E., Daniels D. L. // *Am. J. Dis. Child.* — 1982. — Vol. 136. — P. 245–247.
49. Wu W., Cogan J. D., Pfaffle R. W. et al. // *Nature Genet.* — 1998. — Vol. 18. — P. 147–149.
50. Zucchini S., Ambrosetto P., Carla G. et al. // *Acta Paediatr.* — 1995. — Vol. 84. — P. 1382–1385.

Поступила 11.11.2000

© А. М. МКРТУМЯН, 2002

УДК 616.379-008.64-06:616-056.52]-085

А. М. Мкртумян

НОВЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 ПРИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЕ ТЕЛА

Кафедра эндокринологии и диабетологии ФПО ММА им. И. М. Сеченова

Роль ожирения как фактора риска в развитии сахарного диабета (СД) типа 2 не вызывает сомнений. Обнаружена тесная корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и частотой развития СД как у мужчин, так и у женщин [2, 3]. Особенно это проявляется при избыточном накоплении висцерального жира [1], поскольку при таком распределении жировой ткани наблюдается выраженная инсулинорезистентность [4]. В последнее время изучена роль липолитических процессов в висцеральной жировой ткани в патогенезе гипергликемии, гиперинсулинемии и дислипидемии [5]. В свою очередь каждый из перечисленных факторов является составляющим синдрома инсулинорезистентности и

сопряжен с высоким риском кардиоваскулярной патологии [23].

В происхождении инсулинорезистентности участвуют как генетические факторы, так и гиподинамия, масса тела, масса жировой ткани и ее распределение. В развитии инсулинорезистентности принимают участие как подкожные и висцеральные депо жира, так и недавно описанное депо жировой ткани, располагающееся в скелетных мышцах [10]. Экспериментально доказано, что при использовании диеты с высоким содержанием жира происходит накопление триглицеридов, в основном в скелетных мышцах и печени, а не в жировой ткани. D. Рап и соавт., изучая мышечные биоптаты, обнаружили

прямую корреляцию между содержанием липидов в мышцах и инсулинорезистентностью [20]. Липиды могут накапливаться в адипоцитах между волокнами скелетных мышц, а также внутри самих миоцитов, причем в последнем случае происходит нарушение инсулинзависимого поглощения глюкозы тканями [9]. Патогенез СД типа 2, помимо инсулинорезистентности, предполагает и наличие секреторного дефекта инсулина. Можно предположить, что внутриклеточное накопление жира, действительно, приводит к нарушению секреции инсулина. Имеется подтверждение о том, что высокое содержание липидов в β -клетках вызывает нарушение секреции инсулина [13].

Наконец, есть достаточно оснований предполагать, что инсулинорезистентность непосредственно связана со структурой питания и избыточным потреблением жиров [10]. Общеизвестна роль избыточного потребления жиров в развитии ожирения, с которым тесно коррелирует показатель маркера инсулинорезистентности — гиперинсулинемия [17, 18]. В некоторых исследованиях даже обнаружена достоверная корреляция между количеством потребляемых жиров и чувствительностью к инсулину, не зависящая от ИМТ [10]. D. Maгon и соавт. при обследовании 215 мужчин без СД типа 2, но с установленной ИБС выявили прямую корреляцию между повышенным потреблением насыщенных жирных кислот и уровнем инсулина натощак независимо от массы тела [16]. Результаты этих экспериментальных работ позволяют понять механизмы улучшения обмена углеводов, жиров, артериального давления (АД) при снижении массы всего на 5–10% от исходной. Достаточно сказать, что снижение массы тела на 1 кг увеличивает ожидаемую продолжительность жизни больного СД типа 2 с ИМТ > 25 кг/м² в среднем на 3–4 мес [14], а у лиц с ожирением без диабета уменьшает риск его развития на 30% [24]. Однако у больных СД типа 2 добиться снижения массы лишь повышением физических нагрузок и соблюдением диеты чрезвычайно сложно, а чаще невозможно. В прошлом применяли различные препараты для снижения массы тела у данной категории больных, но это было неэффективно [19, 21], а большинство используемых препаратов были аноректиками с побочным влиянием на сердечно-сосудистую и другие системы, что ограничивало их использование [15]. В свете полученных данных о патогенезе инсулинорезистентности особый интерес вызывает ксеникал (орлистат), являющийся ингибитором желудочно-кишечной и панкреатической липазы и тем самым ограничивающий всасывание жиров, съеденных с пищей.

Мысль о возможном положительном влиянии ксеникала на снижение массы тела у больных СД типа 2 была реализована во время клинического испытания препарата III фазы в США. В ходе годичного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования (рис. 1) было выявлено, что пациенты, получавшие ксеникал, за 1 год снизили массу тела на 6,2% от исходной, что со-

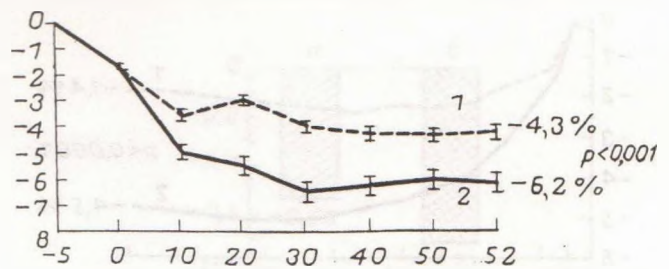


Рис. 1. Влияние ксеникала на массу тела больных СД типа 2 с ожирением.

1 — плацебо ($n = 159$); 2 — ксеникал 120 мг ($n = 163$). По оси ординат — изменение массы тела (в %); по оси абсцисс здесь и на рис. 2, 3, 6, 9 — длительность терапии (в нед.).

проводилось улучшением таких метаболических показателей, как уровень общего холестерина сыворотки, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гликемия натощак и HbA_{1c} . Для сравнения, среднее снижение массы у больных СД типа 2 в группе плацебо практически не влияло на указанные показатели [8]. Кроме того, по сравнению с группой плацебо вдвое больше больных, получавших ксеникал, снизили массу тела на 5% и более от исходной (23 и 49% соответственно). Основной целью лечения СД является достижение стойкой компенсации углеводного обмена, в то же время не менее важно улучшение других метаболических факторов риска, дислипидемии и артериальной гипертензии. Американское исследование [8] показало, что лечение ксеникалом больных СД типа 2 сопровождалось достоверно большим снижением уровней общего холестерина ($p < 0,001$), холестерина ЛПНП ($p < 0,001$), триглицеридов ($p < 0,05$), аполипопротеина В ($p < 0,001$) и соотношения ЛПНП/липопротеины высокой плотности ($p < 0,001$). В 6-месячном испанском исследовании у больных, получавших ксеникал, отмечалось достоверно большее снижение как систолического ($p = 0,004$), так и диастолического ($p = 0,004$) АД по сравнению с контрольной группой. Эти обнадеживающие данные послужили основой для дальнейших целенаправленных исследований по влиянию ксеникала на снижение массы, углеводный и липидный обмен у больных СД типа 2. С клинической точки зрения степень улучшения компенсации СД типа 2 при лечении ксеникалом, по мнению исследователей, сопоставима с таковой в исследованиях такого сахарпонижающего препарата, как акарбоза [6, 7].

Хорошо известно, что подавляющее большинство больных СД типа 2 для компенсации углеводного обмена нуждаются в сахарпонижающих препаратах. Как правило, они получают пероральные препараты, преимущественно производные сульфонилмочевины или бигуанид, а также инсулин как в виде монотерапии, так и в комбинации. Лечение инсулином и производными сульфонилмочевины у большинства больных приводит к прибавке в массе, что усугубляет инсулинорезистентность. Более привлекательным для больных СД типа 2 и ожирением является

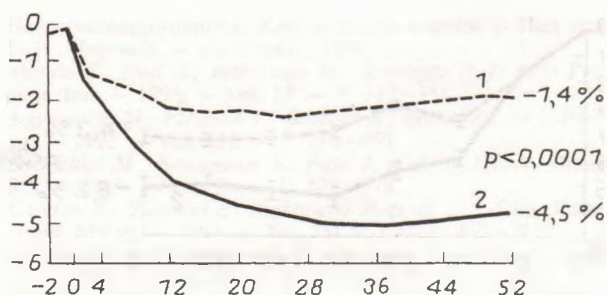


Рис. 2. Влияние ксеникала на массу тела больных СД типа 2, получающих метформин.

Здесь и на рис. 3—5: 1 — метформин + плацебо + диета ($n = 254$); 2 — метформин + ксеникал + диета ($n = 249$). По оси ординат — среднее изменение массы тела (в %).

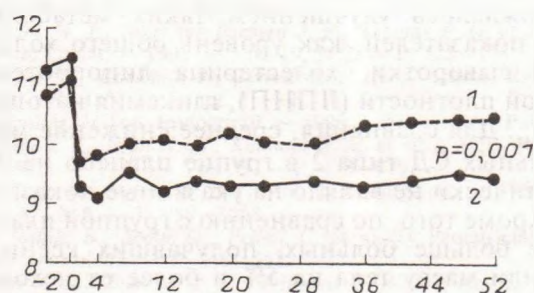


Рис. 3. Показатели гликемии натощак у больных, лечившихся комбинацией метформина с ксеникалом.

По оси ординат — уровень гликемии натощак (в ммоль/л).

