

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1. 2005

Том 51

Министерство здравоохранения  
и социального развития  
Российской Федерации  
ГУ 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  
ОАО «Издательство "Медицина"»  
Тел. (095) 924-12-41

E-mail: meditsina@mtu-net.ru  
WWW страница: www.medlit.ru

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

#### ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел./факс (095) 708-32-86

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

Редактор *Н. К. Гришина*  
Переводчик *Т. А. Четкина*  
Художественный редактор *М. Б. Белякова*  
Корректор *Е. В. Кулачинская*

Сдано в набор 11.10.2004.  
Подписано в печать 26.11.2004.  
Формат 60 × 88<sup>1</sup>/<sub>8</sub>  
Печать офсетная  
Печ. л. 7,00 + 0,50 цв. вкл.  
Усл. печ. л. 7,35.  
Усл. кр.-отг. 10,78.  
Уч.-изд. л. 9,70.  
Заказ 21.

Отпечатано в Подольской типографии ЧПК  
142110, г. Подольск, ул. Кирова, 25.

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. 51 2005. № 1 1—56.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО  
"МЕДИЦИНА"», 2005

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 51

январь—февраль

1 • 2005

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)  
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)

## СОДЕРЖАНИЕ

### Клиническая эндокринология

- Фадеев В. В., Дроздовский Б. Я., Гусева Т. Н., Гарбузов П. И., Бузиашвили И. И., Мельниченко Г. А. Отдаленные результаты лечения токсического зоба радиоактивным <sup>131</sup>I . . . . . 3
- Гринева Е. Н., Малахова Т. В., Горюшкина Е. В. Роль тонкоигльной аспирационной биопсии в диагностике узловых образований щитовидной железы . . . . . 10
- Дедов И. И., Пищулин А. А., Яровая И. С., Акмаев Р. И. Опыт применения пиоглитазона (актоса) в лечении синдрома поликистозных яичников . . . . . 15
- Карлович Н. В., Мохорт Т. В., Воронцова Т. В. Распространенность и характер аутоиммунной патологии щитовидной железы у лиц молодого возраста с сахарным диабетом типа I . . . . . 19
- Яновская Э. Ю., Одуд Е. А., Попенко В. И., Жулера Л. Ю., Тимофеев А. В. Оценка риска сахарного диабета типа 1 у детей с пограничной гипергликемией натощак путем определения аутоантител к островковым клеткам. . . . . 25
- Гараган С. Ф. Значение неинвазивных методов исследования в ранней диагностике диабетических ангиопатий . . . . . 28
- Кондратьева Е. И., Пузырев В. П., Суханова Г. А., Кравец Е. Б., Спирина Л. В., Косьянкова Т. В., Тарасенко Н. В., Ваганова Т. В. Генетические и биохимические механизмы формирования диабетической нефропатии у детей. . . . . 30
- Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Смагина Л. В. Перспективы влияния гипотензивной терапии на патогенетические механизмы синдрома инсулинорезистентности. . . . . 34
- Заметки из практики
- Свириденко Н. Ю. Функциональная автономия при эндемическом зобе. . . . . 40
- Экспериментальная эндокринология
- Клебановас Ю., Лашас Л., Лашене Д., Пангоните Д. Влияние препарата рекомбинантного гормона роста человека биосомы на процесс заживления глубокого ожога кожи крыс. . . . . 42
- Абдувалиев А. А., Гильдиева М. С., Саатов Т. С. Биологические эффекты тироксина в экспериментальном канцерогенезе. . . . . 46
- Обзоры
- Егоров А. В., Свириденко Н. Ю., Платонова Н. М. Особенности функционального состояния щитовидной железы после проведения диагностических исследований с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств . . . . . 50
- Моргунова Т. Б., Фадеев В. В. Заместительная терапия гипотироза препаратами тиреоидных гормонов — один гормон или два? . . . . . 53

## CONTENTS

### Clinical Endocrinology

- Fadeyev V. V., Drozdovsky B. Ya., Guseva T. N., Garbuzov P. I., Buziashvili I. I., Melnichenko G. A. Long-term results of treatment of toxic goiter with radioactive <sup>131</sup>I . . . . . 3
- Grineva Ye. N., Malakhova T. V., Goryushkina Ye. V. The role of thin-needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules . . . . . 10
- Dedov I. I., Pishchulin A. A., Yarovaya I. S., Akmayev R. I. Experience with pioglitazone (actos) in the treatment of polycystic ovary syndrome . . . . . 15
- Karlovich N. V., Mokhort T. V., Vorontsova T. V. The prevalence and pattern of autoimmune thyroid disease in young patients with type I diabetes mellitus . . . . . 19
- Yanovskaya E. Yu., Odud Ye. A., Popenko V. I., Zhuleva L. Yu., Timofeyev A. V. Assessment of the risk of type I diabetes mellitus in children with borderline fasting hyperglycemia by determining islet-cell autoantibodies . . . . . 25
- Garagan S. F. Value of noninvasive studies in the early diagnosis of diabetic angiopathies . . . . . 28
- Kondratyeva Ye. I., Puzyrev V. P., Sukhanova G. A., Kravets Ye. B., Spirina L. V., Kosyankova T. V., Tarasenko N. V., Vaganova T. V. The genetic and biochemical mechanisms of the development of diabetic nephropathy in children . . . . . 30
- Ametov A. S., Demidova T. Yu., Smagina L. V. Prospects of the impact of antihypertensive therapy on the pathogenetic mechanisms of insulin resistance . . . . . 34
- Clinical Notes
- Sviridenko N. Yu. Functional autonomy in endemic goiter . . . . . 40
- Experimental Endocrinology
- Klebanovas J., Lashas L., Lashiene D., Pangonyte D. Effects of the recombinant human growth hormone drug biosome on deep skin burn healing in rats . . . . . 42
- Abduvaliyev A. A., Gildiyeva M. S., Saatov T. S. Biological effects of thyroxine in experimental carcinogenesis . . . . . 46
- Reviews
- Yegorov A. V., Sviridenko N. Yu., Platonova N. M. Thyroid functional features after diagnostic studies with iodine-containing X-ray contrast substances . . . . . 50
- Morgunova T. B., Fadeyev V. V. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroid hormonal drugs: one or two hormones? . . . . . 53

Уважаемые читатели!

Редакция журнала предполагает посвятить  
№ 2 2005 г. обзорным статьям.

## ◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.849.2.03:616.441-006.5].036.8

В. В. Фадеев<sup>1</sup>, Б. Я. Дроздовский<sup>2</sup>, Т. Н. Гусева<sup>2</sup>, П. И. Гарбузов<sup>2</sup>, И. И. Бузиашвили<sup>1</sup>, Г. А. Мельниченко<sup>1,3</sup>ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА РАДИОАКТИВНЫМ <sup>131</sup>IКафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова<sup>1</sup>, отделение радиохирургического лечения открытыми радионуклидами (зав. Б. Я. Дроздовский) Медицинского радиологического научного центра (дир. — акад. РАМН А. Ф. Цыб) РАМН<sup>2</sup>, Обнинск, ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН<sup>3</sup>, Москва

В исследование включено 103 пациента с токсическим зобом, среди которых у 75 диагностировалась болезнь Грейвса (БГ), а у 28 — функциональная автономия (ФА) щитовидной железы (ЩЖ), которая в большинстве случаев была представлена многоузловым токсическим зобом. Все пациенты получили терапию <sup>131</sup>I, после чего наблюдались динамически; длительность наблюдения пациентов, у которых на момент написания работы сохранялся эутиреоз, составила 18 мес [10; 28]. В результате было показано, что лечение БГ в 86,7% случаев заканчивалось либо гипотиреозом (53,4%), либо рецидивом тиреотоксикоза (33,3%) и лишь в 13,3% случаев — эутиреозом. При ФА развитие рецидива тиреотоксикоза происходило статистически значимо реже (10,7%;  $p = 0,041$ ), а сохранение эутиреоидного состояния — статистически значимо чаще (46,4%;  $p < 0,001$ ). Сделан вывод о том, что оптимальной целью терапии <sup>131</sup>I при БГ является разрушение ЩЖ и достижение стойкого гипотиреоза, а при ФА — достижение либо эутиреоза, либо гипотиреоза. Было показано, что назначение при БГ относительно малых активностей <sup>131</sup>I (исходя из расчетной поглощенной дозы 100–200 Гр) сопровождается высоким (33,3%) риском рецидива тиреотоксикоза. Основным прогностическим фактором, определяющим отдаленный прогноз терапии <sup>131</sup>I, является объем ЩЖ, а высокий уровень свободного  $T_4$  через 1 мес после назначения <sup>131</sup>I и/или необходимость временного назначения пациенту тиреостатической терапии сопряжены с высоким риском рецидива тиреотоксикоза.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, болезнь Грейвса, многоузловой зоб, терапия <sup>131</sup>I

The study included 103 patients with toxic goiter, among whom 75 patients were diagnosed as having Graves' disease (GD) and 28 had thyroid functional autonomy (FA) that was presented with toxic multinodular goiter in most cases. All the patients received <sup>131</sup>I therapy, then they were followed up; the duration of the follow-up of the patients in whom euthyroidism was preserved at the moment this paper was being written was 18 [10; 28] months. The treatment of GD in 86.7% of the cases ended either with hypothyroidism (53.4%), recurrent thyrotoxicosis (33.3%), or with euthyroidism (13.3%). In FA, recurrent thyrotoxicosis developed statistically less frequently (10.7%;  $p = 0.041$ ) and a euthyroid state was statistically more frequent (46.4%;  $p < 0.001$ ). It was concluded that the optimal purpose of <sup>131</sup>I therapy for GD was to destroy the thyroid gland and to achieve persistent hypothyroidism, but, in FA, to achieve either euthyroidism or hypothyroidism. The use the relatively low activities of <sup>131</sup>I (on the basis of the estimated absorbed dose of 100–200 Gy) was demonstrated to be accompanied by a high (33.33%) risk for recurrent thyrotoxicosis. The volume of the thyroid gland is the major predictor of the late outcome of <sup>131</sup>I therapy; but the high level of free  $T_4$  after 1 month of <sup>131</sup>I therapy and/or the necessity of temporary use of thyrostatic therapy involve a high risk for recurrent thyrotoxicosis.

Key words: thyrotoxicosis, Graves' disease, multinodular goiter, <sup>131</sup>I therapy

Терапия радиоактивным <sup>131</sup>I на сегодняшний день в большинстве стран мира является наиболее часто используемым методом лечения токсического зоба [9]. Если в прошлом она воспринималась как метод лечения пациентов старше 45–50 лет, то в настоящее время в большинстве стран какие-либо возрастные ограничения на ее использование сняты, поскольку было показано, что в любом возрасте, включая детский, терапия <sup>131</sup>I является наиболее безопасным и экономически рациональным методом лечения [10]. Наряду с этим были получены важные данные о том, что именно в молодом возрасте вероятность рецидива тиреотоксикоза после курса тиреостатической терапии по поводу болезни Грейвса (БГ) наиболее высока [21]. К настоящему времени не опубликовано данных о том, что терапия <sup>131</sup>I сопровождается снижением фертильности, общей заболеваемости раком или нарушениями развития потомства. Лучевая нагрузка на gonady при терапии <sup>131</sup>I по поводу токсического зоба не превышает таковую при иригографии или пие-

лографии [10]. В нашей стране по ряду причин этот безопасный, эффективный и дешевый метод лечения в последние несколько десятилетий практически выпал из арсенала эндокринологов [1].

Целью лечения <sup>131</sup>I является разрушение гиперфункционирующих тироцитов в таком объеме, который достаточен для ликвидации тиреотоксикоза и достижения стойкого эутиреоидного либо гипотиреоидного состояния. Объем щитовидной железы (ЩЖ) при этом дозозависимо уменьшается примерно на 50–60% на протяжении 1-го года, при этом наиболее быстро в течение первых 3 мес [16]; через 2 года после лечения какого-либо уменьшения размера ЩЖ, как правило, уже не происходит [17]. Целью нашей работы явились оценка отдаленного катамнеза пациентов с различными вариантами токсического зоба, которые получали терапию <sup>131</sup>I, и разработка на основании полученных данных оптимальных дифференцированных принципов этого метода лечения.

## Материалы и методы

**Пациенты.** В исследование были включены 103 пациента, которых в 2000—2003 гг. госпитализировали или наблюдали амбулаторно в клинике эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова с диагнозом различных форм токсического зоба. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. В нозологической структуре токсического зоба доминировала БГ (диффузный токсический зоб), а различные варианты функциональной автономии (ФА) ЩЖ (узловой и многоузловой токсический зоб) встречались существенно реже (75 и 28 пациентов соответственно). Постановка нозологического диагноза базировалась на наличии или отсутствии эндокринной офтальмопатии и узловых образований в ЩЖ, а также на основании данных сцинтиграфии ЩЖ (характер распределения  $^{99m}\text{Tc}$ ) и повышения уровня антител к ЩЖ. Как следует из табл. 1, пациенты с БГ были существенно моложе пациентов с ФА ( $T = 2129$ ;  $p < 0,001$ ).

Всех обследованных направляли на терапию  $^{131}\text{I}$  в отделение радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ РАМН (Обнинск), после чего проводили их динамическое наблюдение, подразумевающее оценку функции и размера ЩЖ. Перед назначением терапии  $^{131}\text{I}$  большинство пациентов получали тиреостатическую терапию тиамазолом или пропилтиоурацилом, которую отменяли за 10—14 дней до госпитализации в радиологическую клинику. Исходы терапии  $^{131}\text{I}$  трактовались следующим образом.

1. **Гипотиреоз:** у пациента через тот или иной промежуток времени после получения  $^{131}\text{I}$  как минимум при двукратном исследовании с интервалом 3—4 мес определялось повышение уровня ТТГ.

2. **Рецидив тиреотоксикоза:** у пациента через 6—12 мес после терапии  $^{131}\text{I}$  сохранялось подавление уровня ТТГ. Через 6 мес рецидив констатировали только при сохранении значительно выраженного тиреотоксикоза с многократным повышением уровня тиреоидных гормонов. Во всех случаях сохранения выраженного тиреотоксикоза после получения  $^{131}\text{I}$  пациентам временно (2—3 мес) назначали тиреостатические препараты с целью ожидания максимального эффекта от проведенной терапии. Всех пациентов с рецидивом тиреотоксикоза направляли на повторную терапию  $^{131}\text{I}$ , при этом результаты второго курса терапии  $^{131}\text{I}$ , который в большинстве случаев заканчивался стойким гипотиреозом, в этой работе не анализируются.

3. **Эутиреоз:** у пациента на момент написания работы, но минимум на протяжении 8 мес после получения  $^{131}\text{I}$  сохраняется нормальный уровень ТТГ и  $\text{fT}_4$ . Длительность наблюдения пациентов, у которых после терапии произошла нормализация функции ЩЖ и у которых на момент написания работы диагностировался эутиреоз, составила от 8 до 36 мес: 18 [10; 28].

Указанные временные интервалы были выбраны в связи с тем, что, по мнению большинства авторов, подводить итоги терапии  $^{131}\text{I}$  обычно принято примерно через полгода: сохранение тиреотоксикоза дольше этого срока, как правило, рассматривается как показание к повторному назначению  $^{131}\text{I}$  [22].

**Лабораторные методы.** Уровень ТТГ (норма 0,4—4 мЕД/л),  $\text{fT}_4$  (норма 11,5—23,2 пмоль/л) и  $\text{fT}_3$  (норма 3,2—7,2 пмоль/л) оценивали иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immulite" на автоматическом анализаторе ("Diagnostic Products Corporation", Лос-Анджелес, США).

**Инструментальные методы.** Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ проводили с помощью аппарата TOSBEE SSA-240A с линейным датчиком 7,5 МГц. Увеличенным считали объем ЩЖ, превышающий 18 мл у женщин и 25 мл у мужчин, рассчитанный по формуле J. Vgann (1981). Клинически значимыми узловыми образованиями считали таковые, превышающие 1 см в диаметре. При обнаружении таких узловых образований всем пациентам выполняли пункционную биопсию; ни у кого из включенных в исследование пациентов данных, указывающих на опухолевый процесс в ЩЖ, не получено. У пациентов с операциями на ЩЖ в анамнезе оценивали объем оставшейся ткани.

**Терапия радиоактивным  $^{131}\text{I}$ .** Терапия  $^{131}\text{I}$  подразумевала прием per os изотонического водного раствора натрия йодида ( $\text{Na-}^{131}\text{I}$ ).  $\text{Na-}^{131}\text{I}$  в изотоническом стерильном растворе производили в соответствии с ФС 42-001833979-02 в филиале ГНЦ РФ НИФХИ им. Л. Я. Карпова (Обнинск). Индивидуальное дозиметрическое планирование (расчет необходимой активности  $^{131}\text{I}$  для формирования в ЩЖ желаемой поглощенной дозы) подразумевало радиометрические измерения в течение 4 сут после введения пациенту диагностической активности 600 кБк  $^{131}\text{I}$  (первое через 4—6 ч, затем 1—2 раза в сутки); построение кривой накопления — выведения  $^{131}\text{I}$  из ЩЖ; расчет активности  $^{131}\text{I}$ , необходимой для получения поглощенной дозы в ЩЖ, назначенной врачом; после введения терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  у части пациентов в течение

Таблица 1

Общая характеристика наблюдавшихся пациентов ( $n = 103$ )

Заболевание	Число больных	Пол		Возраст, годы Мс [25; 75]	Операции на ЩЖ в анамнезе	Зоб		ЭОП
		м.	ж.			диффузный	узловой и многоузловой	
БГ	75	14	61	44 [38,5; 54,5]*	9 (12%)	59	16	25 (33,3%)
ФА	28	1	27	63,5 [54,8; 70]*	5 (17,9%)	1	27	—

Примечание. \* —  $T = 2129$ ;  $p < 0,001$ . ЭОП — эндокринная офтальмопатия.

Таблица 2

Результаты терапии  $^{131}\text{I}$  в зависимости от этиологии тиреотоксикоза

Заболевание	Число больных	Рецидив		Гипотиреоз		Эутиреоз	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
БГ	75	25	33,3 <sup>1</sup>	40	53,4 <sup>2</sup>	10	13,3 <sup>3</sup>
ФА	28	3	10,7 <sup>1</sup>	12	42,9 <sup>2</sup>	13	46,4 <sup>3</sup>

$$^1\chi^2 = 4,2; p = 0,041.$$

$$^2\chi^2 = 0,53; p = 0,47.$$

$$^3\chi^2 = 11,04; p < 0,001.$$

3–4 сут проводили радиометрические измерения величины активности в ЩЖ и рассчитывали поглощенную дозу. Оценку активности в ЩЖ проводили на радиометре на базе многоканального анализатора, спектрометрического тракта типа "Вектор" с двумя усилителями и двумя коллимированными сцинтилляционными блоками детектирования, размещенными на штативе фирмы "Гамма" (Венгрия).

С учетом полученных данных при радиометрических измерениях с диагностической активностью расчет терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  для получения заданной поглощенной дозы в ЩЖ проводили по формуле

$$A = \frac{k \cdot \text{Vol.} \cdot D}{U \cdot t_{\text{эф}}},$$

где  $A$  — активность  $^{131}\text{I}$  (в МБк); Vol. — объем ЩЖ (в мл);  $D$  — заданная поглощенная доза  $^{131}\text{I}$  (в Гр);  $U$  — максимальный процент накопления  $^{131}\text{I}$  через 24 ч;  $t_{\text{эф}}$  — эффективный период полувыведения  $^{131}\text{I}$  (в днях);  $k$  — коэффициент, зависящий от объема (массы) ЩЖ, варьирующий от 26,3 на 1 мл до 22,2 на 60 мл. Приведенный расчет основан на модернизированной формуле Quimby—Blomfield [5], которая в тех или иных модификациях используется с конца 40-х годов XX века по настоящее время [14, 20], в том числе и в СССР в 60–70-х годах [2].

Поглощенную дозу, которую определяли у части пациентов, рассчитывали по формуле

$$D = KA \frac{\int_0^t \gamma(t) dt}{M},$$

где  $K = 4,05$  нормировочный коэффициент (в г · Гр/мКи);  $A$  — введенная активность  $^{131}\text{I}$  (в мКи);  $\gamma(t)$  — доля от введенной активности  $^{131}\text{I}$ , находящегося в ЩЖ пациента в момент времени  $t$  (в отн. ед.);  $t$  — время терапевтического воздействия  $^{131}\text{I}$  на ЩЖ (в ч);  $M$  — масса ЩЖ (в г). Интеграл вычисляли по экспериментальным точкам, измеренным в первые 4 сут, далее проводили экстраполяцию экспонентой. При расчетах учитывали следующие соотношения: 37 МБк = 1 мКи; 1 мл объема ЩЖ = 1 г массы ЩЖ [6].