метформин, который снижает эндогенную продукцию глюкозы и повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, способствует поддержанию массы тела и даже вызывает ее незначительное снижение за счет анорексигенного эффекта [11]. В связи с этим большой интерес представляют результаты применения ксеникала у больных ожирением и СД типа 2, получавших метформин. Исследование было одногодичным, многоцентровым, рандомизированным и плацебо-контролируемым. Критериями включения в исследование были возраст 40—65 лет, ИМТ 28—43 кг/м², Hb A_{1c} 7,5—12%, лечение метформином в дозе 1000—2550 мг/сут в несколько приемов в течение как минимум 6 нед до включения в исследование. Основными критериями исключения из исследования являлись изменение характера противодиабетической терапии в течение 12 нед до начала исследования, лечение инсулином или сенситайзерами инсулина (тиазолидиндион). В течение всего года пациенты придерживались умеренной гипокалорийной диеты (суточный дефицит 600 ккал, 30% калоража в виде жиров). Всего в исследование были включены 503 пациента (249 получали ксеникал, метформин и диету, 254 составили контрольную группу, которая получала плацебо, метформин и диету). Изучая динамику массы тела, можно отметить, что через год в группе пациентов, получавших ксеникал, метформин и диету, наступило достоверно большее снижение массы тела по сравнению с контрольной (рис. 2). На 5% и более похудели вдвое больше пациентов из группы получавших ксеникал, чем из группы плацебо (39 и

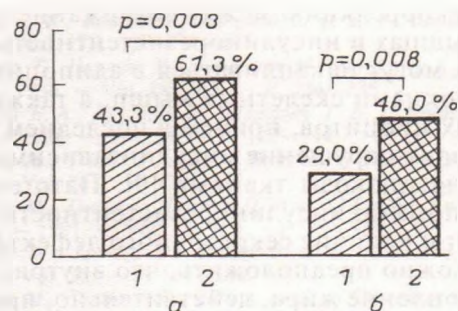


Рис. 4. Показатели Hb A_{1c} у больных, лечившихся комбинацией метформина с ксеникалом.

По оси ординат — % больных; по оси абсцисс — снижение уровня Hb A_{1c}: а — ≥ 0,5%; б — ≥ 1%.

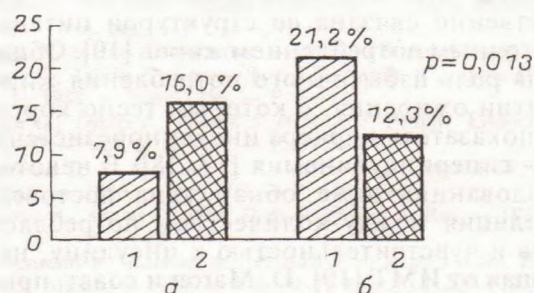


Рис. 5. Снижение потребности в метформине у больных СД типа 2, получающих ксеникал.

По оси ординат — % больных; по оси абсцисс: а — уменьшение потребности в метформине; б — повышение потребности в метформине.

16% соответственно), а на 10% и более — вдвое больше (14 и 4% соответственно).

Известно, что уже одно снижение массы тела играет важнейшую роль в лечении СД типа 2 у тучных пациентов. Похудение сопровождается уменьшением выработки глюкозы в печени, снижением уровня гликемии натощак, повышением секреции инсулина и улучшением чувствительности к инсулину [12]. Однако следует отметить, что результаты данного исследования однозначно доказали, что лечение больных СД типа 2 с ожирением ксеникалом в сочетании с диетой и метформином приводит к более выраженному улучшению углеводного обмена, чем применение только диеты и метформина. Так, среднее снижение гликемии натощак в группе получавших ксеникал составило -2,02 ммоль/л при -0,69 ммоль/л в группе плацебо (рис. 3). На этом фоне отмечено снижение уровня Hb A_{1c}, причем более чем на 0,5% у 61,3% пациентов, леченных ксеникалом, и у 43,3% получавших плацебо, а на 1% и более — у 46 и 29% соответственно (рис. 4). При лечении ксеникалом снижение потребности в метформине наблюдалось в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (рис. 5).

У пациентов, получавших ксеникал, статистически достоверно по сравнению с контрольной группой снизились показатели общего холестерина ($p < 0,0001$), холестерина ЛПНП ($p = 0,04$) и систолического АД ($p = 0,0173$).

В другом годичном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании

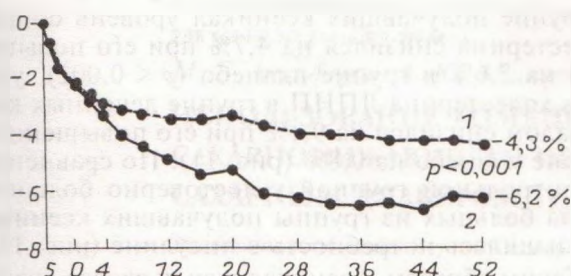


Рис. 6. Влияние ксеникала на массу тела больных СД типа 2, получающих препараты сульфонилмочевины.

1 — плацебо + диета ($n = 159$); 2 — ксеникал + диета ($n = 162$). По оси ординат — снижение массы тела (%).

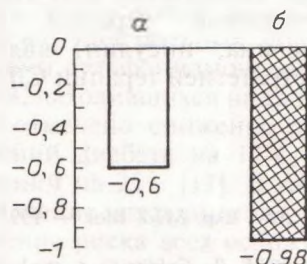


Рис. 7. Показатели гликемии натощак у больных, лечившихся комбинацией препаратов сульфонилмочевины с ксеникалом.

Здесь и на рис. 8: а — контрольная группа; б — ксеникал 120 мг 3 раза в сутки. По оси ординат — изменение гликемии натощак (в ммоль/л).

изучали влияние ксеникала на массу тела и метаболизм у больных СД типа 2 с ожирением, получающих препараты сульфонилмочевины. В это исследование был включен 321 пациент (162 наряду с диетой и препаратами сульфонилмочевины получали ксеникал, 159 составили контрольную группу, которая получала плацебо, диету и препараты сульфонилмочевины). К концу исследования процент снижения массы тела в группе получавших ксеникал был достоверно больше ($p < 0,001$), чем в группе плацебо (рис. 6). В группе пациентов, получавших ксеникал, похудение более чем на 5% и на 10% от исходной массы, отмечалось у достоверно большего числа больных, чем в группе плацебо ($p < 0,05$), несмотря на то что больные, получающие препараты сульфонилмочевины, склонны к прибавке массы тела. В группе получавших ксеникал наблюдалось достоверно большее снижение гипергликемии натощак (рис. 7) и уровня гликированного гемоглобина (рис. 8). Особое значение имело улучшение компенсации углеводного обмена, сопровождавшееся уменьшением потребности в препаратах сульфонилмочевины в обеих терапевтических группах. Однако в группе получавших ксеникал это уменьшение было гораздо более выраженным ($p = 0,002$), чем в группе плацебо. Через 1 год приема ксеникала концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП ($p < 0,001$) и триглицеридов ($p < 0,05$) достоверно уменьшились по сравнению с таковыми в контрольной группе.

В повседневной практике все большее число больных СД типа 2 переводят на инсулинотерапию. Частично это обусловлено естественным те-

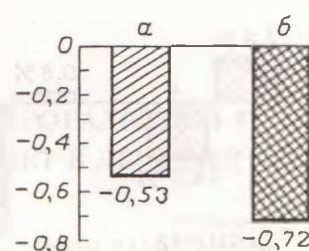


Рис. 8. Показатели Hb A_{1c} у больных, лечившихся комбинацией препаратов сульфонилмочевины с ксеникалом.

По оси ординат — изменение уровня Hb A_{1c} (%).

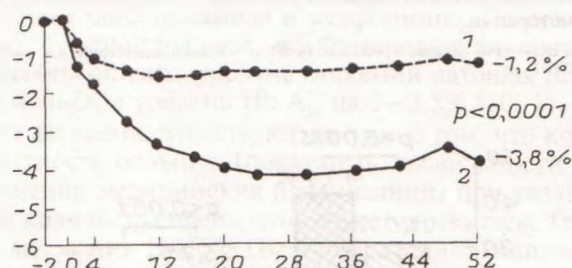


Рис. 9. Влияние ксеникала на массу тела больных СД типа 2, находящихся на инсулинотерапии.

Здесь и на рис. 10—12: 1 — плацебо + инсулин + диета ($n = 269$); 2 — ксеникал + инсулин + диета ($n = 266$).

По оси ординат — среднее изменение массы тела (%).

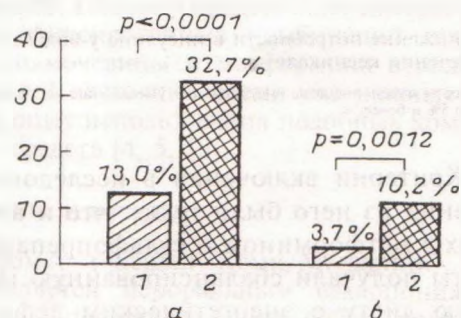


Рис. 10. Снижение массы тела больных СД типа 2, получающих комбинированную терапию инсулином и ксеникалом.

По осям ординат здесь и на рис. 12 — % больных; по оси абсцисс — снижение массы тела: а — > 5%, б — > 10%.

чением СД, предполагающим прогрессирующее снижение секреции эндогенного инсулина, с другой стороны, неэффективностью пероральной сахарпонижающей терапии. В США около 25% больных СД типа 2 лечат инсулином [22], однако часто у них наблюдаются прибавка в массе и периферическая гиперинсулинемия. Это может сопровождаться гиперхолестеринемией и артериальной гипертензией.

D. Kelley (2000 г.) считает, что поддержание массы тела представляет собой реальную проблему у больных СД типа 2 с избыточной массой тела или ожирением, получающих инсулин. Влияние ксеникала в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой на динамику массы тела, углеводный обмен и другие показатели было изучено у тучных больных СД типа 2, получающих инсулин в ходе годичного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследо-

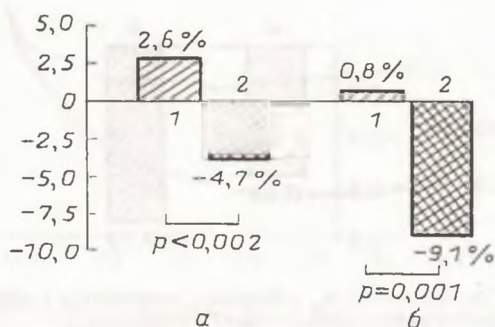


Рис. 11. Влияние ксеникала на уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП у больных СД типа 2, находящихся на инсулинотерапии.

По оси ординат — среднее изменение (%). а — общий холестерин; б — холестерин ЛПНП.

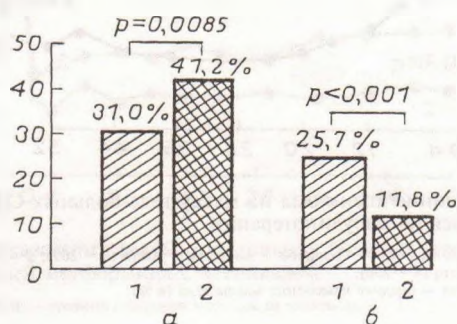


Рис. 12. Снижение потребности в инсулине у больных СД типа 2 при лечении ксеникалом.

По оси абсцисс — изменение дозы инсулина: а — уменьшение на 5% и более; б — повышение на 5% и более.

вания. Критерии включения в исследование и исключения из него были те же, что и в исследованиях с метформином и сульфопрепаратами. Пациенты получали сбалансированную гипокалорийную диету с энергетическим дефицитом 600 кккал/сут, доля жиров в суточном рационе не превышала 30%.

В исследование было включено 535 пациентов, из которых после рандомизации 266 вошло в группу получавших ксеникал, диету и инсулин, а 269 составили контрольную группу (плацебо, диета и инсулин). Среднее снижение массы тела через 1 год лечения в группе получавших ксеникал было достоверно больше ($p < 0,0001$), чем в контрольной группе (рис. 9), причем терапия ксеникалом снижала массу тела на 5% и более, а также на 10% и более у большего числа больных СД типа 2, получавших инсулинотерапию, по сравнению с группой плацебо (рис. 10). Пациенты, получавшие ксеникал, имели более значительное снижение уровня как $Hb A_{1c}$ ($p = 0,0021$), так и гликемии натощак ($-1,63$ и $-1,08$ ммоль/л соответственно; $p = 0,0219$) по сравнению с контрольной группой. Особый интерес в этом исследовании представляют результаты липидного обмена в обеих группах с учетом инсулинотерапии.

В группе получавших ксеникал уровень общего холестерина снизился на 4,7% при его повышении на 2,6% в группе плацебо ($p < 0,002$), уровень холестерина ЛПНП в группе леченных ксеникалом снизился на 9,1% при его повышении в группе плацебо на 0,8% (рис. 11). По сравнению с контрольной группой у достоверно большего числа больных из группы получавших ксеникал уменьшилась потребность в инсулине (рис. 12).

Таким образом, ксеникал в силу своего специфического механизма действия у тучных больных СД типа 2 независимо от характера антидиабетической терапии способствует снижению массы тела, улучшению углеводного и липидного обмена, показателю АД. Назначение ксеникала в составе противодиабетической терапии (метформин, сульфонилмочевина, инсулин) является новой эффективной стратегией терапии СД типа 2 у тучных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bjorntorp P. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1993. — Vol. 334. — P. 279–285.
2. Chan J. M., Rimm E. B., Golditz G. A. et al. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17. — P. 961–969.
3. Colditz G., Willet W., Rotntzky A., Manson J. // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P. 481–486.
4. Despres J. // Nutrition. — 1993. — Vol. 9. — P. 452–459.
5. Frayn K. N., Williams C. M., Arner P. // Clin. Sci. — 1996. — Vol. 90. — P. 243–253.
6. Hoffman J., Spengler M. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17. — P. 561–566.
7. Hoffman J., Spengler M. // Am. J. Med. — 1997. — Vol. 103. — P. 483–490.
8. Hollander P. A., Elbein S. C., Hirsch I. B. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21. — P. 1288–1294.
9. Jacob S., Machann, Reft K. // Diabetes. — 1999. — Vol. 4. — P. 113–119.
10. Jacob S. // Ожирение: Актуальные вопросы. — 2001. — № 5. — С. 1–3.
11. Johansen K. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 33–37.
12. Kelley D. E., Wing R., Buonocore C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77. — P. 1287–1293.
13. Koyama K., Chen G., Lee Y., Unger R. H. // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 273. — P. E708–E713.
14. Lean M. E. J., Powrie J. K., Anderson A. S., Garthwaite P. H. // Diabet. Med. — 1990. — Vol. 7. — P. 228–233.
15. McCann U., Seiden L., Rubin L., Ricaurte G. // J. A. M. A. — 1997. — Vol. 278. — P. 666–672.
16. Maron D. J., Fair J. M., Haskell W. L. // Circulation. — 1991. — Vol. 84. — P. 2020–2027.
17. Marshall J. A., Besseney D. H., Hamman R. F. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — P. 430–438.
18. Mayer-Davis E. J., Monaco J. H., Hoen H. M. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 1997. — Vol. 65. — P. 79–87.
19. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity // J. A. M. A. — 1996. — Vol. 276. — P. 1907–1915.
20. Pan D. A., Lillioja S., Kriketos A. D. et al. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — P. 983–988.
21. Pi-Sunyer F. // Ann. Intern. Med. — 1993. — Vol. 119. — P. 722–726.
22. UK Prospective Diabetes Study Group // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 854–865.
23. WHO Report. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. — Geneva, 1998.
24. Wing R., Koeske R., Epstein L. et al. // Arch. Intern. Med. — 1987. — Vol. 147. — P. 1749–1753.

Поступила 17.09.01

© М. Б. АНЦИФЕРОВ, А. Ю. МАЙОРОВ, 2002

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64

М. Б. Анциферов, А. Ю. Майоров

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПЕРОРАЛЬНОГО САХАРПОНИЖАЮЩЕГО ПРЕПАРАТА ГЛИБОМЕТ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

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

Проведенное проспективное исследование по контролю диабета и развитию осложнений у больных сахарным диабетом типа 2 (UKPDS) показало возможность уменьшения частоты осложнений заболевания при интенсивной тактике лечения [18, 19]. При этом в группе больных, получавших лечение препаратами сульфонилмочевины, по сравнению с группой, находившихся на традиционной терапии, было отмечено снижение риска развития всех осложнений диабета на 12%, микрососудистых осложнений на 25% [17]. В группе больных, получавших лечение метформином, также было отмечено снижение риска всех осложнений диабета на 32%, инфаркта миокарда на 39%, смертности от диабета на 42%, общей смертности на 36% [15]. Таким образом, было продемонстрировано влияние лекарственной терапии на 2 основных патогенетических механизма сахарного диабета типа 2: дефекты секреции инсулина и инсулинорезистентность [7, 9, 12]. В то же время была отмечена ограниченная возможность монотерапии при длительном поддержании хорошего гликемического контроля. Через 3 года после установления диагноза только 50% больных были в состоянии достичь рекомендуемого уровня $Hb A_{1c}$ при использовании монотерапии, а к 9-му году эта цифра составила менее 25% [16]. Все это является отражением прогрессирующего снижения функции β -клеток, а также ухудшения чувствительности к инсулину на фоне феномена глюкозотоксичности.

Традиционно лечение сахарного диабета типа 2 начинают с монотерапии метформином или препаратами сульфонилмочевины, и только при выраженном ухудшении гликемического контроля добавляют второй препарат или инсулин [1, 2]. Такая тактика приводит к тому, что достаточно большая часть больных сахарным диабетом типа 2 постоянно находится в состоянии неудовлетворительной компенсации, имея уровень гликированного гемоглобина $Hb A_{1c}$ не ниже 9% [6]. Логичным представляется интенсивное терапевтическое воздействие как можно в более ранние сроки одновременно на оба патогенетических звена, вызывающих гипергликемию для того, чтобы добиться постоянного уровня $Hb A_{1c}$ менее 7%, рекомендуемого в качестве цели для профилактики осложнений. Более того, поскольку сахарный диабет типа 2 является прогрессирующим заболеванием, даже пациенты с изначально хорошим гликемическим контролем все равно потребуют комбинированной терапии [17, 20].