**Статистический анализ.** Статистический анализ данных проводили с помощью пакета STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001) и программы BIOSTATISTICA 4.03 (S. A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык — "Практика", 1998). Для сравнения независимых выборок использовали критерий Манна—Уитни (показатель  $T$ ), для сравнения относительных показателей — критерий  $\chi^2$ , для корреляционного анализа — расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). С целью выявления прогностических факторов (предикторов) развития различных исходов лечения использовали логистический регрессионный анализ с расчетом регрессионных коэффициентов, статистики Вальда  $\chi^2$ , отношения шансов и индивидуальных показателей риска. Данные в тексте и таблицах представлены в виде Me [25; 75] (Me — медиана; 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при

проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты и их обсуждение

### 1. Этиология тиреотоксикоза

Общие результаты лечения представлены в табл. 2 и на рис. 1. Как свидетельствуют данные, представленные в табл. 2, результаты лечения, даже без учета информации о введенных активностях, поглощенных дозах и размере ЩЖ, кардинально различались при разной этиологии токсического зоба. Так, лечение БГ в 86,7% случаев заканчивалось либо гипотиреозом (53,4%), либо рецидивом тиреотоксикоза (33,3%) и лишь в 13,3% случаев — эутиреозом. Столь высокая доля рецидивов (33,3%) после лечения БГ, наиболее вероятно, связана с назначением относительно малых активностей  $^{131}\text{I}$ , которые обсуждаются далее. При ФА развитие рецидива тиреотоксикоза происходило статистически значимо реже, а сохранение эутиреоидного состояния статистически значимо чаще, доля же пациентов с гипотиреозом в двух группах практически не различалась (около половины пациентов в каждой).

Указанные различия можно объяснить принципиально разным патогенезом тиреотоксикоза при БГ и ФА. В первом случае вследствие выработки стимулирующих антител к рецептору ТТГ происходит стимуляция практически всех тироцитов, гиперфункционирует вся ЩЖ и вся она захватывает  $^{131}\text{I}$ . В результате, если пациенту вводят достаточную активность  $^{131}\text{I}$ , происходит разрушение всей ЩЖ, ес-

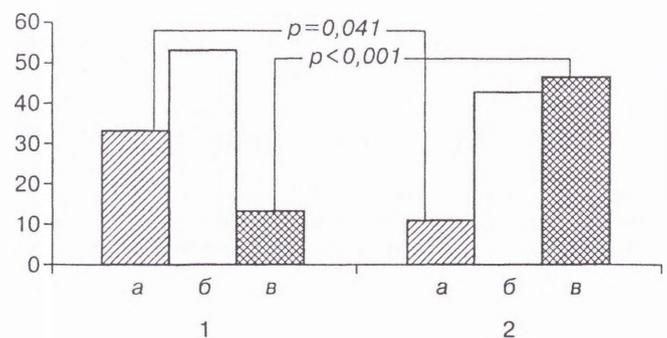


Рис. 1. Результаты терапии  $^{131}\text{I}$  в зависимости от этиологии тиреотоксикоза.

По оси ординат — количество пациентов (в %). 1 — БГ; 2 — ФА а — рецидив; б — гипотиреоз; в — эутиреоз.

ли же разрушается не подавляющее большинство тироцитов, оставшиеся продолжают стимулироваться циркулирующими антителами, в результате чего развивается рецидив тиреотоксикоза. Промежуточная ситуация (эутиреоз) развивается относительно редко (13%), при этом по мере дальнейшего наблюдения пациентов эта доля будет закономерно уменьшаться. Было показано, что вероятность развития гипотиреоза в отдаленном периоде, через многие годы, незначительно зависит от введенной активности изотопа и составляет не менее 2–3% пациентов в год и через 10 лет после лечения гипотиреоз выявляется не менее чем у 50% пациентов, получавших малые дозы  $^{131}\text{I}$  [8, 9]. Таким образом, в связи с тем что назначение малых активностей при БГ сопровождается высокой вероятностью рецидива тиреотоксикоза, а назначение средних активностей рано или поздно заканчивается либо рецидивом, либо отдаленным гипотиреозом, при этом такие пациенты требуют достаточно пристального наблюдения, а иногда периодического назначения тиреостатиков, большинство специалистов склоняются к тому, что наиболее рациональным при БГ является назначение относительно больших аблативных активностей  $^{131}\text{I}$ , которые быстро приводят к развитию необратимого гипотиреоза [7–9, 11, 22]. Практически все авторы подчеркивают, что расчет терапевтической активности  $^{131}\text{I}$ , который бы на 100% гарантировал стойкий эутиреоз при БГ, равно как и при ФА, в настоящее время практически невозможен [9]. С другой стороны, полное разрушение ЩЖ, гарантированно исключающее возможность рецидива тиреотоксикоза, может быть достигнуто путем назначения одного или нескольких курсов  $^{131}\text{I}$  у всех без исключения пациентов с токсическим зобом [9].

При ФА гиперфункционирует не вся ЩЖ, а отдельные автономные ("горячие") ареолы, которые очень часто не совпадают с имеющимися у пациентов узловыми образованиями. В результате  $^{131}\text{I}$  захватывается преимущественно автономными участками, которые и разрушаются [4]. Нормальная же ткань ЩЖ после разрушения автономной растормаживается и начинает функционировать, за счет чего у пациента можно с достаточно большой долей вероятности (46,4%) ожидать сохранения эутиреоза. Так, по данным многолетнего исследования (медиана периода наблюдения 6 лет; 130 пациентов), риск развития гипотиреоза после терапии  $^{131}\text{I}$  при многоузловом токсическом зобе через 5 лет составил всего 14% [17]. Это еще один аргумент в пользу того, что терапия  $^{131}\text{I}$  при ФА является лечением выбора, поскольку при введении  $^{131}\text{I}$  потенциально возможно селективное разрушение автономной ткани ЩЖ, чего никогда нельзя сделать при хирургической операции, в связи с чем последняя при многоузловом токсическом зобе в подавляющем большинстве случаев должна подразумевать тиреоидэктомию.

## 2. Другие предикторы отдаленного результата лечения

Несмотря на то что  $^{131}\text{I}$  в лечении токсического зоба используется начиная с 40-х годов XX века, до

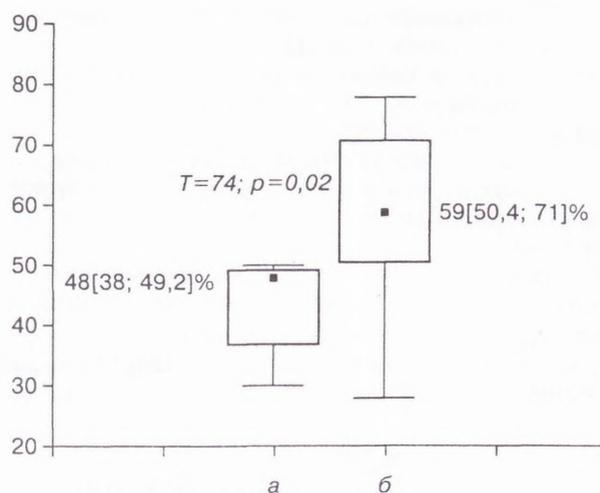


Рис. 2. Динамика объема ЩЖ (в % от исходного) после терапии  $^{131}\text{I}$  у пациентов с ФА (а) и БГ (б).

сих пор отсутствует единое мнение о расчете терапевтической активности. Подходы варьируют от попытки сохранения эутиреоза дробным назначением малых активностей (от 80 МБк) [13] до назначения различных фиксированных активностей (400, 600, 800 МБк), гарантирующих достижение гипотиреоза [12, 15], и расчета активности с помощью различных формул, учитывающих размер ЩЖ, захват йода и период полувыведения йода из ЩЖ. Достоинством расчетных методов является учет размера ЩЖ, а также степень захвата изотопа, что теоретически может увеличить вероятность благоприятного исхода. Кроме того, оценка захвата  $^{131}\text{I}$  перед его назначением, которая в случае назначения фиксированных активностей иногда вообще не проводится, позволяет выделить пациентов с очень низким захватом или, наоборот, с очень коротким периодом выведения  $^{131}\text{I}$  из ЩЖ, что позволит прогнозировать плохие результаты лечения, а иногда отсутствие необходимости в нем (например, при деструктивных тиреоидитах).

При оценке влияния различных факторов на исход терапии (объем ЩЖ, терапевтическая активность  $^{131}\text{I}$ , расчетная и поглощенная дозы  $^{131}\text{I}$ ) в нашем исследовании в качестве неблагоприятного исхода в соответствии с описанными выше принципами рассматривали рецидив тиреотоксикоза, а в качестве благоприятного — стойкий гипотиреоз и эутиреоз. В силу существенных различий результатов лечения в зависимости от нозологии (БГ, ФА) пациентов с этими заболеваниями рассматривали отдельно.

**2.1. Объем ЩЖ.** В группе пациентов с БГ исходный объем ЩЖ составил 26,2 мл [19; 36,9] (от 7 до 91 мл). После первого курса терапии  $^{131}\text{I}$  произошло его уменьшение на 59% [50,4; 71] и в итоге он составил 13 мл [9,7; 15,8]. Большой объем ЩЖ при БГ оказался фактором риска рецидива БГ после терапии  $^{131}\text{I}$ . У пациентов с благоприятным исходом терапии (24 мл [17,4; 31,9]) исходный объем ЩЖ оказался статистически значимо ( $T = 1161,5$ ;  $p = 0,018$ ) меньше, чем у пациентов, у которых в дальнейшем развился тиреотоксикоз (33 мл [22;

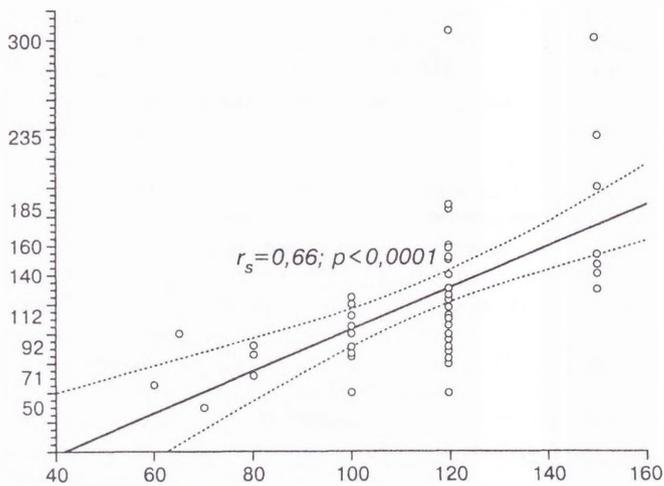


Рис. 3. Взаимосвязь расчетной и поглощенной дозы  $^{131}\text{I}$ .  
По оси ординат — поглощенная доза (в Гр); по оси абсцисс — расчетная доза (в Гр).

46]. По данным заключительных расчетов, объем ЩЖ при БГ из всех дозиметрических показателей закономерно коррелировал только с введенной терапевтической активностью  $^{131}\text{I}$  ( $r_s = 0,81$ ;  $p < 0,0001$ ).

Похожие закономерности были выявлены и для пациентов с ФА: исходный объем ЩЖ был статистически значимо больше у пациентов с рецидивом тиреотоксикоза ( $T = 74$ ;  $p = 0,02$ ), хотя, как указывалось, рецидив произошел только у 3 из 28 пациентов. Интересно заметить, что динамика уменьшения объема ЩЖ, которую оценивали через 6—12 мес после терапии  $^{131}\text{I}$ , у пациентов с ФА (48% [38; 49,2]) оказалась значимо ( $T = 50$ ;  $p = 0,02$ ) меньшей, чем при БГ (рис. 2). Эти данные встраиваются в высказанную выше концепцию, в соответствии с которой при ФА происходит более избирательное разрушение отдельных автономных фрагментов ЩЖ, а при БГ — практически всей ЩЖ.

2.2. Терапевтическая активность, расчетная и реальная поглощенная доза и эффективный период полувыведения  $^{131}\text{I}$ . В первую очередь необходимо оценить, насколько расчетная (желаемая) поглощенная доза  $^{131}\text{I}$  соответствовала реальной поглощенной при расчете терапевтической активности по приведенной выше формуле. Поглощенная доза была определена у 59 пациентов, и она сильно положительно и статистически значимо коррелировала с расчетной ( $r_s = 0,66$ ;  $p < 0,0001$ ) (рис. 3). Таким образом, использование приведенных расчетов терапевтической активности вполне адекватно

Таблица 3

Результаты логистического регрессионного анализа влияния дозиметрических показателей на отдаленный прогноз терапии  $^{131}\text{I}$  (для всей модели  $\chi^2 = 11,6$ ;  $p = 0,008$ )

Показатель	Терапевтическая активность	Расчетная доза	Объем ЩЖ	Поглощенная доза	$t_{\text{eff}}$
Отношение шансов (odds ratio)	0,93	1,01	1,07	0,98	1,0

Таблица 4

Влияние назначаемой терапевтической активности на отдаленный прогноз лечения пациентов с токсическим зобом

Активность, мКи	Рецидив		Гипотиреоз		Эутиреоз	
	БГ	ФА	БГ	ФА	БГ	ФА
< 5	5 (20)	1 (7,7)	13	5	7	7
5--10	14 (40)	2 (22,2)	19	4	2	3
> 10	6 (40)	—	8	2	1	4

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: в скобках — процент.

с радиологических и дозиметрических позиций, в связи с чем это делается во многих центрах [14, 20]. Более серьезный вопрос заключается в том, имеют ли эти расчеты какое-то клиническое значение, т. е. отражаются ли на отдаленном прогнозе. Многие недавние исследования продемонстрировали отсутствие преимуществ расчетных подходов перед назначением стандартных активностей в плане исходов лечения, особенно с учетом того, что дозиметрические методы обходятся существенно дороже [7, 12]. В связи с этим дозиметрические методики продолжают использоваться все меньше, и многие эндокринологи, особенно в США и Великобритании, применяют достаточно простой подход, назначая 200, 400, 600 или 800 МБк в зависимости от размера зоба, осложнений тиреотоксикоза (мерцание предсердий, сердечно-сосудистая патология) и прочих приводящих факторов [3, 8, 11, 22].

Для оценки влияния различных дозиметрических показателей на отдаленный прогноз был использован ряд методов. Результаты логистического регрессионного анализа представлены в табл. 3. Как следует из приведенных данных, практически ни один из этих показателей не оказывал существенного влияния на исход лечения, поскольку отношение шансов благоприятного исхода (гипотиреоз, эутиреоз) существенно не превышало единицу.

Использованная терапевтическая активность варьировала от 1 до 42,8 мКи, составив в общей выборке 5,5 мКи [4,0; 9,05] (табл. 4). В целом с позиции зарубежных центров, использующих назначение стандартных активностей (5, 10, 15, 20 мКи), наши пациенты в основном получили относительно небольшие активности. Как следует из данных, приведенных в табл. 4, назначаемая активность  $^{131}\text{I}$  при расчете поглощенной дозы в ЩЖ 100—150 Гр не оказывала существенного влияния на результат

Таблица 5

Влияние расчетной поглощенной дозы  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ на отдаленный прогноз лечения пациентов с токсическим зобом

Доза, Гр	Рецидив		Гипотиреоз		Эутиреоз	
	БГ	ФА	БГ	ФА	БГ	ФА
≤ 100	4 (19)	2 (28,5)	13	2	4	3
120	16 (39)	0	20	5	4	5
150 и 200*	5 (38,5)	1 (9,1)	6	5	2	5

Примечание. \* — с учетом 200 Гр расчетной поглощенной дозы лечение получили только 2 пациента с БГ и 2 пациента с ФА.

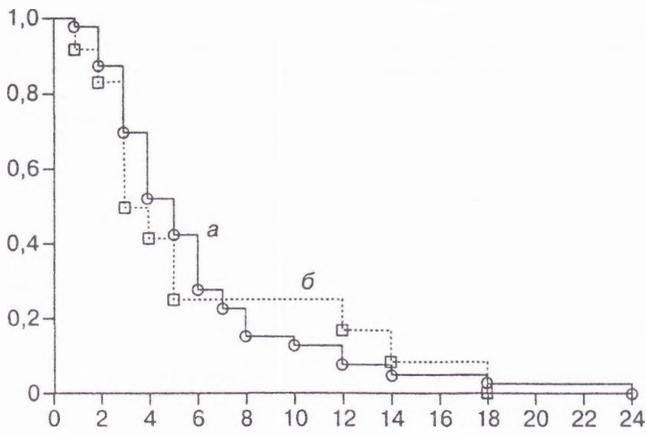


Рис. 4. Кривые Каплана—Майера риска развития гипотиреоза после терапии <sup>131</sup>I у пациентов с токсическим зобом.

По оси ординат — риск развития гипотиреоза; по оси абсцисс — время после терапии <sup>131</sup>I (в мес). а — БГ; б — ФА.

лечения. На это указывают и данные, полученные другими авторами, которые тем самым аргументируют целесообразность расчетных методов, которые позволяют для многих пациентов уменьшить лучевую нагрузку на организм [13].

При вычислении терапевтической активности исходили из различных поглощенных доз <sup>131</sup>I в ЩЖ. Последние варьировали от 50 до 200 Гр, составив в целом по группе 120 Гр [100; 120]. По меркам большинства зарубежных клиник, эти дозы опять же можно охарактеризовать как относительно маленькие, поскольку обычно рекомендуемая расчетная поглощенная доза при БГ составляет порядка 300 Гр, а при ФА — порядка 400 Гр [19]. Судя по всему, именно этим определяется высокая доля рецидивов БГ среди наблюдавшихся нами пациентов. Статистически значимой зависимости исходов терапии от расчетной поглощенной дозы также не выявлено. Видимо, это объясняется тем, что большая часть пациентов получали лечение с расчетом на 100, 120 и 150 Гр, а на этом достаточно узком интервале малых

доз (100—200 Гр; табл. 5) существенные различия в исходах лечения еще не проявились. Совершенно очевидно, что дальнейшее увеличение поглощенной дозы <sup>131</sup>I будет сопровождаться большей вероятностью развития гипотиреоза, т. е. благоприятного результата лечения в случае БГ.

Таким образом, двумя основными факторами, которые предопределили отдаленный прогноз терапии <sup>131</sup>I, явились этиология токсического зоба (БГ, ФА) и объем ЩЖ. При условии расчета терапевтической активности исходя из примерно одинаковых доз <sup>131</sup>I такой результат был вполне прогнозируем. Похожие данные были получены и рядом других авторов [12]. Так, в проспективном исследовании Н. Peters и соавт. [18], в котором сравнивали результаты лечения <sup>131</sup>I с использованием расчетного метода и назначение стандартных активностей, было показано, что в том и другом случае основным фактором, предопределяющим прогноз, явился объем ЩЖ. Таким образом, если основной детерминантой исхода терапии <sup>131</sup>I является объем ЩЖ, можно считать вполне оправданным эмпирический подход выбора терапевтической активности, базирующийся на степени увеличения ЩЖ, который используется во многих центрах: 5 мКи при маленьком зобе, 10 мКи при умеренном увеличении ЩЖ и 15 мКи и более при зобе значительного размера [22].

### 3. Наблюдение после терапии <sup>131</sup>I

3.1. Скорость развития гипотиреоза. Как указывалось в табл. 2, гипотиреоз в результате терапии <sup>131</sup>I развился у 52 (50,5%) из 103 пациентов, при этом у 40 (53,4%) пациентов с БГ и 12 (42,9%) — с ФА. При БГ гипотиреоз развился через 5 мес [3; 7], при ФА — через 3,5 мес [3; 6,8], т. е. примерно в одно и то же время (рис. 4). Скорость достижения гипотиреоза статистически значимо положительно коррелировала с уровнем fT<sub>4</sub> через 1 мес после терапии <sup>131</sup>I как при БГ ( $r_s = 0,34; p = 0,034$ ), так и

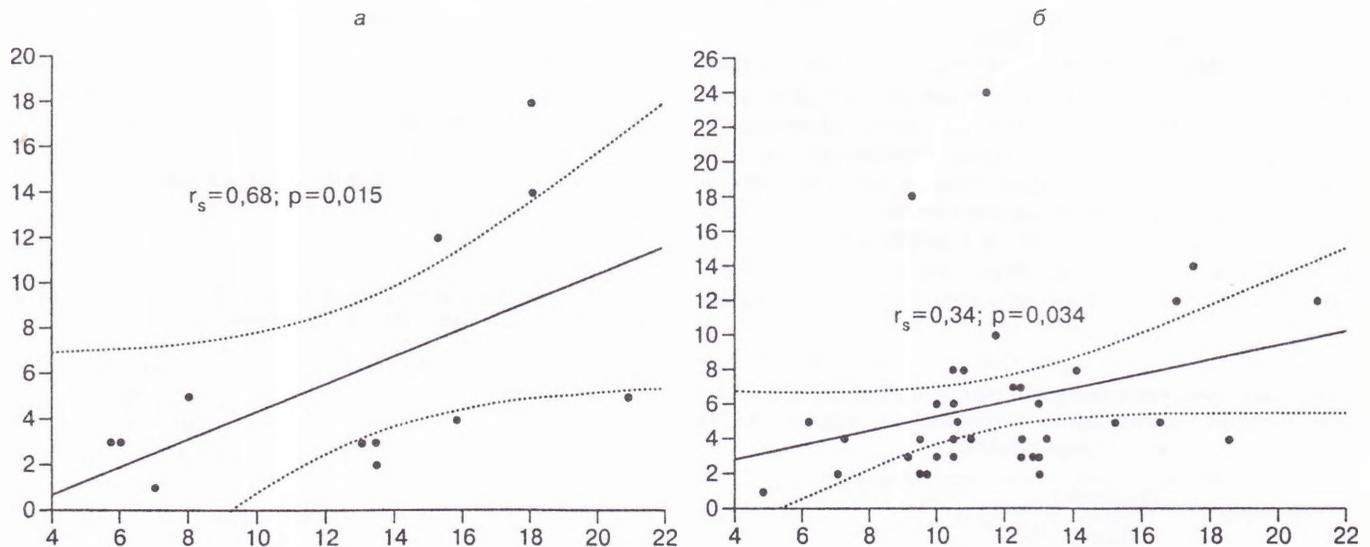


Рис. 5. Зависимость времени наступления гипотиреоза от уровня fT<sub>4</sub> через 1 мес после назначения терапии <sup>131</sup>I.