Наиболее часто применяемым на практике вариантом комбинированной сахарпонижающей терапии является сочетание препарата сульфонилмоче-

вины и метформина [3, 16]. Эффективность комбинированной пероральной терапии доказана рядом исследований, в основном при использовании комбинации глибенкламида и метформина. По сравнению с монотерапией комбинированная терапия способна снизить уровень гликемии натощак на 2–4 ммоль/л, а уровень $Hb A_{1c}$ на 2–2,5% [10, 11, 14]. В то же время существуют данные о том, что compliance больных (показатель правильности выполнения медицинских предписаний) при увеличении количества препаратов может снижаться. Так, в исследовании DARTS (Великобритания) количество больных, имевших индекс следования лечению (процент количества принятых таблеток от количества рекомендованных) более 90%, при монотерапии препаратами сульфонилмочевины составляло 31%, при монотерапии метформином — 34%, а при их комбинации как отдельных препаратов снижалось до 13%. Поэтому представляет интерес использование фиксированных комбинаций препаратов сульфонилмочевины и метформина в виде одной таблетки. В настоящее время уже накоплен достаточный опыт использования подобных комбинированных средств [4, 5, 13].

Материалы и методы

Глибомет ("Берлин-Хеми/Менарини", Германия) является пероральным сахарпонижающим средством, представляющим собой комбинацию глибенкламида (2,5 мг) и метформина (400 мг).

Проводили многоцентровое открытое несравнительное исследование. В исследовании принимали участие 3 центра: ЭНЦ РАМН (проф. М. Б. Анциферов, канд. мед. наук А. Ю. Майоров), кафедра эндокринологии ФППО ММА им. И. М. Сеченова (проф. М. И. Балаболкин, канд. мед. наук Л. В. Недосугова), кафедра эндокринологии лечебного факультета ММА им. И. М. Сеченова (проф. Г. А. Мельниченко, канд. мед. наук В. В. Фадеев). Основная цель данного исследования состояла в изучении клинической эффективности и переносимости глибомета у больных сахарным диабетом типа 2.

В исследовании принимали участие 60 больных сахарным диабетом типа 2 обоего пола в возрасте старше 35 лет с длительностью заболевания от 3 мес до 15 лет, с уровнем гликированного гемоглобина $Hb A_{1c} \leq 11\%$ и уровнем гликемии натощак ≤ 15 ммоль/л, имеющие индекс массы тела < 35 кг/м². Обязательным было наличие письменного согласия пациента на участие в исследовании. Исключали больных, имеющих известную повышенную чувствительность к производным сульфонилмочевины или бигуанидам. Критериями исключения также явля-

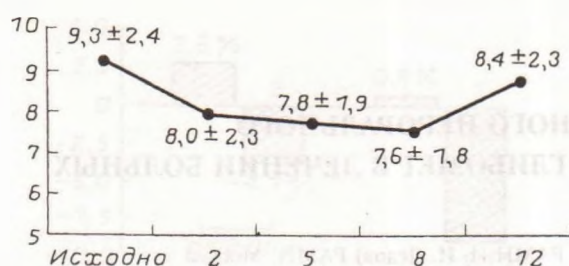


Рис. 1. Динамика гликемии натощак на фоне приема глибомета.

По оси ординат — гликемия натощак (в ммоль/л); по оси абсцисс — сроки исследования (в нед).

лись беременность, лактация, кетоацидоз, инсулинотерапия в течение 6 мес, предшествующих исследованию, тяжелые нарушения функции печени и почек, тяжелые сердечно-сосудистые и психические заболевания, злоупотребление алкоголем, прием других гипогликемизирующих препаратов и оральных кортикостероидов. Исходная характеристика больных представлена в табл. 1.

Рекомендуемая схема подбора адекватной дозы глибомета была следующей. Начальная суточная доза составляла 2–4 таблетки глибомета с учетом ранее проводимой терапии. При необходимости суточную дозу увеличивали или уменьшали на 0,5–1 таблетку в неделю под контролем гликемии натощак до достижения уровня, не превышающего 7,8 ммоль/л. Максимальная суточная доза глибомета составляла 5 таблеток. Исходно препарат назначали 2 раза в день: утром и вечером.

Продолжительность приема глибомета составляла 12 нед. В течение этого периода было 5 посещений, во время которых определяли показатели эффективности и безопасности. Критериями оценки эффективности служили показатели гликемии натощак и гликированного гемоглобина $Hb A_{1c}$ в начале и конце исследования. Оценку безопасности и переносимости препарата проводили на протяжении всего исследования на основании изучения частоты возникновения нежелательных явлений и гипогликемий. Проводили полное физикальное обследование, а также выполняли стандартные лабораторные

и инструментальные тесты (клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, электрокардиограмма).

Данные, полученные в результате исследования, были подвергнуты статистической обработке с помощью параметрических методов статистического анализа с использованием парного критерия Стьюдента. Данные представлены как $M \pm SD$. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Оценка гликемического контроля. Отмечалось достоверное снижение среднего уровня гликемии натощак в процессе исследования с $9,3 \pm 2,4$ до $8,4 \pm 2,3$ ммоль/л ($p < 0,05$). На рис. 1 показана динамика гликемии натощак в процессе исследования: хорошо видно, что уровень гликемии натощак через 2 нед снизился до 8 ммоль/л, а к 8-й неделе достиг целевых значений — 7,6 ммоль/л.

Несмотря на то что средний уровень гликемии натощак при последнем посещении (12-я неделя) был выше целевых значений, отмечалось значительное увеличение доли больных, имевших удовлетворительный уровень гликемии натощак (ниже 7,8 ммоль/л). Распределение больных в зависимости от уровня гликемии натощак в начале и конце исследования представлено в табл. 2.

Наблюдалось достоверное снижение среднего уровня гликированного гемоглобина $Hb A_{1c}$ с $7,9 \pm 1,2$ до $7,3 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$). Так же, как и с гликемией натощак, отмечалось увеличение доли больных, имевших удовлетворительный уровень метаболического контроля ($Hb A_{1c} < 7,5\%$). Распределение больных в зависимости от степени метаболического контроля показано в табл. 3.

Следует отметить, что достоверное снижение $Hb A_{1c}$ наблюдалось во всех возрастных группах, в том числе у больных старше 60 лет ($7,8 \pm 1,1\%$ исходно, $7,0 \pm 0,9\%$ в конце исследования; $p < 0,001$). Также не было достоверных отличий в динамике $Hb A_{1c}$ в зависимости от длительности заболевания.

Таблица 2

Распределение больных по уровню гликемии до и после лечения глибометом

Гликемия натощак, ммоль/л	Количество больных, %	
	исходно	в конце исследования
< 7,8	23	45
7,8–10,0	37	33
> 10–15,0	40	22

Таблица 3

Распределение больных по уровню $Hb A_{1c}$ до и после лечения глибометом

$Hb A_{1c}$, %	Количество больных, %	
	исходно	в конце исследования
< 7,5	28	59
7,5–9,0	54	36
> 9,0	18	5

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Пол (м/ж)	21/39
Средний возраст, годы	56,7 ± 7,9
Средняя длительность диабета, годы	6,5 ± 4,0
Средний индекс массы тела, кг/м ²	30,6 ± 3,8
Средняя гликемия натощак, ммоль/л	9,3 ± 2,4
Средний уровень $Hb A_{1c}$, %	7,9 ± 1,2
Вид лечения, число больных:	
диета	1
манинил	27
диабетон	13
глюренорм	1
глипизид	1
сиофор	5
манинил + сиофор	8
диабетон + сиофор	4

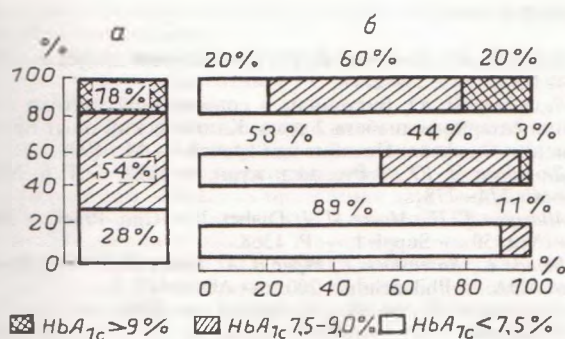


Рис. 2. Динамика гликемического контроля в зависимости от исходного уровня HbA_{1c} .

а — исходно; б — через 12 нед. лечения глимепиридом.

Многочисленные работы по использованию фиксированных комбинаций пероральных сахаропонижающих препаратов подтверждают факт улучшения метаболического контроля по сравнению с монотерапией. Например, Т. Allavoine и соавт. показали эффективность комбинации 500 мг метформина и 2,5 мг глимепирида в одной таблетке в 16-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании [4]. Уровень HbA_{1c} был почти на 1% ниже при использовании этой комбинации по сравнению с монотерапией глимепиридом или метформином. Не столь выраженное снижение среднего уровня HbA_{1c} в нашем исследовании можно объяснить тем, что часть больных (12 человек) исходно уже находились на комбинированной терапии. Если проанализировать отдельно конечные результаты по гликемическому контролю у больных, имевших различный исходный уровень HbA_{1c} , то ситуация будет выглядеть следующим образом (рис. 2). В группе больных, имевших удовлетворительный гликемический контроль, почти ни у кого не произошло его ухудшения. В то же время более половины больных из группы неудовлетворительного контроля ($HbA_{1c} 7.5-9\%$) смогли его улучшить. И даже в группе больных, имевших крайне неудовлетворительный контроль ($HbA_{1c} > 9\%$), 20% смогли перейти в группу удовлетворительного контроля.

Доза препарата. Средняя доза препарата к концу исследования составила 2,5 таблетки в сутки. Распределение больных в зависимости от дозы глимепирида в конце исследования показано на рис. 3.

Таким образом, 43% больных получали в сутки не более 5 мг глимепирида. Из приведенных данных также видно, что при необходимости возможно титрование дозы делением таблеток пополам. При анализе больных, исходно получавших глимепирид в виде монотерапии, оказалось, что средняя доза его на фоне приема глимепирида снизилась с $9,5 \pm 4,5$ до $6,5 \pm 3,2$ мг/сут ($p < 0,001$). Средняя доза метформина у этих больных составила $1,1 \pm 0,5$ г. При этом произошло достоверное улучшение гликемического контроля: уровень HbA_{1c} в этой группе снизился с $8,2 \pm 1,1$ до $7,5 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$). Можно предполагать, что использование комбинированных препаратов в клинической практике позволит снизить дозы препаратов, получаемых больными в качестве монотерапии. Это также подтверждается рядом исследований [4, 6]. В

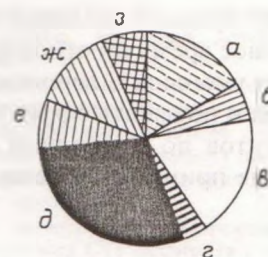


Рис. 3. Распределение больных в зависимости от дозы глимепирида в конце исследования.

а — 1 таблетка (13%); б — 1,5 таблетки (8%); в — 2 таблетки (22%); г — 2,5 таблетки (3%); д — 3 таблетки (27%); е — 3,5 таблетки (10%); ж — 4 таблетки (12%); з — 5 таблеток (5%).

нашей работе чаще применяли схему лечения в виде двукратного приема препарата (утром и вечером). Эффективность большей кратности приема препарата требует специального изучения. Применяемая в ходе исследования схема титрации дозы (увеличение на 0,5—1 таблетку в неделю) в условиях клинической практики (при отсутствии возможности частого контроля гликемии) может быть изменена. Увеличение дозы может проводиться 1 раз в 2 нед.

Безопасность препарата. Появление различных нежелательных явлений (любое явление, возникшее в период лечения препаратом, как связанное, так и не связанное с ним) отмечено у 9 пациентов. Данные явления носили легкий, преходящий характер и не являлись причиной прерывания лечения ни у одного больного. Наиболее частыми побочными явлениями, которые можно было связать с лечением, являлись диспепсические расстройства (тошнота, неприятный вкус во рту, вздутие живота, жидкий стул, запоры). За время исследования не выявлено существенных изменений в соматическом статусе больных, а также клинически значимых изменений лабораторных показателей безопасности. У 5 больных были отмечены эпизоды легкой гипогликемии, верифицированные измерением уровня гликемии, которые были связаны с несоблюдением режима лечения (пропуск приема пищи, внеплановая физическая нагрузка). Тяжелых гипогликемий не зарегистрировано. Несмотря на улучшение гликемического контроля на фоне приема глимепирида, не отмечалось увеличения массы тела: средний индекс массы тела составлял $30,6 \pm 3,8$ кг/м² до начала исследования и $30,3 \pm 3,9$ кг/м² в конце исследования (NS). Более чем у половины больных (33 человека) выявлена даже тенденция к снижению массы тела. Эти данные подтверждают хорошую переносимость комбинированных препаратов больными, показанную в других работах. Так, в исследовании L. Blonde и соавт. 91% пациентов не отмечали симптомов гипогликемии, не наблюдалось серьезных побочных явлений, не было и достоверного увеличения массы тела при длительном (52 нед) применении комбинированного препарата сульфонилмочевины и метформина [5].

Хотя целью исследования не являлось подробное изучение качества жизни больных при использовании готовых комбинаций препаратов, следует сказать, что все больные отметили удобство приме-

нения глибомета: прием 1 таблетки, а не 2 разных препаратов в разное время по отношению к приему пищи. Это может уменьшить вероятность пропуска приема лекарства и повысить эффективность лечения. 95% пациентов по окончании исследования выразили желание принимать препарат в дальнейшем.

Выводы

1. Применение комбинированного сахарпонижающего препарата Глибомет у больных сахарным диабетом типа 2 в течение 12 нед позволило достигнуть улучшения контроля углеводного обмена (уровень HbA_{1c} снизился с $7,9 \pm 1,2$ до $7,3 \pm 0,8\%$).

2. Глибомет был одинаково эффективен в разных возрастных группах, в том числе у больных старше 60 лет.

3. У больных, исходно находившихся на терапии глибенкламидом, удалось снизить его дозу при использовании глибомета с $9,5 \pm 4,5$ до $6,5 \pm 3,2$ мг/сут, улучшив при этом гликемический контроль.

4. Показана безопасность глибомета в отношении гипогликемических реакций и побочных явлений.

5. Прием глибомета не вызывал увеличения массы тела при улучшении гликемического контроля.

6. Отмечено удобство применения готовой комбинации препаратов, что может повысить комплаентность больных в отношении приема таблетированных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Демидова И. Ю. // Сахарный диабет. — 1999. — № 1. — С. 23—27.
2. Демидова И. Ю. Бигуаниды в современной тактике лечения сахарного диабета 2 типа. Клинический опыт применения Сиофора: Пособие для врачей. — М., 1998.
3. Демидова И. Ю. // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, № 12. — С. 774—778.
4. Allavoine T. H., Marre M. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2000. — Vol. 50. — Suppl. 1. — P. 1368.
5. Blonde L., Rosenstock J., Piper B. A., Henry D. // 61-st Session of ADA. — Philadelphia, 2001. — Abstr. 423-P.
6. Campbell J. W. // Br. J. Cardiol. — 2000. — Vol. 7. — P. 625—631.
7. De Fronzo R., Bonadonna R., Ferrannini E. // Diabetes Care. — 1992. — Vol. 15. — P. 318—368.
8. De Fronzo R. // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 131. — P. 281—303.
9. Ferrannini E. // Endocr. Rev. — 1998. — Vol. 19, N 4. — P. 477—490.
10. Hermann L. S., Schersten B., Bitzen P. O. et al. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17. — P. 1100—1109.
11. Hermann L. S., Schersten B., Melander A. // Diabet. Med. — 1994. — Vol. 11. — P. 953—960.
12. Lebovitz H. E. // Drug Benefit Trends. — 2000. — Vol. 12. — Suppl. A. — P. 8—16.
13. Mare M., Allavoine T. H. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2000. — Vol. 50. — Suppl. 1. — P. 1367.
14. Marena S., Tagliaferro V. et al. // Diabete and Metab. — 1994. — Vol. 20. — P. 15—19.
15. UKPDS Group // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 854—865.
16. UKPDS Group // J. A. M. A. — 1999. — Vol. 281. — P. 2005—2012.
17. UKPDS Group // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 837—853.
18. UKPDS Group // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 124. — P. 136—145.
19. UKPDS Group // Ibid. — 1998. — Vol. 128. — P. 165—175.
20. Weyer C., Bogardus C., Mott D. M., Pratley R. E. // J. Clin. Invest. — 1999. — Vol. 104. — P. 787.

Поступила 13.11.01

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© Ю. М. УРМАНОВА, Я. Х. ТУРАКУЛОВ, 2002

УДК 615.357.03:616.432-008.64-053.2].036.8

Ю. М. Урманова, Я. Х. Туракулов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОРДИТРОПИНА В ЛЕЧЕНИИ СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

Институт эндокринологии (дир. — проф. С. И. Исмаилов) Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент

Среди проблем клинической эндокринологии одной из ведущих является проблема задержки физического развития (ЗФР) различного генеза у детей и подростков. Растущий интерес к изучению ЗФР обусловлен как широкой распространенностью подобных заболеваний, так и необходимостью поиска новых эффективных способов ее лечения и профилактики [2—4].

Заметный вклад в развитие данного направления эндокринологии внесли отечественные и зарубежные ученые, труды которых способствовали значительным достижениям в этой области медицины [1, 3, 5—7].

В структуре только эндокринных заболеваний существует ряд заболеваний гипофиза, при которых снижена или нарушена секреция гормона роста (ГР). Это изолированная или множественная недостаточность ГР (гипопитуитаризм, пангипопитуитаризм или церебрально-гипофизарный нанизм), врожденные синдромы недостаточности ГР различного генеза (синдром "пустого" турецкого седла, септооптическая дисплазия, расщеп-

лина твердого неба, нейросекреторная дисфункция, секреция биологически неактивного ГР), а также врожденные органические заболевания гипоталамо-гипофизарной области с дефицитом ГР: а- или дисплазия гипофиза, краниофарингиома и др. [2]. Кроме того, существует ряд заболеваний, сопровождающихся ЗФР, — врожденный гипотиреоз, сахарный диабет, наследственные заболевания скелета и др. [4, 6].

Эффективность лечения и достижение прогнозируемого роста ребенка в физиологические сроки зависят от своевременной диагностики заболевания с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, правильной дифференциальной диагностики различных форм ЗФР, этиопатогенетически выбранной терапии, начала и длительности лечения. Так, исследования разных авторов показывают, что возраст и начало лечения задержки физического развития ГР являются важными факторами в достижении наилучшего эффекта [8, 9]. При этом авторы указывают на необходимость ранней диагностики и раннего на-

чала терапии ГР. Все это послужило причиной выполнения настоящего исследования.

Цель исследования — изучить эффективность заместительной терапии ркомбинантным ГР человека нордитропином у детей с СТГ-дефицитом.