а — ФА (n = 12); б — БГ (n = 40). По осям ординат — месяцы после терапии <sup>131</sup>I; по осям абсцисс — уровень fT<sub>4</sub> (в пмоль/л).

Таблица 6

Исходы лечения при разных уровнях  $fT_4$  через 1 мес после получения  $^{131}I$ 

Уровень $fT_4$	БГ		ФА	
	гипотиреоз или эутиреоз	рецидив	гипотиреоз или эутиреоз	рецидив
Снижен или в норме	39 (83,0)	8 (17,0) <sup>1</sup>	21 (95,5)	1 (4,5)
Повышен	11 (39,3)	17 (60,7) <sup>1</sup>	4 (66,7)	2 (33,3)

$$^1\chi^2 = 13,2; p < 0,0001.$$

при ФА ( $r_s = 0,68; p = 0,015$ ) (рис. 5), при этом в последнем случае существенно сильнее. Связи скорости достижения гипотиреоза и каких-либо дозиметрических показателей (дозы, активность,  $t_{эф}$ ), а также исходного объема ЩЖ не выявлено.

**3.2. Время нормализации уровня  $T_4$  как прогностический фактор.** Сразу после получения  $^{131}I$  практически никто из пациентов как минимум на протяжении 1-го месяца после лечения не получал тиреостатической терапии, через 1 мес у всех пациентов оценивали уровень  $fT_4$ . Уровень ТТГ на этот момент был снижен у всех пациентов, поскольку они поступали на терапию  $^{131}I$  в состоянии как минимум субклинического тиреотоксикоза. В табл. 6 представлены результаты определения уровня  $fT_4$  и их влияние на отдаленный прогноз терапии. Среди пациентов с БГ, у которых через 1 мес был повышен уровень  $T_4$ , рецидив развился в 60,7% случаев, тогда как у пациентов с нормальным или даже сниженным уровнем  $T_4$  это произошло только в 17% случаев ( $\chi^2 = 13,2; p < 0,0001$ ). Эти данные, а также данные о корреляции уровня  $fT_4$  через 1 мес после терапии со скоростью развития гипотиреоза (см. рис. 5) позволяют сделать вывод о том, что этот показатель является хорошим маркером отдаленного прогноза лечения.

**3.3. Назначение тиреостатических препаратов после терапии  $^{131}I$ .** Основанием для временного назначения тиреостатических препаратов являлось развитие выраженного тиреотоксикоза и существенное повышение уровня  $fT_4$ . Это понадобилось в 29 (28,2%) случаях: в 22 (29,3%) случаях при БГ и в 7 (25%) — при ФА. Обычно тиреостатики (как правило, тиамазол) назначали на 2–3 мес, после чего отменяли, а еще через 2–3 мес оценивали функцию ЩЖ. Необходимость назначения тиреостатиков явилась существенным фактором риска того, что у пациента разовьется рецидив. Так, он развился у 20 (90,9%) из 22 пациентов с БГ, которым понадобилось назначение тиреостатиков. В меньшей степени это справедливо для пациентов с ФА — среди 7 пациентов, которым назначали временную тиреостатическую терапию, рецидив тиреотоксикоза развился только у 2.

**3.4. Транзиторный гипотиреоз.** Хорошо известно, что гипотиреоз, развившийся в первые месяцы после терапии  $^{131}I$ , может носить транзиторный характер и в дальнейшем у пациента может развиться даже рецидив тиреотоксикоза. Обычно считается,

что гипотиреоз, сохраняющийся или развившийся через 6 мес после назначения  $^{131}I$ , как правило, является стойким [22]. Среди 103 наблюдавшихся пациентов транзиторный гипотиреоз диагностировали у 5 (4,9%). Речь шла о 4 пациентах с БГ и 1 — с ФА. В дальнейшем у 2 из 4 пациентов с БГ произошел рецидив тиреотоксикоза, потребовавший повторного направления на терапию  $^{131}I$ , а у 2 на момент окончания исследования сохранялось эутиреоидное состояние. У пациентки с ФА также сохранялся эутиреоз.

## Выводы

1. Оптимальной целью терапии  $^{131}I$  при БГ является разрушение ЩЖ и достижение стойкого гипотиреоза, вероятность развития которого при расчете терапевтической активности с учетом эффективного периода полувыведения и расчетной поглощенной дозы 100–200 Гр в ЩЖ составляет 53,4%.

2. Назначение при БГ относительно малых активностей  $^{131}I$  (исходя из расчетной поглощенной дозы 100–200 Гр) сопровождается высоким (33,3%) риском рецидива тиреотоксикоза, при том что более или менее стойкое эутиреоидное состояние сохраняется всего у 13,3% пациентов.

3. В качестве цели терапии  $^{131}I$  при ФА ЩЖ (узловой и многоузловой токсической зоб) может рассматриваться достижение либо стойкого эутиреоидного состояния, которое после назначения активностей, исходя из расчетной поглощенной дозы в 100–200 Гр, достигается у 46,4%, либо стойкого гипотиреоза, развивающегося у 42,9% пациентов.

4. Основным прогностическим фактором, определяющим отдаленный прогноз терапии  $^{131}I$ , является объем ЩЖ.

5. Высокий уровень свободного  $T_4$  через 1 мес после назначения  $^{131}I$  и/или необходимость временного назначения пациенту тиреостатической терапии сопряжены с высоким риском рецидива тиреотоксикоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А., Мельниченко Г. А., Петунина Н. А., Федак И. Р. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — № 1. — С. 28–31.
2. Клячко В. Р. Актуальные вопросы консервативного лечения токсического зоба. — М., 1965.
3. Alexander E. K., Larsen P. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 1073–1077.
4. Allahabadia A., Daykin J., Sheppard M. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 3611–3617.
5. Blomfield G. W., Eckert H., Fisher M. et al. // Br. Med. J. — 1959. — Vol. 30. — P. 63–74.
6. Brown M. C., Spencer R. // Acta Radiol. Oncol. — 1978. — Vol. 17. — P. 337–341.
7. Catargi B., Leprat F., Guyot M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 141. — P. 117–121.
8. Farrar J. J., Toft A. D. // Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 35. — P. 207–212.
9. Franklyn J. A. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 1731–1738.
10. Graham G. D., Burman K. D. // Ann. Intern. Med. — 1986. — Vol. 105. — P. 900–905.
11. Hedley A. J., Lazarus J. H., McGhee S. M. et al. // J. Roy. Coll. Physicians. Lond. — 1992. — Vol. 26. — P. 348–351.
12. Jarlov A. E., Hegedus L., Kristensen L. O. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 325–329.

13. Lowdell C. P., Dobbs H. J., Spathis G. S. et al. // J. Roy. Soc. Med. — 1985. — Vol. 78. — P. 197—202.
14. Muller B., Bares R., Bull U. // Nuklearmedizin. — 1991. — Bd 30. — S. 71—76.
15. Nordyke R. A., Gilbert J. // J. Nucl. Med. — 1991. — Vol. 32. — P. 411—416.
16. Nygaard B., Hegedus L., Gervil M. et al. // J. Intern. Med. — 1995. — Vol. 238. — P. 491—497.
17. Nygaard B., Hegedus L., Ulriksen P. et al. // Arch. Intern. Med. — 1999. — Vol. 159. — P. 1364—1368.
18. Peters H., Fischer C., Bogner U. et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 25. — P. 186—193.
19. Pfannenstiel P., Hotze L.-A., Saller B. Schilddruesenkrankheiten: Diagnose und Therapie. — Berlin, 1999.
20. Reinartz P., Sabri O., Zimmy M. et al. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 713—717.
21. Vitti P., Rago T., Chiovato L. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 369—375.
22. Weetman A. P. // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 1236—1248.

Поступила 09.01.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.441-006.5-076.5

Е. Н. Гринева, Т. В. Малахова, Е. В. Горюшкина

## РОЛЬ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ В ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра факультетской терапии Центра эндокринологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

В работе проанализированы результаты тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), выполненной 1155 больным с узловыми образованиями щитовидной железы (ЩЖ). Цель работы — оценить эффективность ТАБ в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ и выявлении среди них рака. Выполнено проспективное открытое неконтролируемое исследование.

По данным ТАБ доброкачественные изменения были выявлены у 808 (69,96%), злокачественные — у 49 (4,2%), подозрительные на злокачественные изменения — у 148 (12,8%) больных.

Данные ТАБ сопоставили с результатами гистологического исследования у прооперированных больных (333 человека). Чувствительность, специфичность и другие показатели эффективности ТАБ рассчитали с учетом и без учета группы изменений, подозрительных на злокачественные. В результате чувствительность ТАБ составила 93,9%, специфичность — 97,5%, диагностическая точность — 96,5%, прогностическое значение в отношении наличия рака — 93,9%, прогностическое значение в отношении отсутствия рака — 97,5%. Наличие группы изменений, подозрительных на злокачественные, существенно уменьшало эффективность ТАБ. Специфичность ТАБ в выявлении рака ЩЖ, определенная с учетом этой группы, составила 52,5%, прогностическое значение в отношении наличия рака — 39,8%, а диагностическая точность — 63,2%. Чувствительность (93,9%) и прогностическое значение ТАБ в отношении отсутствия рака (97,5%) существенно не изменились.

Другой недостаток ТАБ — наличие довольно большого количества нерепрезентативных аспириатов (13,0%), большая часть которых (74,7%) представлена "содержимым кисты". При гистологическом исследовании у 6 этих больных был обнаружен рак ЩЖ. В связи с высокой встречаемостью рака в кистозных узлах (16,2%) вполне оправдана хирургическая операция в случае повторного накопления содержимого кистозным узлом.

Ключевые слова: узловые образования щитовидной железы, тонкоигольная аспирационная биопсия, рак щитовидной железы, узловой зоб, киста щитовидной железы

The paper analyzes the results of thin-needle aspiration biopsy (TNAB) performed in 1155 patients with thyroid nodules. The purpose of the paper was to evaluate the efficiency of TNAB in the differential diagnosis of thyroid nodules and in the detection of carcinoma among them. A prospective open uncontrolled study was conducted.

According to the data of TNAB, benign, malignant, and suspected malignant masses were found in 808 (69.96%), 49 (4.2%), and 148 (12.8%) patients, respectively.

The data of TNAB were compared with the histological findings in 333 patients undergoing surgery. The sensitivity, specificity, and other indices of the efficiency of TNAB were calculated by and without taking into account a group of suspected malignant changes. The sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy were 93.9, 97.5, and 96.5%, respectively; the prognostic values as for the presence and absence of cancer were 93.8 and 97.5%, respectively. The presence of a group of suspected malignant changes substantially lowered the efficiency of TNAB. The specificity of TNAB in detecting thyroid cancer, assessed by taking into account this group was 52.5%; the prognostic value as to the presence of cancer was 39.8%. The diagnostic accuracy (63.2%), sensitivity (93.9%), and the prognostic value of TNAB in relation to the absence of cancer (97.5%) substantially unchanged.

The presence of a rather large number of unrepresentative aspirates (13.0%), the bulk (74.7%) of which is presented by the contents of a cyst is another disadvantage of TNAB. A histological study revealed thyroid cancer in 6 out of these patients. The high (62%) incidence of cancer in the cystic nodes reasonably warrants the use of surgery in case of the repeated accumulation of the contents with a cystic node.

Key words: thyroid nodules, thin-needle aspiration biopsy, thyroid cancer, nodular goiter, thyroid cyst

Дифференциальная диагностика узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) (узловой зоб) до сих пор представляет определенные трудности. Узлом ЩЖ может проявляться любое ее заболевание, в том числе злокачественные опухоли. Отличить злокачественный узел ЩЖ от доброкачественного довольно сложно. К основным методам диагностики узловых образований ЩЖ относят скинтиграфию, ультразвуковое исследование

(УЗИ) и тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) ЩЖ. Из перечисленных выше методов именно ТАБ признается большинством авторов в качестве основного метода дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ, выявления среди них рака и отбора больных для оперативного вмешательства [2, 4, 5, 14, 24, 26]. Однако при несомненных преимуществах ТАБ имеет некоторые недостатки, существенно ограничивающие ее воз-

возможности в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ [3—5, 12]. В представленной работе мы попытались проанализировать результаты ТАБ, оценить ее достоинства и недостатки в выявлении рака ЩЖ.

### Материалы и методы

В исследовании проанализированы результаты ТАБ, выполненной 1155 больным с узловыми образованиями ЩЖ с 1999 по 2001 г. в Центре эндокринологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Проведенное исследование было проспективным, открытым, неконтролируемым. Среди обследованных женщин было 1061 (91,9%), мужчин — 94 (8,1%). Средний возраст обследованных составил  $46,9 \pm 0,4$  года (от 15 до 84 лет).

Все пункции осуществляли под контролем УЗИ. При цитологической диагностике узловых образований ЩЖ использовали стандартные диагностические критерии [1, 6, 8, 25]. Цитологический материал, полученный путем ТАБ, делили на 4 диагностические категории: доброкачественные изменения, злокачественные изменения, изменения, подозрительные на злокачественные, недостаточный для исследования материал. Материал считали достаточным для исследования, если он был представлен как минимум на 2 стеклах, каждое из которых содержало 6—8 скоплений, состоявших из 8—10 фолликулярных клеток [12].

Независимо от количества пунктировали все пальпируемые и подозрительные по данным УЗИ узлы. Узлы, размер которых составлял 3 см и более, пунктировали в нескольких местах.

При получении из кистозного узла только жидкости, макрофагов, клеточного детрита при отсутствии или малом количестве клеток фолликулярного эпителия аспират называли "содержимое кисты" и расценивали его как недостаточный для интерпретации.

333 больных были оперированы в клиниках Санкт-Петербургского государственного медицинского университета и больницах Санкт-Петербурга. Гистологическое исследование ЩЖ у прооперированных больных выполняли в патолого-анатомических отделениях университета и больниц города.

Данные ТАБ сопоставляли с результатами гистологического исследования у прооперированных больных. В результате сопоставления подсчитывали число ложноположительных и ложноотрицательных результатов, а также оценивали чувствительность, специфичность, прогностическое значение в отношении отсутствия и наличия рака, диагностическую точность ТАБ.

**Статистическая обработка данных.** Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов SPSS-11 и Statistica-5,5.

Чувствительность, специфичность, прогностическое значение в отношении отсутствия и наличия рака и диагностическую точность ТАБ рассчитывали по формулам [18]: чувствительность =  $\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО})$ ; специфичность =  $\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП})$ ; прогностическое значение в отношении отсутствия

рака =  $\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО})$ ; прогностическое значение в отношении наличия рака =  $\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП})$ ; точность =  $\text{ИП} + \text{ИО} / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО})$ , где ИП — истинно положительные результаты, ИО — истинно отрицательные результаты, ЛП — ложноположительные результаты, ЛО — ложноотрицательные результаты.

Истинно положительный результат — цитологический диагноз злокачественных изменений, подтвержденный при гистологическом исследовании. Истинно отрицательный результат — цитологический диагноз доброкачественных изменений, подтвержденный при гистологическом исследовании. Ложноотрицательный результат — цитологический диагноз доброкачественного процесса, оказавшегося при гистологическом исследовании злокачественным. Ложноположительный результат — цитологический диагноз злокачественного процесса, оказавшегося при гистологическом исследовании доброкачественным.

### Результаты

**Данные ТАБ ЩЖ.** В 1006 (87,0%) из 1155 случаев ТАБ полученный цитологический материал оказался достаточным для исследования. Нерепрезентативный материал был обнаружен у 150 (13,0%) больных, в том числе у 112 (9,7%) — "содержимое кисты".

Достаточный для исследования материал включал в себя следующие цитологические диагностические категории: доброкачественные изменения, злокачественные изменения и изменения, подозрительные на злокачественные (табл. 1).

Доброкачественные изменения были выявлены у 808 (70,0%) больных, среди них у 663 был обнаружен коллоидный узел, у 137 — хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАТ). Прочие доброкачественные изменения были представлены подострым тиреоидитом (7 человек) и болезнью Грейвса (1 человек).

Таблица 1  
Результаты ТАБ узлов ЩЖ, выполненной 1155 больным с узловыми образованиями ЩЖ

Цитологический диагноз	Число больных	
	абс.	%
Доброкачественные изменения	808	69,96
коллоидный узел	663	
ХАТ	137	
прочие	8	
Изменения, подозрительные на злокачественные	148	12,81
фолликулярная опухоль	121	
гюртлеклеточная опухоль	27	
Злокачественные изменения	49	4,24
папиллярный рак	39	
медулярный рак	3	
рак парашитовидной железы	2	
анапластический рак	1	
лимфома	2	
метастазы опухолей других локализаций	2	
Недостаточное количество материала	150	12,99
Всего...	1155	100

Сопоставление данных ТАБ с результатами гистологического исследования прооперированных больных

Цитологический диагноз	Число прооперированных	Гистологический диагноз												
		КЗ	ХАТ	ФА	ГА	ПР	ФР	ГР	МР	Прш	Лим	Анр	МТ	
Коллоидный узел	88	78		10										
Гиперклеточный узел	28	17		9		2								
ХАТ	4	1	2								1			
Фолликулярная опухоль	104	11		75	4	5	8		1					
Гюртлеклеточная опухоль	23	5		5	3	3	5	2						
ПР	39	1	1		1	36								
МР	3								3					
Лим	2										2			
МТ	2													2
Прш	2									2				
Анр	1											1		
Недостаточное количество материала	2	2												
Содержимое кисты	35	22		7		5	1							
Всего ...	333	137	3	106	8	51	14	2	4	2	3	1	2	

Примечание. КЗ — коллоидный зоб, ФА — фолликулярная аденома, ГА — гюртлеклеточная аденома, ПР — папиллярный рак, ФР — фолликулярный рак, ГР — гюртлеклеточный рак, МР — медулярный рак, Прш — рак паращитовидной железы, Лим — лимфома, Анр — анапластический рак, МТ — метастазы.

Злокачественные изменения обнаружили у 49 (4,2%) больных, в том числе папиллярный рак ЩЖ у 39, медулярный — у 3, анапластический — у 1, рак паращитовидной железы у 2, метастазы опухолей других локализаций у 2 (рак молочной железы и меланомы). И, наконец, у 2 больных была выявлена лимфома ЩЖ и у 1 — анапластический рак.

Подозрительные на злокачественные изменения выявили у 148 (12,8%) больных, среди них у 121 обнаружена фолликулярная, у 27 — гюртлеклеточная опухоль ЩЖ.

Сопоставление данных гистологического исследования с результатами ТАБ. 333 (28,8%) из 1155 больных с узловыми образованиями ЩЖ были прооперированы. У 79 (23,7%) больных обнаружен рак ЩЖ, у остальных 254 (76,3%) обнаружены доброкачественные изменения ЩЖ (табл. 2).

Все больные, имевшие по данным ТАБ злокачественные изменения (49 человек), были оперированы. Диагноз подтвердили у 46 (93,9%), в том числе папиллярный рак обнаружили у 36 больных, медулярную карциному — у 3, рак паращитовидной железы — у 2, анапластический рак — у 1, лимфому ЩЖ — у 2, метастатическое поражение ЩЖ — у 2 (рак молочной железы и меланомы). У 3 больных диагноз злокачественной опухоли ЩЖ (папиллярного рака) при гистологическом исследовании не был подтвержден. У 1 из них выявили коллоидный зоб, у 1 — ХАТ и у 1 — гюртлеклеточную аденому. Таким образом, число ложноположительных результатов при диагностике рака ЩЖ составило 3 (6,13%).