Обследовано 208 детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст $11,4 \pm 0,4$ года) с задержкой роста, у 56 из них выявлена СТГ-недостаточность. Наличие СТГ-недостаточности устанавливали на основании проведения двух стимуляционных проб: с глюкагоном и физической нагрузкой. Критериями наличия СТГ-дефицита являлось отсутствие в ответ на стимуляцию повышения уровня СТГ в крови выше 10 нг/мл .

Все больные были обследованы по разработанному нами алгоритму, включающему в себя общеклинические, биохимические, гормональные, антропометрические, рентгенологические (краниография и рентгенография кисти с определением костного возраста) исследования. Кроме того, у всех больных исследовали соматический, эндокринный и неврологический статус, проводили нейрофизиологические исследования (ЭЭГ с цветным картированием головного мозга, РЭГ, ЭхоЭГ и др.). При необходимости больным выполняли исследование полового хроматина, кариотипа, а также компьютерную или ядерно-магнитно-резонансную томографию гипоталамо-гипофизарной области головного мозга.

Использовали 2 схемы лечения: 27 детей получали лечение генно-инженерным ГР нордитропином в течение 1 года. Нордитропин в дозе $0,6 \text{ МЕ/кг}$ в неделю вводили ежедневно подкожно, на ночь, 6 раз в неделю; 29 детей получали терапию нордитропином в той же дозе, но прерывистым курсом (3 мес лечение, 3 мес перерыв) также в течение 1 года.

SDS роста у детей с СТГ-дефицитом составил в среднем $-4,97 \pm 0,63$, значения SDS костного возраста — $4,85 \pm 0,7$. Максимальный выброс ГР при проведении пробы с глюкагоном составил $3,76 \pm 0,35 \text{ мкЕД/мл}$, пробы с физической нагрузкой — $2,85 \pm 0,36 \text{ мкЕД/мл}$.

В 1-й группе детей скорость роста до лечения составляла $2,55 \pm 0,14 \text{ см/год}$, через 1 год она увеличилась до

$10,07 \pm 1,3 \text{ см/год}$; во 2-й группе исходная скорость роста была $2,45 \pm 0,16 \text{ см/год}$, на фоне лечения она составила $5,67 \pm 0,11 \text{ см/год}$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение препарата ГР в непрерывном режиме оказывает высокоэффективное ростостимулирующее действие. Перерывы в лечении значительно снижают ростовой эффект препарата.

Серьезных побочных эффектов при лечении нордитропином у больных не выявлено.

Нордитропин является высокоэффективным и безопасным препаратом при лечении СТГ-дефицита у детей.

Лечение в режиме непрерывных ежедневных подкожных инъекций более эффективно по сравнению с лечением прерывистыми курсами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беникова Е. А., Мишнер О. П. // Пробл. эндокринол. — 1973. — Т. 19, № 4. — С. 9—13.
2. Дедов И. И. // Там же. — 1993. — Т. 39, № 5. — С. 65—67.
3. Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. и др. // Там же. — 1996. — Т. 42, № 2. — С. 25—29.
4. Касаткина Э. П. // Там же. — 1993. — Т. 39, № 5. — С. 90—93.
5. Касаткина Э. П., Соколовская В. Н., Мурсанова Н. М., Ибрагимов Г. В. // Там же. — С. 94—97.
6. Касаткина Э. П. Задержка роста у детей. Дифференциальная диагностика и лечение. — М., 1999.
7. Мазеркина Н. А., Тюльпаков А. Н., Горелышев С. К. и др. // Пробл. эндокринол. — 1996. — Т. 42, № 2. — С. 21—25.
8. Rappaport R., Mugnier E., Limoni C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 2. — P. 452—456.
9. Tauber M., Moulin P., Pienkowski C. et al. // Ibid. — P. 352—354.

Поступила 06.03.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.379-008.64-06:616.154:577:175.325]-008.61-036.1

З. И. Левитская, М. И. Балаболкин, К. В. Антонова

СЛУЧАЙ ИЗОЛИРОВАННОГО ДЕФИЦИТА АКТГ У БОЛЬНОЙ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Кафедра эндокринологии и диабетологии (зав. — проф. М. И. Балаболкин) ФППО ММА им. И. М. Сеченова

Надпочечниковая недостаточность может быть первичной — при поражении надпочечников, и вторичной — при поражении гипоталамо-гипофизарной области, так называемая центральная надпочечниковая недостаточность (ЦНН) [2].

ЦНН чаще развивается при пангипопитуитаризме. Пангипопитуитаризм может быть следствием ряда заболеваний гипоталамо-гипофизарной области, таких как аденома гипофиза, опухоль гипоталамуса, гринулематозные заболевания, воспалительные процессы, сосудистые нарушения и др. [3]. Одной из причин гипопитуитаризма может быть ишемический некроз гипофиза как результат спазма сосудов или диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Последняя причина лежит в основе развития синдрома Шиена после родов.

При вскрытии умерших больных, страдавших сахарным диабетом, в 1—2% случаев имеются данные о наличии ишемического некроза передней доли гипофиза при отсутствии клинических признаков гипопитуитаризма [1]. Клинически развившийся пангипопитуитаризм протекает с выпадением функции СТГ, гонадотропных гормонов, АКТГ, ТТГ. Степень выпадения тропных функций гормонов зависит от глубины некроза передней доли гипофиза. Изолированный дефицит АКТГ — редко встречающаяся патология [4]. Она может быть врожденного или аутоиммунного характера [3], а также результатом сосудистых нарушений: ишемии или ДВС-синдрома [1].

Клиническая картина хронической надпочечниковой недостаточности развивается постепенно, и большинство симптомов неспецифичны. Частыми симптомами являющиеся общая слабость, похудание, анорексия, гипогликемии, гипотония. Похудание может сопровождаться клиникой желудочно-кишечных

расстройств, болями в животе, усиливающимися в период декомпенсации, что может привести к ошибочной диагностике.

При первичной надпочечниковой недостаточности ранним и долгое время единственным симптомом может быть гиперпигментация в результате повышения уровня АКТГ или родственных пептидов.

При ЦНН вследствие выпадения АКТГ гиперпигментация отсутствует. Гиперкалиемию практически не развивается, так как не нарушается секреция альдостерона, регулируемая ренин-ангиотензиновой системой [4]. Последнее обстоятельство препятствует выраженному уменьшению внутрисосудистого объема, и АД длительное время может быть в норме. Поэтому диагноз ЦНН поставить трудно, тем более при изолированном дефиците АКТГ.

В отечественной литературе описание изолированного дефицита АКТГ мы не встретили.

В связи с этим представляет интерес собственное наблюдение больной В., 50 лет, длительно страдающей сахарным диабетом типа 2 на фоне ожирения, артериальной гипертензии, у которой после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу развилась клиническая картина надпочечниковой недостаточности.

Больная В., 50 лет, страдает сахарным диабетом с 36 лет. Заболела на фоне избыточной массы тела (при росте 165 см масса тела составляла 80 кг) и артериальной гипертензии. По поводу сахарного диабета были назначены сахарпонижающие сульфонилмочевинные препараты, чаще манинил 5 по 2—3 таблетки в сутки. Наблюдались гипогликемические состояния. Масса тела

постепенно нарастала, и к 45 годам больная имела избыток массы 35 кг (115 кг).

В 45 и 47 лет (в 1995 и 1997 гг.) больная на фоне гипогликемии перенесла ОНМК по ишемическому типу с правосторонним гемипарезом и нарушением речи с последующим полным восстановлением. В 48 лет (в 1998 г.) в связи с перенесенным ОНМК больная была переведена на инсулинотерапию. В июне 1999 г. больная в связи с частыми гипогликемическими состояниями была переведена на терапию манинилом 5 по 1/2 таблетки 2 раза в день и сиофором по 500 мг 2 раза в день со строгой диетотерапией (10 Х. Е. в сутки). Масса тела к этому времени составляла 115 кг.

В январе 2000 г. больная поступила по скорой медицинской помощи в хирургическое отделение ГKB № 67 с выраженными болями в эпигастральной области, тошнотой, рвотой, резкой слабостью.

Предположительный диагноз острого панкреатита был хирургами отвергнут. Больную перевели в эндокринологическое отделение. Из анамнеза выяснили, что за последние 6 мес больная похудела на 60 кг, связывая эту потерю массы тела с резким ограничением углеводов. В то же время стала нарастать общая и мышечная слабость, появилась анорексия. АД стало снижаться, продолжались гипогликемии. Несмотря на отмену гипотензивных препаратов, наблюдалась гипотония, АД снижалось до 85/40 мм рт. ст., гипогликемические состояния оставались и после отмены сахарпонижающей терапии, ухудшилась память, появилась апатия.

В результате обследования было выявлено: гликемия без сахарпонижающей терапии от 3,9 до 5,0 ммоль/л в течение суток, в крови лимфоцитоз 40–48%, эозинофилы в норме, K^+ и Na^+ в крови в норме, биохимические анализы в норме. Рентгенограмма черепа и турецкого седла, ЭГДС без патологии. Тем не менее состояние больной оставалось тяжелым, ведущими симптомами были общая слабость, анорексия, гипогликемии и гипотония. Этот симптомокомплекс позволил предположить у больной надпочечниковую недостаточность. Предположение подтвердилось исследованием крови на кортизол и АКТГ. Содержание кортизола в крови оказалось резко сниженным (43,2 нмоль/л при норме 250–650 нмоль/л), АКТГ на нижней границе нормы (20,9 пг/мл при норме 8–172 пг/мл).

Поскольку у больной отсутствовали такие симптомы, как гиперпигментация, повышенная потребность в соли, витилиго, которые характерны для первичной надпочечниковой недостаточности, мы предположили наличие ЦНН.

Клинические данные и данные гормональных исследований свидетельствовали в пользу надпочечниковой недостаточности центрального генеза.

Чтобы убедиться в изолированном выпадении АКТГ, исследовали кровь на ТТГ, тиреоидные гормоны, СТГ и ФСГ (ТТГ 2,55 мкМЕ/мл при норме 0,47–5,01 мкЕД/мл, свТ₄ 19,3 при норме 11,5–23 мкЕд/л, ФСГ 220 мЕ/л при норме 18–153 мЕ/л, СТГ 0,59 при норме 0,5–5,0 нг/мл, альдостерон 21 пг/мл при норме 8–172 пг/мл).

Нормальные показатели ТТГ, СТГ и повышение уровня ФСГ в менопаузе свидетельствуют об изолированном дефиците АКТГ, а нормальные значения альдостерона подтверждают вторичную надпочечниковую недостаточность.

Для более достоверного доказательства недостаточности АКТГ и СТГ желательно было бы провести пробу с инсулином. Однако, учитывая сердечно-сосудистую патологию, выраженные гипогликемии даже без сахарпонижающей терапии, очень низкие значения кортизола, эта проба была не показана.

На основании анамнеза, клиники, полученных результатов обследования был поставлен диагноз изолированного дефицита АКТГ у больной, страдающей сахарным диабетом типа 2.

Характерными симптомами у наблюдаемой нами больной были гипогликемии (что заставило отменить сахарпонижающую терапию), анорексия, похудание за 6 мес на 60 (!) кг, нарастание общей слабости, снижение АД.

Болевой синдром со стороны желудочно-кишечного тракта с тошнотой и рвотой был также обусловлен надпочечниковой недостаточностью. Снижение уровня кортизола ниже 140 нмоль/л также подтверждает диагноз надпочечниковой недостаточности [3].

Анализ всех клинических нарушений, подтвержденных гормональными исследованиями, позволил поставить патогенетически обоснованный диагноз и назначить соответствующую терапию: в течение 2 нед больной вводили гидрокортизон 100 мг/сут, 5% раствор глюкозы с аскорбиновой кислотой.

У больной улучшилось общее самочувствие, появился аппетит, уменьшилась слабость, повысилось АД. Это позволило перевести больную на терапию преднизолоном в дозе 10 мг/сут и 0,05 мг кортинафа, так как АД оставалось в пределах 90/60 мм рт. ст. За время пребывания в стационаре больная прибавила в массе 3 кг, нормализовалось АД (120/70–110/60 мм рт. ст.), уменьшилась общая слабость, больная стала активнее, гликемия без сахарпонижающей терапии в течение суток колебалась от 4,4 до 9,4 ммоль/л.

При выписке больной были рекомендованы прием преднизолона по 10 мг/сут, контроль АД, массы тела, гликемии и наблюдение у эндокринолога.

После выписки состояние продолжало улучшаться, что позволило больной поступить на работу, связанную с двигательной активностью.

Таким образом, представленный клинический случай ЦНН сложен в патогенетическом и диагностическом плане в связи с тем, что клиническая картина развития заболевания не специфична и часто протекает под "маской" нейроциркуляторной дистонии по гипотоническому типу, астении, депрессии, заболевания желудочно-кишечного тракта.

У наблюдаемой нами больной причину развития заболевания скорее всего можно связать с макро- и микроангиопатией, которые явились осложнениями сахарного диабета типа 2 длительностью в 14 лет. В результате нарушения мозгового кровообращения в 1995 и 1997 гг., возможно, произошел ишемический некроз гипофиза с частичным дефицитом АКТГ.

В прогностическом плане необходимо дальнейшее наблюдение за функцией щитовидной железы, не исключено, что может присоединиться выпадение и других тропных гормонов, а также за гликемией.

Описанный случай должен привлечь внимание врачей к анализу состояния больного сахарным диабетом с сосудистыми осложнениями на предмет выпадения тропных функций гипофиза в результате его ишемии и некроза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998. — С. 196, 515.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. Краткий справочник. — М., 1998. — С. 32.
3. Секреты эндокринологии. — М., 1998. — С. 203–214.

Поступила 24.01.01

♦ РЕЦЕНЗИЯ

© М. Н. СОЛУН, 2002

УДК 616.8-02:616.379-008.64(049.32)

С. В. Котов, А. П. Калинин, И. Г. Рудакова. **Диабетическая нейропатия** — М., 2000. — 228 с.

Различные формы поражения нервной системы у больных старым диабетом (СД) встречаются с такой частотой, что приходится рассматривать их не как осложнения, а как проявления этого распространенного заболевания. Такова точка зрения авторов рецензируемой монографии, и у меня она не вызывает возражений.

В то же время среди множества научных изданий, посвященных различным аспектам проблемы СД, работы, характеризующие особенности поражения нервной системы при этом заболевании, занимают весьма скромное место.

Авторы рецензируемой монографии, вышедшей в серии "Библиотека практикующего врача", восполнили этот пробел. Они сумели в сравнительно небольшой по объему книге рассмотреть на современном уровне физиологические аспекты углеводного обмена и специально — метаболизм глюкозы в нервной системе, основные звенья патогенеза диабетической нейропатии (ДН), а также представили классификацию ДН, ее клинические формы, вопросы диагностики, лечения и профилактики поздних неврологических осложнений СД.

Монография написана превосходным литературным языком, что в немалой степени способствует овладению сложным материалом. Обращают на себя внимание хорошо выполненные и удачно вписанные в ткань повествования иллюстрации.

Не вдаваясь в детальное рассмотрение глав монографии, считаю необходимым остановиться на некоторых положениях, особо значимых, по моему мнению. При изложении основных звеньев патогенеза ДН авторы ставят во главу угла микроангиопатию (с. 37), специально выделяя поражение *vasa nervorum*. Однако наряду с этим (и в непосредственной связи) они обсуждают роль тканевой гипоксии, полиолового шунта (известно, что в условиях дефицита инсулина активизируется полиоловый шунт в инсулиннезависимых тканях, в том числе в нервной), дефицита миоинозитола, гликирования белков.

Особое внимание авторы уделяют проблеме окислительного стресса (с. 42), справедливо полагая, что гипергликемия — важнейшее патогенетическое звено СД — сопровождается нарушением соотношения про- и антиоксидантов, а это в свою очередь приводит к возрастанию концентрации в клетках свободных радикалов с их повреждающим воздействием на клеточные структуры. Если принять во внимание тот факт, что концентрация ферментов антиоксидантной защиты в периферических нервах человека в 10 раз и более ниже, чем в печени или вещества мозга, то станет понятной частота поражения периферической нервной системы при СД. К числу патогенетических звеньев ДН авторы относят уменьшение синтеза и повышенное разрушение оксида азота, а также дефицит α -липоевой кислоты.

Наиболее подробно в монографии представлено 2 раздела: диагностика (глава 5, с. 76—127) и лечение (глава 7, с. 150—210) ДН. Хочу привлечь особое внимание клиницистов к следующим формам патологии: автономной (висцеральной) нейропатии и острым нервно-психическим расстройствам на фоне декомпенсации метаболизма.

Рассматривая различные аспекты автономной нейропатии, авторы специально выделяют следующие ее варианты: кардиоваскулярный, гастроинтестинальный и урогенитальный (с. 100—104).

Среди сердечно-сосудистых нарушений привлекают к себе внимание монотонная синусовая тахикардия и ортостатическая гипотензия. Знание механизма этих нарушений необходимо для выбора адекватной лекарственной терапии и возможного предупреждения внезапной смерти.

Авторы кратко рассматривают проявления диабетического гастропареза, энтеропатии, а также механизмы развития импотенции, атонии мочевого пузыря с последующим присоединением восходящего воспалительного процесса.

Велика практическая значимость раздела монографии, посвященного острым нервно-психическим расстройствам на фоне декомпенсации метаболизма (с. 107—118), кульминацией которой является развитие кетоацидотической или гиперосмоляр-

ной комы. Острые нервно-психические расстройства, возникающие при гипогликемии, авторы подразделяют на 5 групп: без расстройства сознания (вегетативные) — синдром вегетативной дисфункции; с нарушением сознания — снижение уровня бодрствования разной степени выраженности вплоть до развития комы; возможное развитие психических расстройств, моторных феноменов стволового уровня; наконец, встречаются расстройства смешанного характера.

Заслуживает особого внимания тезис авторов о том, что и гипо-, и гипердиагностика гипогликемий могут иметь для пациента драматические последствия.

Литература последних лет содержит много сообщений, посвященных метаболическому синдрому — синдрому Х. Авторы рецензируемой монографии также не сочли возможным упустить без внимания этот синдром в силу его широкой распространенности и большой практической значимости (с. 123).

Большое впечатление производит приводимое авторами клиническое наблюдение, которое иллюстрирует особенности развития цереброваскулярного заболевания у пациента 43 лет, имевшего все составляющие метаболического синдрома.

Значительное место в монографии занимает описание современных методов диагностики ДН, а именно: электронейромиографии, электрофизиологических тестов, электроэнцефалографии, проб, используемых для проведения нейропсихологического обследования, и др. Для диагностики цереброваскулярных нарушений авторы предлагают применять неинвазивные методы визуализации головного мозга, экстра- и интракраниальных сосудов, среди которых наиболее распространены методы ультразвуковой и транскраниальной доплерографии. С помощью магнитно-резонансной томографии выявляют различные формы цереброваскулярной патологии. По данным авторов монографии, высокоинформативным методом диагностики патологии магистральных сосудов головы и интракраниальных артерий является магнитно-резонансная ангиография.