Из 808 больных, имевших по данным ТАБ доброкачественные изменения, оперированы 120 (14,9%). Оперативное вмешательство было выполнено в связи с увеличением узла, несмотря на проводимую супрессивную терапию тироксином, или в отсутствие таковой, а также по желанию больного. Диагноз доброкачественных изменений подтвердили в 117 (97,5%) случаях. Коллоидный зоб

выявили у 96 больных, фолликулярную аденому — у 19, ХАТ — у 2.

Злокачественные опухоли при гистологическом исследовании доброкачественных по данным ТАБ узлов ЩЖ обнаружили у 3 (2,5%) пациентов: у 2 больных с цитологическим диагнозом гиперклеточного узла был выявлен папиллярный рак, причем у 1 из них рак был обнаружен в маленьком узле (8 мм), расположенном рядом с узлом, который пунктировали. Кроме того, у 1 пациента с цитологическим диагнозом ХАТ при гистологическом исследовании была обнаружена лимфома ЩЖ. Таким образом, число ложноотрицательных результатов при выявлении рака среди узловых образований ЩЖ составило 3 (2,5%).

Из 148 больных с изменениями, подозрительными на злокачественные, оперированы 127 (85,8%): 104 пациента с цитологическим диагнозом фолликулярной опухоли и 23 — гюртлеклеточной опухоли. При гистологическом исследовании ЩЖ больных с подозрительными на злокачественные изменения рак обнаружили у 24 (18,9%), у 103 (81,1%) выявили доброкачественные заболевания ЩЖ.

Оперативное вмешательство было выполнено 37 (24,7%) из 150 больных, имевших недостаточное для интерпретации количество материала (35 из них имели цитологический диагноз "содержимое кисты"). Большинство больных с диагнозом "содержимое кисты" были оперированы в связи с накоплением жидкости после опорожнения кистозного узла. Рак ЩЖ при гистологическом исследовании обнаружили у 6 (16,2%) прооперированных, у 29 (78,4%) выявленные при гистологическом исследовании изменения носили доброкачественный характер.

Оценка чувствительности, специфичности, прогностического значения и точности ТАБ. Расчет чувствительности, специфичности и других вышеуказанных показателей эффективности ТАБ в выявле-

Таблица 3  
Чувствительность, специфичность и точность ТАБ в диагностике злокачественных опухолей ЩЖ

Показатель	Значение показателя, %
Чувствительность	93,88
Специфичность	97,50
Прогностическое значение в отношении наличия рака	93,88
Прогностическое значение в отношении отсутствия рака	97,50
Диагностическая точность	96,45
Количество ложноотрицательных результатов	2,5
Количество ложноположительных результатов	6,13

Примечание. Показатели рассчитаны у прооперированных больных, при цитологическом исследовании узлов ЩЖ, которых получено достаточное для исследования количество материала, без учета группы подозрительных на злокачественные изменения (фолликулярных и гюртлеклеточных опухолей).

нии рака ЩЖ выполнили без учета и с учетом подозрительных на злокачественные изменений.

Чувствительность ТАБ в выявлении злокачественных опухолей ЩЖ, рассчитанная в группах больных с доброкачественными и злокачественными изменениями, составила 93,9%, специфичность — 97,5%, прогностическое значение в отношении наличия рака в узле — 93,9%, прогностическое значение в отношении отсутствия рака в узле — 97,5%, диагностическая точность — 96,5% (табл. 3).

При расчете вышеперечисленных показателей с учетом группы изменений, подозрительных на злокачественные, число ложноположительных диагнозов рака ЩЖ возросло до 106 (60,2%), что незначительно повлияло на чувствительность (95,9%) ТАБ, но существенно уменьшило ее специфичность (52,5%). Прогностическое значение в отношении наличия рака в узле составило 39,8%, в отношении его отсутствия — 97,5%, диагностическая точность — 63,2% (табл. 4).

## Обсуждение

ТАБ по праву считают простым, безопасным, не требующим дорогостоящего оборудования и довольно точным методом диагностики заболеваний ЩЖ. Большинство авторов рекомендуют ее в качестве первого шага в диагностике узлового зоба [4, 23].

Результаты, полученные в работе (рак ЩЖ по данным ТАБ составил 4,2%, доброкачественные изменения — 70,0%, подозрительные на злокачественные изменения — 12,8% и недостаточный для исследования материал — 13,0%), подобны данным других авторов. Так, E. Mazzaferri и соавт. [22], проанализировав результаты ТАБ ЩЖ 9119 больных, обнаружили рак у 4%, доброкачественные изменения — у 74% и подозрительные и недостаточные для интерпретации аспираты — у 22%. H. Gharib и соавт. [12] привели результаты 11 000 биопсий ЩЖ. В их исследовании злокачественные узловые образования также встречались у 4% больных, доброкачественные — у 64%, изменения, подозрительные на злокачественные, — у 11%, недостаточный для исследования материал — у 21%. По-

добные данные по ТАБ ЩЖ, выполненной 15 210 больным в клинике Мэйо с 1980 по 1996 г., H. Gharib и соавт. опубликовали в 1997 г. [14].

Полученные в работе данные свидетельствуют о том, что цитологическая диагностика злокачественных опухолей ЩЖ обладает довольно высокой надежностью. Так, диагноз злокачественных по данным ТАБ изменений подтвердили при гистологическом исследовании у большинства (у 46 из 49) больных, т. е. чувствительность ТАБ составила 93,9%. Число полученных в работе ложноположительных результатов составило 3 (6,1%). Таким образом, диагностическая точность ТАБ составила 96,45%, прогностическое значение в отношении наличия рака — 93,9%. Согласно опубликованным в литературе данным, чувствительность ТАБ, по данным разных авторов, колебалась от 65 до 98%, составляя в среднем 83%, число ложноположительных результатов при диагностике рака ЩЖ варьировало от 0 до 10% (3%) [14]. По мнению многих авторов, число ложноположительных результатов в значительной степени зависит от опыта цитолога. Так, специалисты клиники Мэйо считают, что лишь благодаря высококвалифицированным морфологам они имеют минимальное число ложноположительных диагнозов рака ЩЖ [13]. Цитологический диагноз доброкачественных изменений также показал высокую надежность. Доброкачественные по данным ТАБ изменения подтвердили при гистологическом исследовании у 117 из 120 прооперированных больных, таким образом, специфичность ТАБ и предсказательное значение в отношении отсутствия рака составили 97,5%. Число ложноотрицательных результатов в диагностике рака среди узловых образований ЩЖ в нашем исследовании составило 3 (2,6%). В 1 случае цитологический диагноз был верным, но рак оказался в рядом расположенном узле размером менее 1 см (так называемый "скрытый" рак, или микрокарцинома ЩЖ). Последний можно считать случайной находкой при морфологическом исследовании операционного материала. Подобные данные были опубликованы H. Gharib [14]: специфичность ТАБ в проанализированных им исследованиях варьиро-

Таблица 4  
Чувствительность, специфичность и точность ТАБ в диагностике злокачественных опухолей ЩЖ

Показатель	Значение показателя, %
Чувствительность	95,89
Специфичность	52,46
Прогностическое значение в отношении наличия рака	39,77
Прогностическое значение в отношении отсутствия рака	97,50
Диагностическая точность	63,18
Количество ложноотрицательных результатов	2,5
Количество ложноположительных результатов	60,23

Примечание. Показатели рассчитаны у прооперированных больных, при цитологическом исследовании узлов ЩЖ, которых получено достаточное для исследования количество материала. Фолликулярные и гюртлеклеточные опухоли отнесены в группу цитологически злокачественных изменений.

вала от 72 до 100%, составляя в среднем 92%, число ложноотрицательных результатов составило 5% (1—11%). Свести к минимуму число ложноотрицательных результатов, по мнению некоторых авторов, можно с помощью использования известных клинических и ультразвуковых критериев злокачественности узловых образований ЩЖ [4, 16].

Наибольшее число расхождений цитологического и гистологического диагнозов отмечено в группе изменений, подозрительных на злокачественные. Как известно, отличить высокодифференцированный фолликулярный рак от фолликулярной аденомы можно только на основании гистологического исследования, так как диагноз последней требует демонстрации отсутствия инвазии капсулы, стромы или сосудов [27]. В дифференциальном диагнозе гюртлеклеточного рака и гюртлеклеточной аденомы используют аналогичные критерии [19, 20]. Таким образом, большинство цитологов объединяют эти новообразования в одну группу фолликулярных (и гюртлеклеточных соответственно) опухолей, рекомендуя выполнение хирургической операции с диагностической целью. Помимо фолликулярных и гюртлеклеточных опухолей, в эту группу принято относить также изменения, подозрительные на папиллярный рак. Число подозрительных аспиратов, по разным данным, колеблется от 11 до 32% [11, 15, 28]. Выявляемость рака среди подозрительных на злокачественные изменения варьирует от 10 до 50%, составляя в среднем 20% [5, 21, 25]. В нашем исследовании подозрительные аспираты были представлены фолликулярными и гюртлеклеточными опухолями. Количество таких аспиратов составило 12,8%. Большинство (85,8%) больных, имевших подозрительные цитологические изменения, были прооперированы. Рак ЩЖ выявили у 14 (13,5%) из 104 больных с фолликулярной опухолью ЩЖ и у 10 (43,5%) из 23 с гюртлеклеточной опухолью ЩЖ. Полученные в работе данные о более частом обнаружении рака среди гюртлеклеточных опухолей (43,5%) по сравнению с фолликулярными опухолями ЩЖ (13,5%) находят подтверждение в литературе. В целом по группе выявляемость рака при гистологическом исследовании оказалась сравнимой с таковой у других авторов [4, 5] — 18,9%.

Таким образом, наличие группы изменений, подозрительных на злокачественные, значительно увеличивая число ложноположительных результатов, уменьшает специфичность, точность ТАБ и ее прогностическое значение в отношении наличия рака. В то же время чувствительность и прогностическое значение ТАБ в отношении отсутствия рака существенно не меняются. Так, когда все аспираты, представленные в работе как подозрительные (148), мы отнесли в группу злокачественных, то число ложноположительных диагнозов рака ЩЖ возросло до 106 (60,2%). В результате определенная с учетом группы изменений, подозрительных на злокачественные, специфичность ТАБ в выявлении рака ЩЖ составила 52,5%, прогностическое значение в отношении наличия рака — 39,77%, диагностическая точность — 63,18%. Чувствительность (93,9%) и прогностическое значение ТАБ в

отношении отсутствия рака (97,5%) существенно не меняются.

Проблема подозрительных на злокачественные результаты ТАБ активно обсуждается в литературе, многие исследователи пытаются найти клинические и молекулярные маркеры злокачественности фолликулярных и гюртлеклеточных опухолей [9, 10, 17]. Однако на сегодняшний день необходимость выполнения хирургической операции больным с цитологическими признаками, подозрительными на злокачественные, признается большинством авторов.

Другой проблемой ТАБ считают довольно большое количество нерепрезентативных аспиратов: по данным разных авторов, от 15 до 20% [5, 13]. Безусловно, качество полученного морфологического материала зависит от опыта врача, выполняющего ТАБ, однако, с другой стороны, хорошо известно, что основным источником нерепрезентативных аспиратов служат кистозно-измененные узлы [4, 7]. В нашем исследовании число нерепрезентативных результатов составило 150 (13,0%), большая часть их (112 из 150, 74,7%) была представлена "содержимым кисты". Больные (35 человек) с цитологическим диагнозом "содержимое кисты" были оперированы в связи с упорным накоплением жидкости после повторных (от 2 до 4) аспираций. При гистологическом исследовании у 6 (16,2%) из них был обнаружен рак ЩЖ, что не противоречило данным литературы, а именно: распространенность рака в кистозных узлах, по данным разных авторов, варьировала от 0 до 29% [4, 7]. Довольно высокая встречаемость рака в кистозных узлах и трудности его выявления путем ТАБ оправдывают рекомендуемую многими авторами хирургическую операцию в случае повторного накопления содержимого кистозным узлом [1, 4].

## Выводы

1. Путем ТАБ, выполненной 1155 больным с узловыми образованиями, рак ЩЖ обнаружили у 4,2%, доброкачественные изменения — у 70,0%, подозрительные на злокачественные изменения — у 12,8% и недостаточный для исследования материал — у 13,0% больных.

2. ТАБ явилась надежным методом диагностики узловых образований ЩЖ. Цитологический диагноз злокачественных и доброкачественных изменений в ЩЖ подтвердили у большинства прооперированных больных. Чувствительность ТАБ в диагностике рака ЩЖ составила 94,0%, специфичность — 97,5%, диагностическая точность — 96,5%.

3. Расхождение цитологического и гистологического диагнозов наблюдали главным образом в группе больных с подозрительными на злокачественные изменениями (фолликулярными и гюртлеклеточными опухолями), рак ЩЖ выявили лишь у 18,9% больных этой группы. Однако, поскольку ТАБ не позволяла различить злокачественные и доброкачественные фолликулярные (гюртлеклеточные) опухоли, наличие последних служило показанием к хирургической операции.

4. Основным источником (74,7%) недостаточного для исследования материала были кистозно-из-

мененные узлы, при пункции которых получили "содержимое кисты". При гистологическом исследовании кистозно-измененных узлов, упорно накапливающих жидкость, рак ШЖ обнаружили в 16,2% случаев.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — СПб., 2002.
2. Ashcraft M. W., Van Herle A. J. // Head Neck Surg. — 1981. — Vol. 3. — P. 297—322.
3. Baloch Z. W., Fleisher S., LiVolsi V. A., Gupta P. K. // Diagn. Cytopathol. — 2002. — Vol. 26. — P. 41—44.
4. Belfiore A., La Rosa G. L. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30. — P. 361—400.
5. Burch H. B. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 24. — P. 663—703.
6. Cibas E. S., Ducatman B. S. Cytology. Diagnostic Principles and Clinical Correlates. — Philadelphia, 1996. — P. 217—242.
7. De Los Santos E. T., Keyhani-Rofagha S., Cunningham J. J., Mazzaferrri E. L. // Arch. Intern. Med. — 1990. — Vol. 150. — P. 1422—1427.
8. Droese M. Cytological Aspiration Biopsy of the Thyroid Gland. — Stuttgart; New York, 1980. — P. 1—257.
9. Ericksen L. A., Jin L., Goellner J. R. et al. // Mod. Pathol. — 2000. — Vol. 13. — P. 186—192.
10. Gasbarri A., Martegani M. P., Del Prete F. et al. // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17. — P. 3494—3502.
11. Gharib H., Goellner J. R., Zinsmeister A. R. et al. // Ann. Intern. Med. — 1984. — Vol. 101. — P. 25—28.
12. Gharib H., Goellner J. R., Jonson D. A. // Clin. Lab. Med. — 1993. — Vol. 13. — P. 699—709.
13. Gharib H. // Mayo Clin. Proc. — 1994. — Vol. 69. — P. 44—49.
14. Gharib H. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1997. — Vol. 26. — P. 777—780.
15. Hall T. L., Layfield L. J., Philippe A., Rosental D. L. // Cancer. — 1989. — Vol. 63. — P. 71—725.
16. Hegedus L. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30. — P. 339—360.
17. Inohara H., Honjo Y., Yoshii T. et al. // Cancer. — 1999. — Vol. 85. — P. 2475—2484.
18. Kelman A. S., Rathan A., Leibowitz J. et al. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11. — P. 271—277.
19. Kini S. R., Miller J. M., Hamburger J. // Acta Cytol. — 1981. — Vol. 25. — P. 506—512.
20. Kini S. R., Miller J. M., Hamburger J. I. // Acta Cytol. — 1981. — Vol. 25. — P. 647—652.
21. Kini S. R., Miller J. M., Hamburger J. // Diagn. Cytopathol. — 1985. — Vol. . — P. 123—132.
22. Mazzaferrri R. L. // Am. J. Med. — 1992. — Vol. 93. — P. 359—363.
23. Meier D. A., Kaplan M. M. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30. — P. 219—313.
24. Oertel Y. C. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1996. — Vol. 25. — P. 61—91.
25. Orell S. R., Philips J. // Monogr. Clin. Cytol. — 1997. — Vol. 14. — P. 1—205.
26. Rajeski M. T., Gharib H. // N. Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 313. — P. 428.
27. Rosai J., Carcangui M. L., DelLellis R. A. Tumors of the Thyroid Gland. — Washington, 1992.
28. Schlinkert R. T., van Heerden J. A., Goellner R. et al. // Mayo Clin. Proc. — 1997. — Vol. 72. — P. 913—916.

Поступила 24.03.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.272.3.03:618.11-003.4-031.14].015.4

И. И. Дедов, А. А. Пищулин, И. С. Яровая, Р. И. Акмаев

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПИОГЛИТАЗОНА (АКТОСА) В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

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

Представлены данные, полученные при обследовании до и после лечения пиоглитазоном (по 30 мг в сутки независимо от приема пищи в течение 3 мес) 17 больных в возрасте от 15 до 36 лет с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и инсулинорезистентностью.

Целью работы являлось изучение влияния пиоглитазона на показатели углеводного и липидного обмена, а также на гормональные показатели функции яичников и основные клинические проявления у больных с СПКЯ.

Устранение инсулинорезистентности с помощью сенситайзеров действия инсулина, в частности пиоглитазона, способствует нормализации репродуктивной функции у большинства больных с СПКЯ и инсулинорезистентностью.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, овариальная гиперандрогения, инсулинорезистентность, сенситайзеры, пиоглитазон

The paper presents the authors' data obtained from examinations of 17 patients aged 15 to 36 years who had polycystic ovary syndrome (PCOS) and insulin resistance before and after therapy with pioglitazone in a daily dose of 30 mg, regardless of the time of a meal, for 3 months. The study was undertaken to examine the effects of pioglitazone on carbohydrate and lipid metabolic parameters, as well as on the hormonal parameters of ovarian function and on the basic clinical manifestations in patients with PCOS. Elimination of insulin resistance with the sensitizers of the action of insulin, such as pioglitazone, contributes to the normalization of reproductive function in most patients with PCOS and insulin resistance.

Key words: polycystic ovary syndrome, ovarian hyperandrogeny, insulin resistance, sensitizers, pioglitazone

В прошлом десятилетии осознание того, что у многих женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) имеют место инсулинорезистентность (ИР) и связанная с ней компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), привело к поиску новых подходов к лечению этого заболевания. Причиной подобных перемен в клинической практике явилось не только прямое участие ИР и ГИ в патогенезе

независимо от СПКЯ [7, 14], но и их влияние на развитие более тяжелых метаболических нарушений, таких как сахарный диабет типа 2 (СД2), дислипидемия, атеросклероз, артериальная гипертензия. Частота этих нарушений у женщин с СПКЯ возрастает в 7 раз [3, 9].

С середины 90-х годов появились публикации об эффективном применении метформина при

СПКЯ [1, 3, 10]. Препарат относится к группе бигуанидов и применяется в лечении СД2 с 50-х годов XX века. Механизм его действия связан в основном с торможением глюконеогенеза посредством угнетения окисления липидов. Кроме того, под влиянием метформина повышается утилизация глюкозы на периферии вследствие активации пострецепторных механизмов действия инсулина, в частности тирозинкиназы и фосфотирозинкиназы [2]. Вслед за сообщениями о метформине появились данные об эффективном применении при СПКЯ нового сенситайзера к инсулину из группы тиазолиндионов — троглитазона [7, 11]. Сенситайзеры (глитазоны или тиазолиндионы) действия инсулина повышают чувствительность периферических тканей к инсулину. Механизм действия связан с их влиянием на активируемый пролифератором пероксисом рецептор  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ). PPAR $\gamma$  относится к семейству транскрипционных факторов, играющих центральную роль в регуляции адипогенеза. Введение агонистов PPAR $\gamma$  животным сопровождается снижением экспрессии в жировой ткани фактора некроза опухолей, который способствует ИР и ингибирует секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Таким образом, сенситайзеры являются высокоаффинными агонистами PPAR $\gamma$ , которые повышают чувствительность тканей к инсулину. Имеются данные об усилении под влиянием глитазонов экспрессии гена GLUT-4, являющегося основным транспортером глюкозы в мышечной и жировой ткани. К препаратам этой группы относятся также pioglitazone (актос), englitazone, rosiglitazone и др.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния пиоглитазона на показатели углеводного и липидного обмена, а также на гормональные показатели функции яичников и основные клинические проявления у больных с СПКЯ.

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 17 больных в возрасте от 15 до 36 лет (средний возраст  $21,2 \pm 1,3$  года) с СПКЯ и ИР, получавших пиоглитазон по 30 мг в сутки однократно независимо от приема пищи в течение 3 мес. Больные получали пиоглитазон после подписания информированного согласия с разрешения Этического комитета ЭНЦ РАМН. У всех больных проведена клиническая оценка эффективности лечения, у 14 из них прослежены уровни гонадотропных и стероидных гормонов, показателей углеводного и липидного обмена до и после лечения. Показатели углеводного обмена сравнивали с аналогичными показателями у 10 здоровых женщин в возрасте 22—32 лет, средний возраст составил  $24,8 \pm 3,6$  года (контрольная группа).

Для определения степени ожирения у всех больных рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по Брею: отношение массы тела (в кг) к длине тела (в м), возведенной в квадрат. ИМТ  $\geq 18,5 \leq 24,9$  — нормальная масса тела, ИМТ  $\geq 25 \leq 29,9$  — избыточная масса тела, ИМТ  $\geq 30$  — ожирение. Определяли объем талии (ОТ) и бедер (ОБ). Соотношение

ОТ/ОБ  $\geq 0,85$  указывало на перераспределение жира по абдоминальному типу.

Для определения уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ), 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-Р), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) радиоиммунным методом использовали коммерческие наборы фирмы "Cisbio international" (Франция).

Содержание глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов DSL (США). Определение уровней гормонов в сыворотке крови проводили натощак до 9 ч, на 5—7-й день менструального цикла или на фоне опсомено-реи/амеореи.

Всем пациенткам проводили стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе (ГТТ) с определением базальных уровней глюкозы и ИРИ в плазме венозной крови натощак и через 30, 60 и 120 мин после нагрузки 75 г сухой глюкозы, предварительно разведенной в 250—300 мл воды.

Оценку состояния углеводного обмена проводили с помощью индекса CARO: уровень гликемии плазмы натощак (в ммоль/л)/уровень ИРИ плазмы натощак (в мкЕД/мл; показатели  $\leq 0,33$  указывают на наличие ИР) и модели гомеостаза (Homeostasis Model Assessment) — HOMA-R [5, 12] в баллах: уровень ИРИ плазмы натощак (в мкЕД/мл) · уровень гликемии плазмы натощак (в ммоль/л)/22,5. В предыдущих исследованиях [4] между двумя этими формулами мы выявили высокую степень обратной корреляционной зависимости ( $r = -0,86$ ), что позволило использовать обе эти формулы.

Проводили оценку липидного спектра крови: общего холестерина (ХОЛ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП) ферментативным методом на аппарате фирмы АВБОТТ Spektrum ССХ (США).

УЗИ органов малого таза проводили в отделении ультразвуковой диагностики ЭНЦ РАМН с помощью ультразвуковых приборов Hewlett Packard Image Point (США), Agilent Sonos 4500 (США) с использованием линейного трансабдоминального датчика с частотой 3,5 МГц и трансвагинального датчика с частотой 5,0—7,0 МГц. Эхографию проводили по общепринятой методике. При исследовании яичников определяли их размеры и объем.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Statistica for Windows 5,0 и программы Biostatistics. В сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую ( $M$ ) и стандартную ошибку средней ( $m$ ). При обработке данных использовали парный критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

У всех обследованных больных, несмотря на молодой возраст и незначительно повышенный ИМТ при нормальной гликемии, было выявлено статистически значимое повышение уровня ИРИ натощак и особенно на 120-й минуте ГТТ. Полученные данные указывали на наличие ИР и компенсаторной ГИ, что подтверждается расчетными показателями ИР. Так, показатель HOMA-R составил

Таблица 1

Динамика основных показателей углеводного обмена натощак у 14 женщин с СПКЯ и ИР до и после лечения пиоглитазоном

Показатель	До лечения	<i>p</i>	После лечения	Здоровые женщины
Возраст, годы	21,2 ± 1,3	—	—	24,8 ± 3,6
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,9 ± 2,8	0,6	27,3 ± 3,1	21,3 ± 3,1
ОТ/ОБ	0,79 ± 0,03	> 0,05	0,78 ± 0,03	0,70 ± 0,12*
Гликемия натощак, ммоль/л	4,59 ± 0,17	0,17	4,34 ± 0,15	4,7 ± 0,7
Гликемия на 120-й минуте ГТТ, ммоль/л	5,7 ± 0,21	0,06	5,05 ± 0,27	—
ИРИ натощак, мкЕД/мл	15,63 ± 2,27	0,005	8,28 ± 0,76	6,6 ± 0,8*
ИРИ на 120-й минуте ГТТ, мкЕД/мл	105,6 ± 28,23	0,003	46,94 ± 20,19	—
НОМА-R, баллы	4,39 ± 1,51	0,01	2,75 ± 1,04	1,26 ± 0,24*
Индекс CARO	0,26 ± 0,06	0,04	0,49 ± 0,13	0,87 ± 0,23*

Примечание. Здесь и в табл. 2—6 данные представлены как среднее арифметическое значение ± стандартная ошибка среднего; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения в группе больных с СПКЯ.

Таблица 2

Уровень гликемии и динамика ИРИ у 14 больных с СПКЯ при проведении ГТТ до и после лечения пиоглитазоном

Показатель	Период ГТТ, минуты			
	0-я	30-я	60-я	120-я
Гликемия до лечения, ммоль/л	4,59 ± 0,17	8,22 ± 0,65	7,58 ± 0,87	5,7 ± 0,21
<i>p</i>	0,17	0,07	0,16	0,06
Гликемия после лечения, ммоль/л	4,34 ± 0,15	6,67 ± 0,47	6,36 ± 0,7	5,05 ± 0,27
ИРИ до лечения, мкЕД/мл	<b>15,63 ± 2,27</b>	<b>121,1 ± 29,2</b>	<b>99,8 ± 17,7</b>	<b>105,6 ± 28,23</b>
<i>p</i>	0,005	0,02	0,01	0,003
ИРИ после лечения, мкЕД/мл	<b>8,28 ± 0,76</b>	<b>59,7 ± 26,45</b>	<b>57,6 ± 17,12</b>	<b>46,9 ± 20,19</b>

Примечание. Здесь и в табл. 3 полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

4,39 ± 1,51 балла, что значимо превышало этот показатель у здоровых женщин такого же возраста. Индекс CARO был значимо ниже, чем в группе здоровых женщин. Результаты представлены в табл. 1.

Статистически значимое повышение уровня ИРИ натощак по сравнению с его уровнем у здоровых женщин, а также и на 120-й минуте ГТТ еще раз подтверждает, что в патогенезе СПКЯ определенное место занимают ИР и компенсаторная ГИ. Из табл. 1 также видно, что при применении пиоглитазона, несмотря на отсутствие изменения ИМТ и соотношения ОТ/ОБ, произошло значимое снижение уровня ИРИ как натощак, так и на 120-й минуте постпрандиального ГТТ. При этом уровень гликемии натощак и на 120-й минуте ГТТ остался неизменным. Соответственно произошло статистически значимое изменение расчетных показателей ИР. Так, показатель НОМА-R снизился с 4,39 ± 1,51 до 2,75 ± 1,04 балла ( $p = 0,01$ ), а индекс CARO повысился с 0,26 ± 0,06 до 0,49 ± 0,13 ( $p = 0,04$ ), что указывает на нормализацию чувствительности к инсулину.

Уровень гликемии на фоне ГТТ у больных с СПКЯ до и после лечения пиоглитазоном практически не изменился (табл. 2).

В то же время динамика ИРИ при проведении ГТТ выявила статистически значимое его снижение во всех точках ГТТ.

На фоне терапии пиоглитазоном нами не выявлено изменения уровня ХОЛ и ТГ, но при этом следует отметить, что в данной группе больных не было их исходного повышения. В то же время обна-

ружено повышение уровня ЛПВП. Положительное влияние на липидный обмен отмечено и другими авторами [14]. Полученные данные представлены в табл. 3.

Содержание ЛПНП на фоне лечения пиоглитазоном не изменилось (соответствовало исходному уровню).

Применение пиоглитазона не отразилось на основных биохимических показателях функции печени — уровне АЛТ и АСТ.

Интересно отметить, что при лечении пиоглитазоном, несмотря на нормализацию овуляторной функции у большинства больных, не отмечено значимых изменений в уровне гонадотропных гормонов, андрогенов, ГСПГ и эстрадиола (табл. 4).

Несмотря на отсутствие значимых изменений в уровне ЛГ, ФСГ и тестостерона (Т), вектор изменений направлен на нормализацию указанных по-

Таблица 3

Динамика основных показателей липидного обмена у 14 женщин с СПКЯ и ИР, получавших лечение пиоглитазоном

Показатель	До лечения	После лечения	<i>p</i>
ХОЛ, ммоль/л (3,3—5,2)	4,07 ± 0,35	3,84 ± 0,21	0,52
ТГ, ммоль/л (0,45—1,86)	0,73 ± 0,1	0,84 ± 0,14	0,43
ЛПНП, ммоль/л (0—3,5)	2,24 ± 0,28	2,24 ± 0,13	0,99
ЛПВП, ммоль/л (0,7—2,61)	<b>1,18 ± 0,07</b>	<b>1,38 ± 0,11</b>	<b>0,02</b>
АЛТ, Ед/л (0—40)	15,7 ± 2,9	14,5 ± 2,4	0,8
АСТ, Ед/л (4—38)	17,2 ± 1,69	17,09 ± 1,8	0,9

Примечание. В скобках — норма.

Таблица 4

Динамика основных гормональных показателей и объема яичников по данным УЗИ у 14 женщин с СПКЯ и ИР, получавших лечение пиоглинтазоном

Показатель	До лечения	После лечения	p
ЛГ, Ед/л	9,7 ± 2,32	7,67 ± 1,52	1,19
ФСГ, Ед/л	2,56 ± 0,23	2,89 ± 0,42	0,45
ЛГ/ФСГ	4,17 ± 0,81	2,84 ± 0,41	0,12
T, нмоль/л	3,9 ± 1,87	3,2 ± 1,3	0,28
ГСПГ, нмоль/л	41,8 ± 7,9	43,4 ± 6,9	0,78
ДГА-С, нмоль/л	4552 ± 1476	3125 ± 756,3	0,25
17-ОН-Р, нмоль/л	4,13 ± 0,47	4,21 ± 0,44	0,8
Пролактин, мЕд/л	249,52 ± 13,73	—	—
Эстрадиол, пмоль/л	337 ± 86,7	289,9 ± 85,74	0,7
Объем правого яичника, см <sup>3</sup>	17,12 ± 3,54	17,15 ± 5,5	0,99
Объем левого яичника, см <sup>3</sup>	15,3 ± 2,15	16,26 ± 5,47	0,81

казателей, т. е. на снижение уровня ЛГ, нормализацию соотношения ЛГ/ФСГ и на снижение гиперандрогении. Динамика уровня ГСПГ также направлена на повышение связывания T. Другие авторы, применявшие тиазолиндионы для лечения больных с СПКЯ, обнаруживали достоверное снижение уровня ЛГ, T и повышение содержания ГСПГ [5, 15].

При коротком, 3-месячном курсе лечения нам не удалось обнаружить значимого уменьшения объема яичников.

При оценке клинических показателей следует отметить, что у всех 17 больных базальная температура до лечения была монофазной. У 2 больных была первичная аменорея, у 1 — вторичная, у 10 — опсоменорея и у 4 больных ритм менструаций был сохранен. Предъявляли жалобы на первичное бесплодие 4 больные, 1 женщина предохранялась от беременности, 12 половой жизни не имели. Суммарно данные представлены в табл. 5.

В результате лечения пиоглинтазоном регулярный менструальный цикл установился у 11 больных, опсоменорея сохранилась у 5 женщин и у 1 больной 20 лет с выраженной клинической картиной ИР и гиперандрогении, черным акантозом (HAIR-AN-синдром) сохранилась первичная аменорея, несмотря на положительную динамику всех показателей. Дальнейшее комплексное лечение у данной больной, включающее в себя оперативное лечение (лапароскопию, клиновидную резекцию яичников), применение метформина по 1500 мг/с

Таблица 5

Характер нарушения менструальной и фертильной функции до и после 3 мес лечения пиоглинтазоном у 17 больных с СПКЯ

Характер нарушения менструальной функции	До лечения	После лечения
Первичная аменорея	2	1
Вторичная аменорея	1	0
Опсоменорея	10	5
Сохраненный менструальный цикл	4	11
Состояние фертильной функции:		
первичное бесплодие	4	4
контрацепция	1	1
Virgo	12	12

Таблица 6

Динамика овуляторной функции яичников на фоне лечения пиоглинтазоном 17 больных с СПКЯ

Динамика ректальной температуры	До лечения	После лечения
Монофазная	17	5
Гиполютеиновая	0	5
Двухфазная	0	7

течение 6 мес, индукцию первой менструации дюфастоном с последующим применением клостилбегита, привело к восстановлению самостоятельных овуляторных циклов.

Кроме влияния на менструальную функцию, оценивали овуляторную функцию яичников по данным ректальной температуры. Данные представлены в табл. 6.

Таким образом, лечение пиоглинтазоном приводит к восстановлению овуляции у большинства больных, причем в основном с восстановлением полноценной двухфазной ректальной температуры.

Применение пиоглинтазона практически не влияло на проявления андрогензависимой дерматии. Только 1 больная отметила положительную динамику.

У 1 больной нормализовалось повышенное АД, еще у 1 прошли головные боли и у 1 уменьшились отеки, которые были до лечения.

В то же время у 3 больных лечение пиоглинтазоном вызвало отечность лица, у 1 — головные боли, у 1 — выраженное усиление потливости. 1 больная отметила повышение аппетита.

Прибавки в массе тела на фоне лечения мы не отметили, хотя в начале лечения 2 больные стали набирать массу, которая нормализовалась на фоне рационального питания.

Учитывая, что пиоглинтазон относится к группе тиазолиндионов, к которой относится и троглинтазон, обладавший гепатотоксичными свойствами, мы тщательно следили за основными показателями функции печени. Ни в одном случае на фоне лечения не отмечено повышения уровня АЛТ и АСТ.

Таким образом, результаты обследования больных с СПКЯ выявляют когорту больных с выраженной ИР и компенсаторной ГИ, встречающуюся, по данным литературы, среди всех больных с данным синдромом с частотой 35—75%. Именно гиперинсулинемическая ИР является ведущим патогенетическим звеном, приводящим к гиперпродукции ЛГ, овариальной гиперандрогении [13, 14], снижению уровня ГСПГ и нарушению фолликулогенеза с ановуляцией. Устранение ведущего патогенетического звена должно приводить к восстановлению нарушенного метаболизма и репродуктивной функции у женщин с СПКЯ. Именно такое воздействие, даже без дополнительной гормональной терапии, оказывают сенситайзеры действия инсулина, в частности пиоглинтазон.

## Выводы

1. Применение сенситайзера действия инсулина пиоглинтазона способствует нормализации уровня

ИРИ и расчетных показателей ИР у всех больных с СПКЯ с наличием ИР.

2. Устранение ИР с помощью сенситаизеров действия инсулина, в частности пиоглитазона, приводит к нормализации репродуктивной функции у большинства больных с СПКЯ и ИР.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М. Б., Григорян О. Р., Чернова Т. О. // Пробл. репродукции. — 2001. — № 1. — С. 49—55.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). — М., 2002.
3. Зыкова Т. А. Синдром поликистозных яичников — новые аспекты старой проблемы. — Архангельск, 2001.
4. Карпова Е. А., Пищулин А. А. // Тезисы IX Российского национального конгресса "Человек и лекарство". — М., 2002. — С. 196.
5. Arlt W., Auchus R. J., Miller W. L. // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 16767—16771.
6. Bonora E., Targher G., Alberche M. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 1. — P. 57—72.
7. Dunaif A., Xia J., Book C. et al. // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 96. — P. 801—810.
8. Dunaif A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 3299.
9. Dunaif A. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1999. — Vol. 28. — P. 341—359.
10. Ehrmann D. A., Cavaghan M. K., Imperial J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 2. — P. 524—530.
11. Ehrmann D. A., Schneider D. J., Sobel B. E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2108—2112.
12. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412—419.
13. Ming Li, Youngren J. F., Dunaif A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 4088—4093.
14. Reaven G. M., Laws A. Insulin Resistance. The Metabolic Syndrome X. — Clifton, 1999. — P. 373.
15. Sanaka M., Iwamoto Y. // Nippon Rinsho. — 2000. — Vol. 58, N 2. — P. 465—470.

Поступила 30.06.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2005

УДК 616.379-008.64-06:616.441-092:612.017.1]-053.81

Н. В. Карлович<sup>1</sup>, Т. В. Мохорт<sup>1</sup>, Т. В. Воронцова<sup>2</sup>

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ХАРАКТЕР АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1

Республиканский консультативный эндокринологический центр<sup>1</sup>, Республиканская клиническая больница "Аксаковщина"<sup>2</sup>, Минск, Республика Беларусь

В исследование, целью которого явилось изучение распространенности и характера аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ) у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом типа 1 (СД1), были включены 288 лиц с СД1 в возрасте от 5,5 до 30 лет, средний стаж СД1 составил  $5,5 \pm 4,7$  года. У всех пациентов были выполнены ультразвукография ЩЖ, определение тиреоидных антител (АТ-ТПО и АТ-ТГ), оценена функция ЩЖ посредством определения уровня тиреотропного гормона и свободных реакций тиреоидных гормонов. Частота встречаемости АТ-ТПО составила 22,2%, АТ-ТГ — 20,5%, что существенно выше, чем у практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Частота позитивных тиреоидных АТ оказалась значимо выше у лиц женского пола. Не выявлено значимого влияния возраста на момент обследования и стажа СД1 на частоту тиреоидных АТ. Ультразвуковые признаки аутоиммунных тиреоидитов выявлены в 19,1% случаев. У 10,07% пациентов с СД1 выявлены те или иные нарушения функционального состояния ЩЖ, наиболее частым из которых оказался субклинический гипотиреоз (6,60% случаев). По результатам комплексной оценки ЩЖ у лиц молодого возраста с СД1 типичные признаки аутоиммунной патологии ЩЖ выявлены у 14,2% обследованных. У лиц с аутоиммунной патологией ЩЖ достоверно больше объем ЩЖ и выше уровень ТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ по сравнению как с пациентами без аутоиммунной тиреоидной патологии, так и с пациентами с риском развития аутоиммунных тиреоидитов. Доля лиц женского пола достоверно выше ( $p < 0,01$ ) среди лиц с сопутствующей аутоиммунной патологией ЩЖ по сравнению с группой лиц без признаков аутоиммунной тиреоидитии. Сделаны выводы о том, что высокая частота встречаемости аутоиммунной патологии ЩЖ у лиц молодого возраста с СД1 позволяет рекомендовать скрининг для ее раннего выявления, включающий в себя на I этапе определение уровня АТ-ТПО в сыворотке крови и ультразвукографию ЩЖ у всех лиц женского пола с впервые выявленным СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 1, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, пациенты молодого возраста

This study whose purpose was to examine the prevalence and pattern of autoimmune disease of the thyroid gland (TG) in young patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) involved 288 individuals with DM1 whose age was 5.5 to 30 years; the average duration of DM1 was  $5.5 \pm 4.7$  years. In all the patients, thyroid ultrasonography was performed, thyroid antibodies (Abs) [thyroid peroxidase antibodies (TPO-Abs) and thyroglobulin antibodies (TG-Abs)] were determined, thyroid function was evaluated by measuring the level of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free reactions of thyroid hormones were assessed. The detection rates of TPO-Abs and TG-Abs were 22.2 and 20.5%, respectively, which was substantially greater than those in apparently healthy individuals matched by age and gender. The frequency of positive thyroid Abs was significantly higher in females. Age at the moment of examination and the duration of DM1 were not found to have an impact on the detection rate of thyroid Abs. The ultrasound signs of autoimmune thyroid diseases were revealed in 19.1% of the cases. 10.0% of the patients with DM1 were found to have these or those TG dysfunctions the most common of which was subclinical hypothyroidism (6.60%). A comprehensive TG assessment in the young patients with DM1 demonstrated the typical signs of autoimmune thyroid disease in 14.2% of the examinees. In the patients with autoimmune thyroid disease, the thyroid was significantly larger and the levels of TSH, TPO-Abs, and TG-Abs were higher than the patients without autoimmune thyroid disease and those at risk for the latter. The proportion of females was significantly higher among the patients

*with concomitant autoimmune thyroid disease than that among those without the signs of this condition. It has been concluded that the high incidence of autoimmune thyroid disease in young patients with DM1 permits the authors to recommend a screening for its early detection, which involves the measurement of the serum level of TPO-Abs and TG ultrasonography in all females with first detected DM1.*

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, autoimmune thyroid diseases, young patients

Согласно данным литературы, у лиц с сахарным диабетом типа 1 (СД1) достоверно чаще, чем в популяции практически здоровых лиц, встречаются аутоантитела (АТ) к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), тиреоглобулину (АТ-ТГ), париетальным клеткам желудка, аутоантигенам клеток коры надпочечников, мозгового вещества надпочечников, клеток аденогипофиза, поперечно-полосатых мышц, эндомизию, глиадину, ядерным антигенам и др. [12, 13]. Обнаружение повышенных уровней одного или нескольких вышеперечисленных типов АТ является маркером наличия или же высокого риска возникновения соответствующих органоспецифических аутоиммунных заболеваний. Наиболее часто у лиц с СД1 встречается аутоиммунная патология щитовидной железы (ЩЖ), в частности аутоиммунный тиреоидит (АИТ), частота встречаемости которого, согласно данным литературы, колеблется от 3,9% [17] до 26,6% случаев СД1 [14].