В монографии достаточно подробно представлены основные направления терапии ДН: использование вазоактивных препаратов, различающихся по месту приложения их действия, и средств, влияющих на метаболические процессы.

Среди препаратов антиагрегантного действия авторы называют аспирин, трентал и его пролонгированную форму трентал-400, тиклид.

Высокую оценку получили в монографии хорошо известные препараты: кавинтон (винпоцетин), стугерон, сермион и др. Особого упоминания, по мнению авторов, заслуживает инстенон, комбинированный препарат, использование которого позволяет уменьшить общий объем медикаментозной терапии.

Большое внимание уделено вопросам стратегии и тактики гипотензивной терапии с указанием возможных неблагоприятных эффектов при использовании различных препаратов.

Что касается метаболической терапии, то она также представлена достаточно полно. Среди рекомендуемых лекарственных средств — препараты α -липоевой кислоты (эспа-липон и тиоктаид), витамины А, С, Е, оказывающие антигипоксическое действие, витамины В₁, В₆, В₁₂, характеризующиеся нейротропным влиянием. Отмечена высокая эффективность при парентеральном введении и приеме внутрь комбинированного препарата витаминов группы В — мильгаммы.

Среди других препаратов следует назвать ноотропил, глицин, энцефабол, пикамилон, актовегин и др.; информацию о механизме действия указанных препаратов и способах их применения можно почерпнуть на страницах рецензируемой монографии.

На основании изложенного считаю возможным сделать следующее заключение: монография С. В. Котова, А. П. Калинин и И. Г. Рудаковой "Диабетическая нейропатия", несомненно, заслуживает высокой оценки по актуальности проблемы, информативности представленного материала и прекрасной форме изложения.

М. Н. Солун

И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. **Эндокринология**. — М., 2000. — 631 с.

Вышел из печати учебник эндокринологии для медицинских вузов, написанный заведующим кафедрой эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова акад. РАМН И. И. Дедовым с сотрудниками — проф. Г. А. Мельниченко и ассистентом канд. мед. наук В. В. Фадеевым.

Учебная литература по эндокринологии для медицинских вузов имеет свою историю. Первый учебник эндокринологии в СССР был написан одним из основателей отечественной эндокринологии проф. В. Д. Шервинским еще в 1929 г., когда эндокринологию изучали в составе общей терапии. С появлением в учебных планах медицинских вузов самостоятельной дисциплины "Эндокринология" был издан учебник зав. курсом эндокринологии II ММИ проф. В. В. Потемкина. Этот учебник был издан в 1986 г. и после основательной переработки и дополнений переиздан в 1993 г.

В 1989 г. появился третий учебник эндокринологии для медицинских вузов, написанный зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии факультета последипломного образования ММА им. И. М. Сеченова проф. М. И. Балаболкиным, рассчитанный для системы последипломного образования. Учебник был с одобрением встречен сотрудниками медицинских вузов и переиздан в 1998 г.

Учебник акад. РАМН И. И. Дедова и соавт. продолжает лучшие традиции предыдущих отечественных учебников, обобщает новые данные в теоретической и практической эндокринологии и преподносит материал в форме, отражающей последние достижения педагогической науки.

Учебник состоит из введения и 14 глав, посвященных разным разделам эндокринологии, а также включает в себя приложения об уровне гормонов и кодах международной классификации.

Во введении изложена краткая история развития эндокринологии как научной дисциплины. Ценно, что здесь указаны и достижения в эндокринологии последних десятилетий XX века.

Глава 1 посвящена физиологии эндокринной системы, здесь на современном уровне изложены принципы организации эндокринной системы, отражены вопросы биосинтеза гормонов, регуляции деятельности эндокринных желез.

В главе 2 "Общие вопросы патологии эндокринной системы. Гормонотерапия" рассмотрена патофизиология эндокринной системы. Следует отметить, что здесь же удачно изложены общие принципы гормонотерапии с учетом патофизиологических нарушений в эндокринной системе.

В главе 3 "Семиотика эндокринных заболеваний" приведена не просто симптоматика эндокринных заболеваний. В этой главе авторы останавливаются на типичных врачебных ошибках при обследовании, их причинах и путях их исключения. Изложение материала в виде таблиц, схем значительно улучшает восприятие материала.

В главе 4, где изложены "лабораторные и инструментальные методы диагностики эндокринопатий", приведены все современные методы верификации эндокринных заболеваний. Авторы обратили особое внимание на такие современные методы исследований, как радиоиммунный анализ, генетический анализ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Акад. И. И. Дедов, являющийся одним из пионеров использования магнитно-резонансной томографии в эндокринологии, значительное место уделяет правильной интерпретации результатов этих сложных исследований.

Остальные главы учебника посвящены систематическому изложению основных эндокринных заболеваний. Следует отметить, что каждой главе предпосланы данные об анатомии, физиологии, биосинтезе соответствующих гормонов, методах исследования, классификации заболеваний. Такой подход значительно облегчает понимание вопросов соответствующей патологии.

Глава 5 посвящена гипоталамо-гипофизарным заболеваниям. Это один из самых сложных разделов клинической эндокринологии. Однако авторы учебника, будучи крупными исследователями этой проблемы, сумели ясно и доступно для студента изложить клинику, диагностику и лечение заболеваний этой системы. Изложение клинического материала подкреплено запоминающимися клиническими примерами.

Глава 6 посвящена заболеваниям щитовидной железы. Здесь с современных позиций изложены вопросы йоддефицитных состояний. Мы полагаем, что для будущего клинициста особый интерес представит раздел "Синдромы резистентности к тиреоидным гормонам".

В главе 7 "Заболевания надпочечников" в доступной форме изложены как частые, так и редкие синдромы при поражениях этих желез. Особенно интересен раздел, посвященный синдрому Кушинга, где авторы останавливаются на имеющихся разночтениях по этой проблеме. Хорошо изложены вопросы диагностики и лечения этой патологии.

Главы 8 и 9 посвящены болезням репродуктивной системы женского и мужского организмов. Эти главы являются своего рода краткой энциклопедией репродуктивной системы: изложены все основные синдромы, ведущие к патологическим сдвигам в половых железах. Авторы дают современные рекомендации по ряду дискуссионных вопросов (крипторхизм, иммунное бесплодие и др.).

Глава 10 посвящена основному разделу эндокринологии — сахарному диабету. В этой главе обобщены взгляды ведущих ученых мира на проблемы этиологии и патогенеза, клиники и лечения; приведена новейшая этиологическая классификация сахарного диабета. Подробно, с современных позиций изложены основные подходы к лечению сахарного диабета: диетотерапии, инсулинотерапии, пероральным средствам. Этот раздел дополнен удачными схемами алгоритмов лечения, в том числе при беременности, при оперативных вмешательствах. Изложены рекомендации по организации обучения пациентов.

Глава 11 посвящена патологии фосфорно-кальциевого обмена и болезням паращитовидных желез. Ранее при изложении аналогичных проблем часто упускали проблему остеопороза. Следует отметить, что этот недостаток некоторых руководств и учебников рецензируемому учебнику не свойствен. Достаточно полно изложены проблемы остеопороза, вопросы его лечения и профилактики.

В отдельной главе (глава 12) представлены синдромы полигандулярной недостаточности.

В главе 13 изложены вопросы диагностики и лечения опухолей эндокринной части поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. Отрадно отметить, что сюда вошли и такие редкие разделы, как гастринома, вилома, карциноидный синдром, синдром множественных эндокринных неоплазий.

Глава 14 посвящена нарушениям жирового обмена. Излагая эту проблему, авторы остановились на особенностях жировой ткани, без чего трудно было бы понять ряд вопросов патогенеза ожирения.

Таким образом, в учебнике И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеева изложены все основные проблемы теоретической и клинической эндокринологии. Учебник богат иллюстрирован оригинальными рисунками, схемами, таблицами, фотографиями, написан простым, доступным для студента языком. Он, по-видимому, может быть использован как студентами IV и VI курсов, так и на этапе последипломного образования. Студенты и преподаватели медицинских вузов, безусловно, получили хороший учебник. Можно полагать, что он может быть использован и в качестве краткого руководства для врачей. Конечно, учебник можно было бы снабдить и некоторыми тестовыми вопросами и клиническими задачами, но объем учебника и так оказался слишком большим, особенно если учесть, что в современных государственных образовательных стандартах эндокринологии уделено очень скромное место. Написать меньше — означало скомкать материал. По-видимому, необходимо пересмотреть отношение к эндокринологии при создании государственных стандартов третьего поколения (2005 г.), где необходимо увеличить учебное время, отводимое на изучение эндокринологии.

Есть еще один вопрос: сможет ли тираж 10 тыс. обеспечить потребности 50 вузов страны, если учесть, что учебник будет использоваться на нескольких этапах обучения?

Еще раз хочется отметить отличное полиграфическое исполнение книги. Хотелось бы, чтобы Минздрав РФ централизованно обеспечил вузы хотя бы частью необходимого количества этого учебника, так как нынешнее тяжелое финансовое положение медицинских вузов не позволит им закупить учебник.

С. А. Абусуев (Махачкала)