Поскольку наиболее частым аутоиммунным заболеванием ЩЖ у лиц с СД1 является АИТ [8, 19], то при изучении распространенности аутоиммунных тиреопатий у лиц с СД1 центральное место занимает исследование уровней АТ-ТПО [1]. Еще в 1981 г. W. Riley и соавт. при обследовании 771 пациента молодого возраста с СД1 показали, что у 17,6% лиц выявляются позитивные АТ-ТПО, причем чаще у лиц женского пола и белой расы. У 7% лиц с позитивными АТ-ТПО был выявлен гипертиреоз, у 38% — гипотиреоз. Также было показано, что у лиц с СД1 и позитивными АТ-ТПО с относительно высокой частотой встречаются АТ к париетальным клеткам желудка и клеткам коры надпочечников (16,8 и 5,1% соответственно) [18].

Частота встречаемости АТ-ТПО у больных СД1, по данным разных авторов, колеблется в достаточно широких пределах — от 4—5,5% [18], 14—22% [7, 8, 19] до 50% [6]. Для сравнения — у практически здоровых лиц молодого возраста позитивные АТ-ТПО встречаются в 1,9% [8] — 10—11,3% случаев [10]. Такая существенная разница в частоте тиреоидных АТ у лиц с СД1, по нашему мнению, обусловлена различиями в исследуемых когортах пациентов: обследованы лица, проживающие на разных территориях; кроме того, исследуемые популяции значительно различаются по возрастному половому составу, длительности заболевания и т. д.

Следует отметить, что если частоту встречаемости тиреоидных АТ у пациентов с СД1 исследовали достаточно широко, то значительно меньше внимания уделяли комплексной оценке состояния ЩЖ, которая позволила бы сделать выводы о распространенности и характере аутоиммунных тиреопатий у лиц с СД1. В свою очередь данные о частоте и характере аутоиммунной патологии ЩЖ и факторах, их определяющих, предоставят возможность обосновать необходимость скрининга аутоиммунной патологии ЩЖ или отсутствие такой

необходимости, а также определить объем скрининговых мероприятий, что и явилось целью нашего исследования.

## Материалы и методы

**Пациенты.** Обследовано 288 лиц молодого возраста с СД1. Отбор пациентов для участия в исследовании осуществляли по следующим критериям: наличие СД1; возраст на момент обследования 5—30 лет; стаж СД1 не более 20 лет. Среди обследованных было 158 (54,9%) лиц женского пола и 130 (45,1%) — мужского. Общая характеристика обследованных представлена в табл. 1.

**Лабораторные и инструментальные методы.** Уровни ТТГ, свТ<sub>4</sub>, свТ<sub>3</sub> оценивали радиоиммунным методом с использованием наборов "Immunotech" (норма: ТТГ 0,17—4,05 мЕд/л; свТ<sub>4</sub> 11,5—23,0 пмоль/л; свТ<sub>3</sub> 2,5—5,8 пмоль/л). Уровни АТ-ТПО определяли радиоиммунным методом наборами "Immunotech", уровни АТ-ТГ — радиоиммунным методом наборами ХОП ИБОХ. Позитивными считали уровни АТ-ТПО и АТ-ТГ более 100 мЕд/л. Содержание АТ-ТПО, АТ-ТГ и ТТГ также определяли у 250 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с обследуемыми больными СД1.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ осуществляли с помощью аппарата "Hewlett Packard Image Point" линейным датчиком 7,5 Мгц в реальном масштабе времени. Для определения объема ЩЖ проводили ее биометрию по общепринятой методике J. Vignon и соавт. (1981). Оценку объема ЩЖ проводили согласно нормативам объема ЩЖ (в см<sup>3</sup>) у здоровых лиц мужского и женского пола, предложенным в методических рекомендациях "Ультразвуковое исследование щитовидной железы у детей, подвергшихся воздействию радионуклидов" (1992) [4]. Фактический объем ЩЖ, помимо абсолютных значений, выражали в процентном отношении от должного, где за 100% принимали весь допустимый интервал используемого норматива ( $M \pm \sigma$ ). Также по результатам УЗИ оценивали однородность, эхогенность, структуру, васкуляризацию ЩЖ, наличие образований в ткани ЩЖ и их характер.

**Статистический анализ.** Статистическую обработку данных проводили средствами прикладной

Таблица 1

Общая характеристика обследованных с СД1

Показатель	$M \pm \sigma$ (min—max)
Возраст, годы	18,3 ± 5,69 (5,5—30,0)
Возраст на момент манифестации СД1, годы	12,8 ± 5,96 (1,2—30,0)
Длительность заболевания, годы	5,5 ± 4,70 (0,04—20,0)

программной системы STATISTICA 6,0 (Stat Soft, 2001). Использовали описательную статистику с изучением статистических показателей распределения признаков (средняя арифметическая (M), стандартное отклонение ( $\sigma$ ), медиана (Me), интерквартильный интервал [25%; 75%] минимальное (min) и максимальное (max) значение), а также долей признаков в рассматриваемой выборке. Проверку соответствия реальному распределению переменных нормальному осуществляли с использованием теста Колмогорова—Смирнова. Среди рассматриваемых переменных значимо отличаются от нормального распределения уровни АТ. Поэтому при их описании использовали медианы, достоверность различий между группами оценивали с помощью U-теста Манна—Уитни; при сравнении более 2 групп использовали критерий Краскела—Уоллиса; корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Для сравнения долей признаков использовали критерий  $\chi^2$ . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты

*Частота встречаемости и уровни тиреоидных АТ у лиц молодого возраста с СД1.* В целом по группе частота встречаемости АТ-ТПО составила 22,2%, АТ-ТГ — 20,5%, частота одновременной регистрации АТ-ТПО и АТ-ТГ — 6,8%. Таким образом, у лиц молодого возраста с СД1 позитивные АТ-ТПО и/или АТ-ТГ зарегистрированы в 35,9% случаев. Уровни тиреоидных АТ колебались от 0 до 7619,7 Ед/мл, медиана АТ-ТПО составила 10,0 Ед/мл [5,7; 58,4], медиана АТ-ТГ — 39,0 Ед/мл [34,0; 48,0]. У практически здоровых лиц контрольной группы частота встречаемости АТ-ТПО составила 2,4%, АТ-ТГ — 2,8%, что с высокой степенью статистической значимости ниже, чем у пациентов с СД1 ( $p < 0,00001$ ). Уровни тиреоидных АТ в контрольной группе также оказались ниже, чем у лиц с СД1: медиана уровней АТ-ТПО составила 7,0 Ед/мл [6,4; 8,3], медиана АТ-ТГ — 36,0 Ед/мл [26,0; 44,0].

Как известно из данных литературы, женщины подвержены тиреоидному аутоиммунитету в значительно большей степени, чем мужчины. Аналогичные данные получены у обследуемых пациентов с СД1: частота позитивных тиреоидных АТ выше у лиц женского пола по сравнению с мужским, различия статистически значимы для АТ-ТПО (АТ-ТПО — 27,8% против 15,4%,  $p = 0,017$ ; АТ-ТГ — 21,5% против 19,0%,  $p = 0,758$ ).

Для анализа частоты встречаемости тиреоидных АТ в зависимости от возраста на момент обследования все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — лица в возрасте 6—18 лет на момент обследования ( $n = 156$ ), 2-я — лица в возрасте старше 18 лет на момент обследования ( $n = 132$ ).

Частота встречаемости АТ-ТПО составила в вышеуказанных 2 группах 23,1 и 21,2% ( $p = 0,813$ ), частота встречаемости АТ-ТГ — 16,2 и 25,7% ( $p = 0,100$ ). Таким образом, статистически значимых различий частоты встречаемости тиреоидных АТ у лиц молодого возраста с СД1 в зависимости от возраста на момент обследования не выявлено. Эти

данные были подтверждены результатами проведенного рангового корреляционного анализа по Спирмену: коэффициент корреляции частоты позитивных АТ-ТПО в зависимости от возраста на момент обследования составил 0,02 ( $p = 0,752$ ), позитивных АТ-ТГ — 0,11 ( $p = 0,107$ ).

С целью уточнения, имеет ли место некая взаимосвязь длительности диабета и возникновения аутоагрессии к антигенам ЩЖ или же такая взаимосвязь отсутствует, нами был выполнен ранговый корреляционный анализ. Результаты анализа показали отсутствие статистически значимой взаимосвязи между наличием позитивных тиреоидных АТ и длительностью диабета, коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену составили 0,10;  $p = 0,460$  для АТ-ТПО и 0,26;  $p = 0,074$  для АТ-ТГ.

*Ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии ЩЖ у обследованных с СД1.* Как известно, наиболее важными ультразвуковыми признаками аутоиммунной патологии ЩЖ в целом и АИТ в частности являются следующие: диффузное снижение эхогенности ЩЖ, диффузная неоднородность структуры, изменение рисунка структуры ЩЖ от мелко-среднеэхоистого до крупноэхоистого, ложноузлового. При этом размеры железы при АИТ могут быть как увеличенными, так и уменьшенными.

Эхогенность ЩЖ в пределах нормы была определена у 235 (81,6%) обследованных, диффузное снижение эхогенности — у 53 (18,4%) лиц с СД1. Еще у 2 человек была зарегистрирована диффузная неоднородность структуры железы с характерным для АИТ изменением рисунка структуры. Таким образом, признаки аутоиммунной патологии ЩЖ той или иной степени выраженности выявлены у 55 (19,1%) пациентов молодого возраста с СД1.

Гипертрофия ЩЖ, определяемая как превышение объема ЩЖ более 100% нормы с учетом возраста, пола и площади поверхности тела [3], была выявлена у 116 (40,3%) обследованных. Наши данные свидетельствуют о достоверной корреляционной взаимосвязи между объемом ЩЖ и наличием ультразвуковых признаков АИТ: коэффициент ранговой корреляции составил 0,16;  $p = 0,006$ .

*Функциональное состояние ЩЖ у лиц молодого возраста с СД1.* Известно, что аутоиммунные тиреоидные заболевания в большом числе случаев сопровождаются нарушениями функции ЩЖ. Поскольку скрининговым тестом для оценки функции ЩЖ является определение в крови уровня ТТГ, нами был оценен уровень последнего у обследованных с СД1.

Таблица 2

Распределение лиц с СД1 в зависимости от функционального состояния ЩЖ

Функциональное состояние ЩЖ	Число обследованных	
	абс.	%
В пределах нормы	259	89,93
Субклинический гипотиреоз	19	6,60
Манифестный гипотиреоз	3	1,04
Субклинический гипертиреоз	3	1,04
Манифестный гипертиреоз	4	1,39

В целом по группе уровень ТТГ колебался от 0,01 до 29,0 мЕд/л, медиана составила 2,04 мЕд/л [1,24; 3,32]. Нормальное значение ТТГ было выявлено у 259 (89,9%), повышенный уровень — у 22, пониженный — у 7 человек. У всех пациентов с уровнями ТТГ выше или ниже нормальных значений определяли содержание свТ<sub>4</sub>. Кроме того, у лиц с уровнями ТТГ ниже нормы определяли уровень свТ<sub>3</sub>.

Затем пациентов с СД1 распределили на 5 подгрупп в зависимости от функционального состояния ЩЖ (табл. 2): 1) функция ЩЖ в пределах нормы: уровень ТТГ в пределах нормальных значений; 2) субклинический гипотиреоз: уровень свТ<sub>4</sub> в пределах нормы, ТТГ повышен; 3) манифестный гипотиреоз: уровень свТ<sub>4</sub> снижен, ТТГ повышен; 4) субклинический гипертиреоз: уровни свТ<sub>4</sub> и свТ<sub>3</sub> в пределах нормы, содержание ТТГ снижено; 5) манифестный гипертиреоз: уровни свТ<sub>4</sub> и/или свТ<sub>3</sub> повышены, содержание ТТГ снижено.

Как следует из табл. 2, у 10,07% лиц молодого возраста с СД1 были выявлены те или иные нарушения функционального состояния ЩЖ, наиболее частым видом нарушений оказалась субклинический гипотиреоз (6,60% случаев).

*Комплексная оценка распространенности и характера аутоиммунной патологии ЩЖ у лиц молодого возраста с СД1.* Для диагностики аутоиммунной патологии ЩЖ мы использовали клинические рекомендации по диагностике АИТ у детей [3] и взрослых [2]. Как следует из рекомендаций, российские специалисты в области как детской, так и взрослой эндокринологии сходятся во мнении, что "большими" диагностическими признаками АИТ являются наличие тиреоидных АТ и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии ЩЖ. Кроме того, у детей и подростков к признакам АИТ отнесено увеличение объема ЩЖ, а у взрослых — наличие гипотиреоза: манифестного или стойкого субклинического. Вероятно, это расхождение во мнениях детских и взрослых эндокринологов России обусловлено не только различиями клинической картины и течения АИТ в разных возрастных группах, но и дискутабельностью обсуждаемых диагностических критериев.

Мы использовали следующие диагностические критерии аутоиммунной патологии ЩЖ: 1) нали-

чие позитивных тиреоидных АТ (> 100 ЕД/мл); 2) наличие типичной сонографической картины аутоиммунной тиреопатии; 3) наличие гипотиреоза: манифестного или субклинического. Диагноз аутоиммунной тиреопатии ставили при наличии по крайней мере 2 из 3 вышеперечисленных критериев. Наличие гипотиреоза мы не считали обязательным диагностическим признаком АИТ по 2 причинам: 1) достаточно большую часть обследованных составили дети и подростки; 2) в Республике Беларусь после аварии на Чернобыльской АЭС ряд авторов описали рост распространенности тиреоидных АТ у лиц, проживающих в неблагоприятных радиологических условиях [15, 16], а также рост заболеваемости АИТ среди жителей Беларуси в целом с максимальными темпами роста в загрязненных радионуклидами регионах [5], что диктует необходимость более строгого подхода к диагностике аутоиммунной патологии ЩЖ.

При выявлении типичной сонографической картины аутоиммунной тиреопатии в отсутствие в сыворотке крови диагностических уровней тиреоидных АТ и гипотиреоза, а также при выявлении диагностических концентраций тиреоидных АТ в отсутствие типичной сонографической картины аутоиммунной патологии ЩЖ и гипотиреоза пациентов относили к группе риска развития аутоиммунной тиреопатии.

Согласно полученным нами данным, типичные признаки аутоиммунной патологии ЩЖ были выявлены у 14,2% пациентов с СД1. Среди 41 человека с аутоиммунными тиреопатиями было 30 (73,2%) лиц женского пола и 11 — мужского. При анализе функционального состояния ЩЖ пациенты с СД1 и сопутствующей аутоиммунной тиреоидной патологией распределились следующим образом: у 19 (46,3%) человек наблюдался эутиреоз, у 3 (7,3%) — манифестный гипотиреоз, у 12 (29,3%) — субклинический гипотиреоз, у 4 (9,8%) — манифестный гипертиреоз, у 3 (7,3%) — субклинический гипертиреоз (бессимптомное снижение уровня ТТГ).

Повышенный риск развития аутоиммунной патологии ЩЖ был выявлен у 23,6% пациентов с СД1. Из 68 пациентов группы риска развития аутоиммунных тиреопатий 43 (63,2%) составили лица женского пола, 25 — мужского. Большинство лиц

Таблица 3

Характеристика лиц с СД1 в зависимости от наличия признаков аутоиммунной тиреопатии ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Лица с аутоиммунными тиреопатиями (n = 41)	Группа риска по аутоиммунным тиреопатиям (n = 68)	Лица без признаков аутоиммунных тиреопатий (n = 179)	Значимость различий (p)
Доля лиц женского пола, %	73,2**	63,2*	47,5	
Средний возраст, годы	19,8 ± 6,04	17,7 ± 5,37	18,2 ± 5,69	0,249
Средний возраст на момент манифестации СД1, годы	14,0 ± 6,76	12,3 ± 5,78	12,8 ± 5,83	0,526
Средний стаж СД1, годы	5,9 ± 5,52	5,4 ± 4,08	5,5 ± 4,75	0,896
Средняя доза инсулина на 1 кг массы тела в сутки, ЕД/кг	0,73 ± 0,26	0,79 ± 0,24	0,75 ± 0,26	0,325
Средний объем ЩЖ, мл	16,7 ± 7,67	13,2 ± 5,56	12,0 ± 5,21	0,00001
Медиана ТТГ, мЕд/л	3,92	1,90	2,00	0,008
Медиана АТ-ТПО, ЕД/мл	412,9	33,26	7,72	0,0001
Медиана АТ-ТГ, ЕД/мл	55,0	44,0	37,0	0,00001

Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с лицами без признаков аутоиммунных тиреопатий.

этой группы (70,6%) имели серологические признаки аутоиммунной тиреоидной патологии, т. е. позитивные АТ-ТПО и/или АТ-ТГ, у 29,4% выявлялась типичная сонографическая картина аутоиммунной тиреопатии в отсутствие позитивных тиреоидных АТ.

Признаки аутоиммунной патологии ЩЖ отсутствовали у 179 (62,2%) пациентов с СД1, 85 из которых — женщины (47,5%), 94 — мужчины.

Мы провели сравнительную оценку вышеописанных групп пациентов по некоторым клиническим показателям, результаты анализа представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, пациенты с СД1 представленных 3 групп не различаются по возрасту на момент обследования, возрасту на момент манифестации СД1, стажу СД1 и дозе вводимого инсулина на 1 кг массы тела в сутки. Однако выявлено, что у лиц с аутоиммунной патологией ЩЖ достоверно больше объем ЩЖ и выше уровень ТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ по сравнению как с пациентами без аутоиммунной тиреоидной патологии, так и с пациентами с риском развития аутоиммунных тиреопатий. У лиц группы риска развития аутоиммунной патологии ЩЖ объем железы и уровень АТ-ТПО также достоверно выше по сравнению с пациентами без признаков аутоиммунных тиреопатий. Кроме того, доля лиц женского пола достоверно выше ( $p < 0,01$ ) среди лиц с сопутствующей аутоиммунной патологией ЩЖ по сравнению с группой лиц без признаков аутоиммунной тиреопатии.

## Обсуждение

Выполненное нами исследование частоты встречаемости важнейших маркеров тиреоидного аутоиммунитета показало, что у лиц молодого возраста с СД1 частота АТ-ТПО составляет 22,2%, АТ-ТГ — 20,5%. АТ-ТПО и/или АТ-ТГ нами зарегистрированы у 35,9% пациентов с СД1. Таким образом, полученные нами результаты согласуются с данными W. Riley и соавт. [18], M. Roldan и соавт. [19], C. De Block и соавт. [7] и др.

Данные литературы, а также полученные нами результаты исследования позволяют утверждать, что лица женского пола с СД1 подвержены тиреоидному аутоиммунитету в значительно большей степени, чем мужского [9, 11, 12, 14, 18–20]. На сегодняшний день неоспорим тот факт, что в популяции практически здоровых лиц частота встречаемости позитивных тиреоидных АТ нарастает с увеличением возраста обследуемых. С клинической точки зрения это проявляется ростом заболеваемости аутоиммунной патологией ЩЖ с увеличением возраста. В литературе имеются данные о наличии подобной закономерности и у пациентов с СД1 молодого возраста: по данным R. Holl и соавт., частота позитивных АТ-ТПО возрастает с 3,7% у лиц младше 5 лет на момент обследования до 25,3% в возрастной группе 15–20 лет [9]. Однако, согласно полученным нами данным, статистически значимые различия частоты позитивных тиреоидных АТ у лиц молодого возраста с СД1 в зависимости как от возраста на момент обследования, так и от длительности диабета отсутствуют.

Выявленная нами достаточно высокая частота встречаемости тиреоидных АТ у лиц молодого возраста с СД1 все же не является достаточным аргументом для рекомендации скрининга тиреоидной аутоагрессии у лиц с СД1. Как указывалось ранее, выявление специфических АТ в позитивных концентрациях не является безусловным доказательством наличия соответствующего органоспецифического аутоиммунного заболевания. Говоря о диагностике аутоиммунной патологии ЩЖ, необходимо отметить, что хотя определение в сыворотке крови тиреоидных АТ и занимает центральное место, но это лишь один из имеющихся диагностических критериев последней. В то же время существует мнение, что позитивные тиреоидные АТ могут длительно персистировать без каких-либо клинических проявлений [2]. Несомненный вред в плане как течения диабета, так и здоровья в целом приносят лишь клинически манифестные формы аутоиммунной тиреоидной патологии, протекающие с нарушениями функции ЩЖ той или иной степени выраженности. В связи с этим для того чтобы обосновать необходимость скрининга тиреоидной аутоагрессии у лиц с СД1, на наш взгляд, следует доказать наличие достаточно большого числа случаев тех или иных нарушений функции ЩЖ у данной категории больных. По результатам выполненного исследования разного рода нарушения функции ЩЖ были выявлены у 10,07% пациентов молодого возраста с СД1, что, на наш взгляд, является достаточно веским аргументом в пользу необходимости скрининга аутоиммунных тиреопатий у данной категории больных. Важно отметить, что только у 62,2% обследованных отсутствовали признаки аутоиммунной патологии ЩЖ. У пациентов с СД1 и сопутствующей аутоиммунной тиреопатией зарегистрировано статистически значимое увеличение уровня ТТГ и объема ЩЖ, определяемого сонографически, по сравнению с пациентами с СД1 без признаков аутоиммунной патологии ЩЖ. Те или иные нарушения функционального состояния ЩЖ были выявлены у 53,7% обследованных с СД1 и аутоиммунной патологией ЩЖ.

Все вышесказанное указывает на серьезность и масштабность проблемы формирования сопутствующей аутоиммунной патологии ЩЖ у лиц молодого возраста с СД1 и диктует необходимость проведения мероприятий по раннему выявлению последней. Однако важными вопросами, которые требуют ответа, также являются следующие: 1) какова последовательность скрининговых мероприятий; 2) в какие сроки должен осуществляться скрининг; 3) все пациенты с СД1 должны подвергаться скринингу или какие-то определенные категории.

По мнению большинства исследователей, уровень АТ-ТПО является более специфичным маркером тиреоидной аутоагрессии, в то время как содержание АТ-ТГ хотя и является маркером аутоиммунной реакции против антигена ЩЖ, но может быть повышено при многих других состояниях. Существует мнение о том, что регистрация позитивных АТ-ТГ без одновременного выявления позитивных АТ-ТПО не является достоверным маркером аутоиммунной патологии ЩЖ [10]. В связи с вышесказанным именно АТ-ТПО занимают при-

оритетное место в оценке специфической тиреоидной аутоагрессии. По нашим данным, у 82,9% лиц с СД1 и аутоиммунной патологией ЩЖ были выявлены позитивные АТ-ТПО, у 36,6% — позитивные АТ-ТГ. Вышеизложенное подтверждает приоритетное место определения уровня АТ-ТПО в диагностике аутоиммунной патологии ЩЖ. Однако достаточно ли для I этапа скрининга только определения уровня АТ-ТПО? Как уже упоминалось выше, у части пациентов с СД1 выявляются типичные сонографические признаки аутоиммунной тиреопатии в отсутствие позитивных тиреоидных АТ. В связи с этим, по нашему мнению, минимальный объем скрининга должен включать в себя определение АТ-ТПО и УЗИ ЩЖ, а поскольку при отсутствии статистически значимой динамики частоты позитивных АТ-ТПО в зависимости от стажа СД1 максимальная частота АТ-ТПО, по нашим данным, выявляется в течение 1-го года болезни, первичное обследование на предмет выявления сопутствующей аутоиммунной тиреопатии целесообразно осуществлять в 1-й год болезни, т. е. у лиц с впервые выявленным СД1. В случае отсутствия признаков аутоиммунной тиреопатии при первичном обследовании, вероятно, необходимо повторное обследование. Однако для получения достаточной аргументации в пользу его необходимости и установления периодичности проведения процедуры скрининга необходимо проведение проспективного исследования состояния ЩЖ у лиц с СД1.

Обязательному скринированию, безусловно, должны подвергаться лица женского пола в связи с выявленной достоверно более высокой частотой аутоиммунной патологии ЩЖ, в том числе с нарушениями функции ЩЖ.

Несомненный интерес также представляют пациенты с СД1 и аутоиммунной патологией ЩЖ без нарушений функции ЩЖ на момент обследования, а также лица группы риска развития аутоиммунных тиреопатий. Главный вопрос, на который мы, к сожалению, не можем дать ответ в рамках настоящего исследования: какой процент случаев нарушений функции ЩЖ среди данной категории лиц будет выявлен при длительном наблюдении. В литературе мы нашли только 1 работу, в которой проспективно наблюдали 58 пациентов с СД1 в течение 18 лет с ежегодным анализом тиреоидной функции и определением уровня АТ-ТПО каждые 4 года. Было выявлено, что у 19 (32,8%) из 58 пациентов развились нарушения функции ЩЖ в течение периода наблюдения, из них у 18 — гипотиреоз, у 1 — транзиторный гипертиреоз. Эти нарушения чаще выявляли

среди женщин, а также в 17,9% раза чаще у лиц с позитивными АТ-ТПО [20].

## Выводы

1. Выявленная высокая частота встречаемости аутоиммунной патологии ЩЖ у лиц молодого возраста с СД1 (14,2% случаев) позволяет рекомендовать включение в план обследования данной категории больных мероприятий, направленных на ее раннее выявление.

2. Процедура скрининга должна включать в себя на I этапе определение уровня АТ-ТПО в сыворотке крови и ультрасонографию ЩЖ у всех лиц женского пола с впервые выявленным СД1.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова Л. И. Аутоиммунный тиреоидит: схемы лечения и иммунореабилитации: Метод. рекомендации. — Минск, 1997.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Герасимов Г. А. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2003. — Т. 49, № 6. — С. 50.
3. Касаткина Э. П., Мартынова М. И., Петеркова В. А. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2003. — Т. 49, № 6. — С. 51.
4. Ультразвуковое исследование щитовидной железы у детей, подвергшихся воздействию радионуклидов: Метод. рекомендации / Дрозд В. М., Астахова Л. Н., Полянская О. Н. и др. — Минск, 1992.
5. Щитовидная железа у детей: последствия Чернобыля / Под ред. Л. Н. Астаховой. — Минск, 1996.
6. Burek C. L., Rose N. R., Guire K. E., Hoffman W. H. // Autoimmunity. — 1990. — Vol. 7, N 2–3. — P. 157–167.
7. De Block C. E., De Leeuw I. H., Vertommen J. J. et al. // Clin. Exp. Immunol. — 2001. — Vol. 126, N 2. — P. 236–241.
8. Hansen D., Bennedbaek F. N., Hansen L. K. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140, N 6. — P. 512–518.
9. Holl R. W., Bohm B., Loos U. et al. // Horm. Res. — 1999. — Vol. 52, N 3. — P. 113–118.
10. Hollowell J., Staehling N., Flanders W. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 2. — P. 489–499.
11. Lorini R., d'Annunzio G., Vitali L., Scaramuzza A. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1996. — N 9. — Suppl. 1. — P. 89–94.
12. Maclaren N. K., Riley W. J. // Diabetes Care. — 1985. — Vol. 8. — Suppl. 1. — P. 34–38.
13. Mauricio D., Leiva A. // Diabetes. — 1996. — Vol. 5, N 2. — P. 13–14.
14. McCanlies E., O'Leary L., Foley T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 5. — P. 1548–1551.
15. Pacini F., Vorontsova T., Molinaro E. et al. // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 763–766.
16. Pacini F., Vorontsova T., Molinaro E. et al. // Acta Paediatr. — 1999. — Vol. 433. — P. 23–27.
17. Radetti G., Paganini C., Gentili L. et al. // Acta Diabetol. — 1995. — Vol. 32, N 2. — P. 121–124.
18. Riley W., Maclaren N., Lezotte D. et al. // J. Pediatr. — 1981. — Vol. 99, N 3. — P. 350–354.
19. Roldan M., Alonso M., Barrio R. // Diabet. Nutr. Metab. Clin. Exp. — 1999. — Vol. 12, N 1. — P. 27–31.
20. Umpierrez G., Latif K., Murphy M. et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 4. — P. 1181–1185.

Поступила 07.03.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.153.455-008.61-053.2-078.83

Э. Ю. Яновская<sup>1</sup>, Е. А. Одуд<sup>2</sup>, В. И. Попенко<sup>3</sup>, Л. Ю. Жулева<sup>4</sup>, А. В. Тимофеев<sup>4</sup>

## ОЦЕНКА РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 1 У ДЕТЕЙ С ПОГРАНИЧНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ НАТОЩАК ПУТЕМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АУТОАНТИТЕЛ К ОСТРОВКОВЫМ КЛЕТКАМ

Кафедра детских болезней (зав. — акад. РАМН М. Я. Студеникин) лечебного факультета РГМУ<sup>1</sup>, кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) РМАПО<sup>2</sup>, Институт молекулярной биологии РАН<sup>3</sup>, НПЦ медицинской биотехнологии МЗ и СР РФ<sup>4</sup>, Москва

*Изучили роль пограничной гипергликемии натощак (ПГН) как фактора риска сахарного диабета типа 1 (СД1) у детей без семейной предрасположенности к болезни. В проспективном исследовании участвовали 19 детей с ПГН (средний возраст  $10,31 \pm 4,53$  года;  $M \pm \sigma$ ) и 69 детей без нарушений обмена глюкозы (средний возраст  $10,78 \pm 3,47$  года). В начале исследования однократно определяли аутоантитела к островковым клеткам (АОК). Трехлетний кумулятивный риск СД1 у детей без нарушений обмена глюкозы и у детей с ПГН, не имеющих АОК, был равен нулю, а у детей с ПГН и АОК составил 100%. Установлено, что присутствие АОК у детей с ПГН указывает на доклинический период СД1. Рекомендуется исследовать АОК и другие маркеры аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток у всех детей с ПГН. При обнаружении таких маркеров необходимы профилактические мероприятия, направленные на торможение развития болезни и предупреждение ее внезапной манифестации.*

**Ключевые слова:** пограничная гипергликемия натощак, аутоантитела к островковым клеткам, сахарный диабет типа 1, заболеваемость, дети и подростки

*The role of borderline fasting hyperglycemia (BFHG) as a risk factor of type 1 diabetes mellitus was studied in children without a family history of diabetes. A prospective study included 19 children (mean age  $10.31 \pm 4.53$  years;  $M \pm \sigma$ ) with BFHG and 69 children without glucose exchange impairments (mean age  $10.78 \pm 3.47$  years). Islet-cell autoantibodies (ICAs) were determined once at the beginning of the study. The three-year cumulative risk of type 1 diabetes mellitus in children without glucose metabolic disorders and in those with BFHG who had no ICAs was equal to zero and that in children with BFHG and ICAs was 100%. It has been established that the presence of ICAs in children with BFHG points to the preclinical period of type 1 diabetes mellitus. It is recommended that ICAs and other markers of autoimmune  $\beta$ -cell destruction should be studied in all children with BFHG. When these markers are detected, it is necessary to make preventive measures aimed at suppressing the progression of the disease and at preventing its sudden manifestation.*

**Key words:** borderline fasting hyperglycemia, islet-cell autoantibodies, type 1 diabetes mellitus, children and adolescents

Пограничная гипергликемия натощак (ПГН) или, по классификации ВОЗ, нарушенная гликемия натощак — это состояние, характеризующееся концентрацией глюкозы в плазме натощак в диапазоне 6,1—6,99 ммоль/л (в капиллярной крови — 5,6—6,09 ммоль/л) [3]. ПГН может быть обусловлена множеством причин, в том числе первичной гиподисфункцией  $\beta$ -клеток. В связи с этим ПГН считается фактором риска сахарного диабета типа 1 (СД1). У детей с наследственной предрасположенностью к СД1 ПГН служит признаком доклинического периода болезни, а в сочетании с маркерами аутоиммунного повреждения  $\beta$ -клеток сигнализирует о скором ее проявлении [7, 8]. Поэтому выявление ПГН у таких детей дает основание для их детального обследования и наблюдения. Цель этих мероприятий — предотвратить внезапную манифестацию и опасные ранние проявления СД1 — кетоацидоз и кому.

Вместе с тем ПГН может встречаться и у детей без наследственной предрасположенности к СД1. Так, ПГН обнаруживается у 1,5—2% здоровых детей при амбулаторном обследовании [6] и у 4—10% детей, госпитализированных с тяжелыми неэндокринными заболеваниями [7]. Каков риск СД1 у таких детей, и нуждаются ли они в дополнительном обследовании? Чтобы ответить на эти вопросы, мы оценили риск СД1 у детей с ПГН, не имеющих ближайших родственников с СД1, и изучили связь между риском СД1, ПГН и важнейшим маркером

аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток — аутоантителами к островковым клеткам (АОК).

### Материалы и методы

Настоящее проспективное исследование проводилось в рамках ГНТП "Здоровье населения России" с 1996 по 2003 г. и было одобрено этическими комитетами РМАПО и РГМУ. В исследовании участвовали 88 детей из Москвы, Московской области и других регионов России в возрасте 2,2—17,1 года, без клинически выраженных эндокринных и метаболических заболеваний, не имеющих ближайших родственников, больных СД1.

У всех детей измеряли уровень глюкозы натощак в плазме венозной крови или в капиллярной крови при диспансеризации либо при обследовании по поводу неэндокринных заболеваний (амбулаторно или в стационаре). Учитывали только результаты количественных измерений, проведенных глюкозооксидазным или глюкокиназным методом с помощью глюкометров или стационарных приборов. Если для измерений брали капиллярную кровь, то концентрацию глюкозы в плазме венозной крови рассчитывали по формуле

Концентрация глюкозы в плазме =  $1,15 \cdot$  (концентрация глюкозы в капиллярной крови) [5].

По данным измерений уровня глюкозы детей разделили на 2 группы. В 1-ю группу включили детей без нарушений обмена глюкозы, во 2-ю — де-

## Характеристика групп обследованных

Показатель	Группа обследованных	
	1-я	2-я
Число детей	69	19
Средний возраст (возрастной интервал), годы	10,78 ± 3,47 (3,11—17,1)	10,31 ± 4,53 (2,2—17,08)
Средняя концентрация глюкозы в плазме венозной крови натощак (интервал концентраций глюкозы) на момент включения в исследование, ммоль/л	5,05 ± 0,63 (3,43—6,08)	6,48 ± 0,23 (6,12—6,82)
Средняя длительность наблюдения (интервал длительности наблюдения), годы	2,29 ± 1,33 (0,45—5,64)	0,98 ± 0,75 (0,13—2,93)

Примечание. Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — среднее,  $\sigma$  — стандартное отклонение.

тей с ПГН. Характеристика групп обследованных представлена в табл. 1.

У всех детей однократно определяли АОК в сыворотке методом непрямой иммунофлюоресценции [4]. Определение АОК проводили в диагностической лаборатории НПЦ медицинской биотехнологии МЗ и СР РФ. Для построения калибровочных кривых использовали стандартную сыворотку Juvenile Diabetes Foundation International (JDF) с титром АОК 160 ед. JDF. Сыворотки считали АОК-положительными при титре АОК  $\geq 10$  ед. JDF.

Наблюдение продолжалось от 0,13 до 5,64 года и заключалось в периодических опросах о проявлении СД1. По итогам наблюдения рассчитали частоту случаев, заболеваемость и кумулятивный риск СД1.

Частоту случаев СД1 рассчитывали по формуле

$$F = (D/N) \cdot 100\%,$$

где  $D$  — число случаев болезни в данной группе за время наблюдения;  $N$  — исходная численность группы.

Заболеваемость СД1 оценивали на 1, 2, 3-м году наблюдения. При оценке заболеваемости за каждый год исключали детей, заболевших или выбывших из исследования в предшествующие годы. Заболеваемость рассчитывали по формуле

$$I(t) = (D_t/N_t) \cdot 100\%,$$

где  $D_t$  — число случаев болезни, зарегистрированных за данный год;  $N_t$  — число детей, наблюдавшихся на протяжении данного года.

Для оценки кумулятивного риска СД1 применили модифицированный нами моментный метод Каплана—Мейера [2]. Кумулятивный риск рассчитывали по формуле

$$R(t) = [1 - \prod(1 - d_j/n_j)] \cdot 100\%,$$

где  $d_j$  — число заболевших в момент  $t$ ;  $n_j$  — число наблюдавшихся к моменту  $t$ .

При расчете кумулятивного риска начальным событием считали тест на АОК. Число детей, заболевших СД1, и детей, выбывших из исследования, оценивали в конце каждого месяца наблюдения.

При обработке данных использовали пакет статистических программ Biostat (©ИД "Практика", Россия). Для оценки различий качественных признаков применяли критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, для оценки различий кривых кумулятивного риска — логранговый метод с поправкой Йейтса (в обоих

случаях критическое значение  $z = 1,96$  для уровня значимости  $\alpha = 0,05$ ) [2]. Различия считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Распространенность АОК в 1-й и 2-й группах составила 1,4 и 15,8% соответственно ( $p = 0,037$ ;  $z = 2,06$ ). Таким образом, ПГН примерно в 16% случаев может быть обусловлена аутоиммунной деградацией  $\beta$ -клеток.

Приведенные данные о частоте АОК у детей с ПГН близки к данным американских и российских исследователей. Согласно американским авторам [7, 9], частота АОК у детей с ПГН колеблется от 10 до 14%, а по данным российских авторов [1], составляет 22,7%. Необходимо отметить, что российские исследователи считали АОК-положительными сыворотки с титром АОК  $\geq 8$  ед. JDF, тогда как в работах американских авторов и в нашей работе использовали другой критерий АОК-положительности (титр АОК  $\geq 10$  ед. JDF).

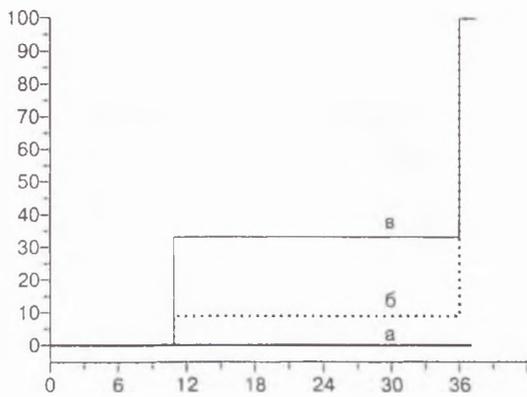
На протяжении всего срока наблюдения в 1-й группе не заболел ни один ребенок, а во 2-й группе заболели 2 АОК-положительных ребенка. Частота случаев СД1 в 1-й и 2-й группах (0 и 10,6% соответственно) статистически значимо не различалась

Таблица 2

## Заболеваемость СД1 в разных группах

Группа обследованных	Заболеваемость, %		
	за 1-й год	за 2-й год	за 3-й год
1-я:			
все дети	0	0	0
	$p_{1-2} = 0,48$		$p_{1-2} = 0,04$ , $z = 2,01$
АОК <sup>-</sup>	0	0	0
АОК <sup>+</sup>	0	0	0
2-я:			
все дети	5,3	0	50
АОК <sup>-</sup>	0	0	—*
АОК <sup>+</sup>	33,3	0	100
	$p_{2_{\text{АОК}^-} - 2_{\text{АОК}^+}} = 0,34$	0	100

Примечание. \* — сравнение этой подгруппы с другими невозможно, поскольку к 3-му году наблюдения из нее выбыли все дети. АОК<sup>-</sup> — АОК-негативные дети; АОК<sup>+</sup> — АОК-положительные дети.



Кумулятивный риск СД1 в разных группах.

По оси ординат — кумулятивный риск (в %); по оси абсцисс — длительность наблюдения (в мес.). а — 1-я группа и АОК-негативные дети из 2-й группы, б — 2-я группа; в — АОК-позитивные дети из 2-й группы.  $p_{1-2} = 0$ ;  $\chi^2 = 6,07$ ;  $p_{1-3} = 0$ ;  $\chi^2 = 6,07$ ;  $p_{2-3} = 0$ ;  $\chi^2 = 6,07$ .

( $p = 0,064$ ;  $\chi^2 = 1,91$ ). В то же время частота случаев СД1 среди АОК-позитивных детей 2-й группы достоверно превышала частоту случаев болезни среди АОК-негативных детей этой группы (66 и 0% соответственно;  $p = 0,015$ ;  $\chi^2 = 2,43$ ).

Заболеваемость СД1 на 1-м году наблюдения в 1-й и 2-й группах статистически значимо не различалась, а на 3-м году наблюдения заболеваемость во 2-й группе оказалась достоверно выше, чем в 1-й (табл. 2).

Кривые кумулятивного риска СД1 представлены на рисунке. Наибольший кумулятивный риск болезни выявили у АОК-позитивных детей с ПГН: 33% к концу 2-го года наблюдения и 100% к концу 3-го года. За счет высокой заболеваемости АОК-позитивных детей с ПГН увеличился и риск для всей 2-й группы: до 9,1% к концу 2-го года наблюдения и до 100% к концу 3-го года.

По данным литературы, заболеваемость СД1 среди АОК-позитивных детей с ПГН колеблется от 18 до 100%, а трехлетний кумулятивный риск — от 20 до 100% [7–9]. Такие большие разбросы значений заболеваемости и кумулятивного риска объясняются прежде всего различиями критериев ПГН. Например, в исследовании, проведенном Итальянским обществом детских эндокринологов и диабетологов, было показано, что трехлетний кумулятивный риск СД1 у АОК-позитивных детей с ПГН составляет 22% [8]. В этом исследовании ПГН констатировали при концентрации глюкозы в плазме натощак 5,6–6,99 ммоль/л, тогда как в нашей работе использовали критерий ВОЗ (6,1–6,99 ммоль/л).

Мы показали, что у детей с ПГН без семейной предрасположенности к СД1 риск болезни значительно возрастает при наличии АОК. На этом основании мы считаем, что присутствие АОК на фоне ПГН у таких детей свидетельствует о доклиническом периоде СД1. Напротив, у АОК-негативных детей с ПГН кумулятивный риск СД1 не отличается от риска болезни у детей без нарушений обмена глюкозы. Это означает, что у АОК-негативных детей ПГН обусловлена не первичной гипофункцией  $\beta$ -клеток, вызванной их аутоиммунной деструкцией, а иными причинами.

## Выводы

1. У детей с ПГН, не имеющих ближайших родственников с СД1, риск болезни намного выше, чем у детей без ПГН.

2. У АОК-негативных детей с ПГН трехлетний кумулятивный риск СД1 равен нулю.

3. У АОК-позитивных детей с ПГН трехлетний кумулятивный риск СД1 составляет 100%.

4. Всем детям с ПГН показано исследование маркеров аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток. При обнаружении этих маркеров требуются профилактические мероприятия, цель которых — замедлить развитие СД1 и предупредить его внезапную манифестацию и тяжелые ранние осложнения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вартамян Н. Л., Соминина А. А. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2000. — № 3. — С. 3–7.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. — М., 1998. — С. 381–398.
3. Классификация, диагностика, лечение диабета и его поздних осложнений: Метод. рекомендации. — М., 2002. — С. 4.
4. Туриев Г. Г., Аметов А. С. и др. // Клини. мед. — 1997. — № 3. — С. 26–29.
5. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина: Пер. с англ. — М., 1999. — С. 778.
6. Fagot-Campagna A., Saaddine J. B. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 5. — P. 834–837.
7. Herskowitz-Dumont R., Wolfsdorf J. I. et al. // J. Pediatr. — 1993. — Vol. 123, N 3. — P. 347–354.
8. Lorini R., Vitali L. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 7. — P. 1210–1216.
9. Schatz D. A., Kowa H. et al. // J. Pediatr. — 1989. — Vol. 115, N 5. — P. 676–680.

Поступила 12.04.04

© С. Ф. ГАРАГАН, 2005

УДК 616.16-005-02:616.379-008.641-07

С. Ф. Гараган

## ЗНАЧЕНИЕ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ДИАБЕТИЧЕСКИХ АНГИОПАТИЙ

Отдел экспериментальной хирургии и лабораторной диагностики (зав. — проф. В. К. Гринь) Института неотложной и восстановительной хирургии АМН Украины, Донецк

Обследовано 86 больных СД типа 1 обоего пола, мужчин было 46, женщин — 40. Возраст больных колебался от 16 до 46 лет. С декомпенсацией СД было 86 больных. Средняя степень тяжести течения заболевания выявлена у 66 больных, тяжелая — у 20.

Цель работы — улучшение ранней диагностики и проведение дифференциальной диагностики диабетических микро- и макроангиопатий коронарных сосудов сердца и сосудов системы легочной артерии с помощью применения неинвазивных методов исследования (клинических, инструментальных — ЭКГ, ФКГ, апекскардиограммы и правожелудочковой кардиограммы, яремной флебограммы, осциллограммы, иммунологических методов).

В результате исследования получены четкие расчетные критерии (индекс жизнеспособности миокарда — ИЖМ, характеризующий субэндокардиальный кровоток и высоту давления в системе легочной артерии). При ИЖМ более 1,3 усл. ед. можно говорить о диабетических микроангиопатиях коронарных сосудов сердца, при показателях менее 1,3 усл. ед. в состоянии компенсации — о диабетических макроангиопатиях ишемической болезни сердца. Расчетные показатели давления в системе легочной артерии у больных СД типа 1 старше 40 лет в состоянии декомпенсации были статистически более значимыми по сравнению с аналогичными показателями у этих больных в состоянии компенсации, что свидетельствовало о наличии диабетических макроангиопатий сосудов системы легочной артерии. У больных СД до 40 лет разница этих показателей была незначимой, что свидетельствовало, возможно, о наличии диабетических микроангиопатий. Это открывает путь к раннему лечению диабетических микроангиопатий и профилактике диабетических макроангиопатий.

Ключевые слова: неинвазивные методы исследования, диабетические ангиопатии, сахарный диабет

Eighty-six patients of both sexes (46 males and 40 females) who had type 1 diabetes mellitus (DM1) in the decompensated state were examined. Moderate and severe DM1 were detected in 66 and 20 patients, respectively. The patients' age ranged from 16 to 46 years.

The purpose of the study was to improve early diagnosis and to make a differential diagnosis of diabetic and macroangiopathies of the coronary vessels of the heart and the pulmonary arterial system, by using noninvasive (clinical, instrumental examinations, such as echocardiography, phlebography, apex and right ventricular cardiographies, jugular phlebography, oscillography) and immunological studies. The studies yielded definite calculation criteria (the myocardial viability index (MVI) that characterizes subendocardial blood flow and pulmonary pressure). Diabetic coronary microangiopathies may be stated if MVI is more than 1.3 conventional units. The MVI of less than 1.3 conventional units is indicative of diabetic macroangiopathies (coronary heart disease). The calculation values of pulmonary pressure in patients aged above 40 years who had DM1 in the decompensated state were statistically more significant than those in these patients in the compensated state, which suggested the presence of diabetic macroangiopathies of the pulmonary arterial system. In diabetic patients aged less than 40 years, the difference in these values was insignificant, which may point to the presence of diabetic microangiopathies. This opens up a way to the early treatment of diabetic microangiopathies and to the prevention of diabetic macroangiopathies.

Key words: noninvasive studies, diabetic angiopathies, diabetes mellitus

В последние годы продолжают углубленные поиски причин развития сахарного диабета (СД), диабетических ангиопатий с целью их ранней диагностики, лечения и возможной профилактики. Лечение последних малоперспективно и чревато тяжелыми последствиями (слепота, гангрена верхних и нижних конечностей, инфаркты, инсульты, почечная недостаточность и др.) [1].

Наиболее достоверным методом диагностики, но непопулярным среди больных СД вследствие болезненности и возможных осложнений является метод биопсии кожи или мышц, так как считается, что выраженность изменений в сосудах кожи и мышц аналогична изменениям сосудов сетчатки, внутренних органов и др.

Вместе с тем широкому кругу ученых-эндокринологов и практикующих врачей-эндокринологов известно преимущественное поражение сосудов нижних конечностей, сетчатки, почек у молодых больных СД типа 1 и поражение преимущественно мозговых, коронарных сосудов, сосудов нижних конечностей и т. д. у больных пожилого возраста с СД типа 2.

Болезненность биопсии и возможные тяжелые осложнения (нагноения, кровотечения и т. д.) не

позволяют широко использовать этот метод у больных СД.

С. А. Душанин [2] еще в 1980 г. предложил расчетный метод, дающий возможность с помощью синхронной регистрации ЭКГ, ФКГ, апекскардиограммы и осциллограммы вычислить индекс жизнеспособности миокарда (ИЖМ), характеризующий субэндокардиальный кровоток.

Н. К. Фуркало и соавт. [5] сравнили данные, полученные расчетным способом, с данными коронарографии и не выявили статистически значимых различий.

Выявление диабетических микро- и макроангиопатий системы легочной артерии возможно также с помощью применения неинвазивных графических методов исследования расчетным способом.

J. Burstein [6] с помощью синхронной записи ЭКГ, ФКГ, яремной флебограммы и правожелудочковой кардиограммы предложил формулу для определения давления в системе легочной артерии.

По динамике этих показателей, полученных при обследовании больных СД в стадии декомпенсации и компенсации, можно судить о наличии микро- или макроангиопатий, что подтвердили А. С. Ефи-

Таблица 1

Показатели субэндокардиального кровотока у больных СД до 40 лет и старше 40 лет в стадии декомпенсации и компенсации ( $M \pm m$ )

Показатель	Больные СД				Здоровые нетренированные лица
	до 40 лет (n = 46)		старше 40 лет (n = 40)		
	стадия декомпенсации	стадия компенсации	стадия декомпенсации	стадия компенсации	
ДАД, кПа	9,862 ± 0,001*	9,57 ± 0,0009***	10,395 ± 0,002	9,569 ± 0,039**	9,476 ± 0,278**
КДД, кПа	1,626 ± 0,002*	0,666 ± 0,009***	1,52 ± 0,0002	0,7 ± 0,002	0,537 ± 0,013
САД, кПа	11,861 ± 0,003*	11,728 ± 0,0003	13,29 ± 0,045	11,955 ± 0,001**	12,088 ± 0,213
Д, с	0,4 ± 0,002*	0,6 ± 0,003***	0,491 ± 0,0001	0,52 ± 0,0001**	0,7 ± 0,008**
ПИ, с	0,2 ± 0,0006*	0,27 ± 0,002***	0,236 ± 0,001	0,25 ± 0,0002**	1,26 ± 0,001**
ИЖМ, усл. ед.	1,2 ± 0,006*	1,3 ± 0,0001**	1,21 ± 0,008	1,28 ± 0,002**	1,3 ± 0,12**

Примечание. Звездочки — достоверность различий показателей: одна — больных СД в состоянии декомпенсации и в состоянии компенсации; две — больных СД старше 40 лет в состоянии компенсации и больных СД до 40 лет в состоянии компенсации; три — больных СД до 40 лет и после 40 лет в состоянии компенсации и здоровых нетренированных лиц.

мов и соавт. [3] путем морфологического исследования легких и сосудов системы *a. pulmonalis*.

### Материалы и методы

Обследовано 86 больных СД типа I (46 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 16 до 46 лет. У 6 больных СД выявлен впервые. С декомпенсацией было 86 больных, со средней степенью тяжести течения СД — 66 и с тяжелой — 20. Все больные находились на инсулинотерапии.

Проведены клинические, инструментальные, иммунологические исследования. Результаты исследований обработаны статистически путем применения парного Т-теста Стьюдента. Параллельно и последовательно на 6-канальном аппарате 6-Nek и 2-канальном аппарате Элкар-2 снимали ЭКГ, ФКГ, апекскардиограмму, правожелудочковую кардиограмму, яремную флебограмму и осциллограмму. Апекскардиограмму и правожелудочковую кардиограмму снимали датчиком для снятия сфигмограммы, яремную флебограмму — специально сконструированным объемным датчиком. Осциллограмму снимали с правого плеча отечественным осциллографом ОГАФ-5.

О субэндокардиальном кровотоке судили по величине ИЖМ, который рассчитывали по формуле Душанина:

$$\text{ИЖМ} = (\text{ДАД} - \text{КДД}) \cdot \text{Д} / (\text{САД} \cdot \text{ПИ}),$$

где КДД =  $1,03 \cdot a/E\%$  - 9,1;  $a/E$  — отношение величины предсердной волны *a* к систолической волне *E* апекскардиограммы.

О поражении сосудов системы легочной артерии судили по величине давления в системе *a. pulmonalis* у больных СД в состоянии декомпенсации и компенсации, рассчитанной по формуле Burstein в модификации Л. И. Левиной:

$$P = 1000t + f - 107,5,$$

где  $t$  — период изометрического расслабления правого желудочка (Pr-V);  $f$  — частота пульса.

### Результаты и их обсуждение

Результаты исследования субэндокардиального кровотока у больных СД до 40 лет и старше 40 лет в состоянии декомпенсации и компенсации приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, ДАД, КДД, среднее САД у больных СД старше 40 лет были статистически более значимыми, ИЖМ (1,28 усл. ед.) не достигал показателя 1,3 усл. ед., что имело место как у больных СД до 40 лет, так и у практически здоровых нетренированных лиц. Это свидетельствовало о наличии у них макроангиопатии, что в 6 случаях доказано секционно.

Как видно из табл. 2, у больных СД старше 40 лет в стадии компенсации было статистически более значимым давление в системе легочной артерии, чем у больных СД до 40 лет, что свидетельст-

Таблица 2

Изменение величин, характеризующих давление в легочной артерии, у больных СД до 40 и старше 40 лет в стадии декомпенсации и компенсации ( $M \pm m$ )

Показатель	Больные СД до 40 лет		$p$	Больные СД старше 40 лет		$p$
	стадия декомпенсации	стадия компенсации		стадия декомпенсации	стадия компенсации	
Pr-V, с	0,061 ± 0,003	0,03 ± 0,007	< 0,05	0,168 ± 0,002	0,137 ± 0,001	< 0,05
Давление в легочной артерии, кПа	2,748 ± 0,106	1,155 ± 0,017	< 0,01	17,892 ± 0,09	13,427 ± 0,2	< 0,05
ЧСС в минуту	81,57 ± 0,6	76,16 ± 0,037	< 0,05	73,75 ± 0,236	71,2 ± 0,01	< 0,05
R-R, с	0,74 ± 0,01	0,78 ± 0,07	> 0,05	0,775 ± 0,04	0,682 ± 0,01	< 0,05

Примечание. Pr-V — период изометрического расслабления правого желудочка; ЧСС — частота сердечных сокращений; R-R — сердечный цикл;  $p$  — достоверность различий показателей больных СД в стадии декомпенсации и больных СД в стадии компенсации.

вует, очевидно, о наличии у них диабетической макроангиопатии сосудов системы легочной артерии. Морфологическое подтверждение этого предположения представили А. С. Ефимов и соавт. [3].

Полученные нами данные полностью согласуются с результатами Н. К. Фуркало и соавт. [5] и Ю. Ф. Некласова и соавт. [4], которые сравнили данные, полученные, как и нами, расчетным способом с помощью неинвазивных методов исследования, с показателями, полученными при коронарографии и зондировании правых полостей сердца, и не получили статистически значимых различий.

Таким образом, широкое внедрение неинвазивных методов исследования субэндокардиального кровотока и определения давления в системе легочной артерии у больных СД открывает пути для ранней диагностики и лечения микроангиопатий сосудов сердца и сосудов системы легочной артерии, что является одновременно и профилактикой макроангиопатий коронарных артерий — ишемической болезни сердца и крупных сосудов системы легочной артерии. Это улучшает качество жизни больных СД, предотвращает такие серьезные осложнения, как инфаркт миокарда, тромбоз легочной артерии и ее ветвей, ампутацию нижних конечностей, слепоту и др.

## Выводы

1. Раннее выявление нарушений субэндокардиального кровотока (диабетических микроангиопатий) возможно расчетным способом с помощью записи ЭКГ, ФКГ, левожелудочковой кардиограммы (апекскардиограммы) и осциллограммы.

2. Раннее выявление диабетических микроангиопатий сосудов системы легочной артерии возможно расчетным неинвазивным способом с помощью записи ЭКГ, ФКГ, яремной флебограммы, правожелудочковой кардиограммы.

3. Раннее выявление диабетических микроангиопатий сосудов сердца и сосудов системы легочной артерии открывает пути своевременного лечения и профилактики диабетических ангиопатий, что улучшает качество жизни больных СД.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Диабетология. — М., 2000.
2. Душанин С. А. // Тер. арх. — 1980. — № 2. — С. 121—125.
3. Ефимов А. С., Шербак А. В. // Лікарська справа. — 1994. — № 3—4. — С. 14—24.
4. Некласов Ю. Ф., Филипенко А. В. Хронические бронхиты и легочное сердце. — Л., 1983. — С. 131—132.
5. Фуркало Н. К., Хоменко В. М. // Кардиология. — 1982. — № 1. — С. 5—7.
6. Burstein J. // Am. J. Physiol. — 1923. — Vol. 65, N 1. — P. 158—161.

Поступила 22.01.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.61-02:616.379-008.64]-053.2-092

Е. И. Кондратьева<sup>1</sup>, В. П. Пузырев<sup>2</sup>, Г. А. Суханова<sup>1</sup>, Е. Б. Кравец<sup>1</sup>, Л. В. Спирина<sup>1</sup>, Т. В. Косянкова<sup>2</sup>, Н. В. Тарасенко<sup>2</sup>, Т. В. Ваганова<sup>1</sup>

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ\*

Сибирский медицинский университет<sup>1</sup>, НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН<sup>2</sup>, Томск

*Механизмы развития микроангиопатий при сахарном диабете типа 1 (СД1) сложны и активно изучаются. Новые данные о патогенезе СД1 позволяют наметить реальные пути исследования, направленные на профилактику осложнений данного заболевания. Цель работы заключалась в изучении вклада полиморфных вариантов VNTR-полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) и I/D-полиморфизма ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ), состояния систем протеолиза и нарушений липидного обмена в развитие диабетической нефропатии (ДН). Обследовано 197 детей, больных СД1, за 1996—2002 гг. (средний возраст 13,1 ± 0,3 года). Контрольную группу составили 32 практически здоровых ребенка, средний возраст 12,8 ± 0,1 года. ДН имела место у 44 детей (19 мальчиков и 25 девочек). Установлено, что аллель А эндотелиальной NO-синтазы реже встречается у больных СД с нефропатией (p < 0,05) и является фактором, достоверно, хотя и незначительно, уменьшающим риск (RR = 0,13) развития последней. Анализ на ассоциацию с патологией с помощью теста на неравновесие (Transmission/Disequilibrium Test) показал ассоциацию аллеля В гена NOS3 (TDT = 4,5, p = 0,034) и аллеля D гена АСЕ (TDT = 3,6, p < 0,05) с ДН. Активность калликреина плазмы крови повышена на ранних стадиях развития нефропатии (гиперфункции). Увеличение активности ангиотензинпревращающего фермента (при нефропатии 57,0 ± 2,9 мкмоль/мин · л против 38,1 ± 2,8 мкмоль/мин · л у больных без нефропатии) при существовании угнетении α<sub>1</sub>-протеиназного ингибитора (при нефропатии в стадии протеинурии 21,1 ± 1,2 ИЕ/мл против 27,6 ± 1,6 ИЕ/мл без нефропатии) вносит вклад в развитие нефропатии на стадиях микроальбуминурии и протеинурии. Показано, что одним из механизмов формирования ДН при СД1 может быть наличие гиперлипидемии, которая проявляется повышением уровня ХС, ТГ, ХС ЛПНП и снижением ХС ЛПВП.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 1, диабетическая нефропатия, гены NOS3 и АСЕ, калликреин, ангиотензинпревращающий фермент, α<sub>1</sub>-протеиназный ингибитор, α<sub>2</sub>-макрोगлобулин, липиды

*The mechanisms responsible for the development of microangiopathies in type diabetes mellitus (DM1) are complex and under extensive study. Fresh data on the pathogenesis of DM1 make it possible to direct actual ways to the studies aimed at preventing the complications of this disease. The purpose of this study was to examine the contribution of the polymorphic types of the VNTR polymorphism of endothelial NO-synthase gene (NOS3) and the I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE), the status of the proteolytic systems and lipid metabolic disturbances to the development of diabetic neuropathy (DN). A total of 197 children*

\*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 00-06-00-162а.

who had DM1 in 1996–2002 were examined. Their mean age was  $13.1 \pm 0.3$  years. A control group comprised 32 apparently healthy children whose mean age was  $12.8 \pm 0.1$  years. DN was present in 44 children (19 boys and 25 girls). It has been established that allele A of endothelial NO-synthase is less common in diabetic patients with nephropathy ( $p < 0.05$ ) and that it is a factor that reduces, while insignificantly, the risk for nephropathy ( $RR = 0.13$ ). Analyzing the association with pathology by using the transmission/disequilibrium test has indicated the association of allele B of the gene NOS3 ( $TDT = 4.5$ ,  $p = 0.034$ ) and allele D of the gene ACE ( $TDT = 3.6$ ,  $p < 0.05$ ) with DN. The activity of plasma kallikrein was increased at the early stages of nephropathy (hyperfunction). The higher activity of angiotensin-converting enzyme ( $57.0 \pm 2.9 \mu\text{mol}/\text{min} \cdot \text{l}$  in the patients with nephropathy versus  $38.1 \pm 2.8 \mu\text{mol}/\text{min} \cdot \text{l}$  in those without this disease) and the substantial suppression of  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor ( $21.1 \pm 1.2 \text{ IU}/\text{ml}$  in nephropathy at the stage of proteinuria versus  $27.6 \pm 1.6 \text{ IU}/\text{ml}$  without nephropathy) make a contribution to the development of nephropathy at the stages of microalbuminuria and proteinuria. Hyperlipidemia that manifests itself by the increased levels of cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein cholesterol and by the decreased levels of high-density lipoprotein cholesterol is one of the mechanisms responsible for the development of DN in DM1.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetic neuropathy, NOS3 and ACE genes, kallikrein, angiotensin-converting enzyme,  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor,  $\alpha_2$ -macroglobulin, lipids

Проблема профилактики сахарного диабета типа 1 (СД1), его сосудистых осложнений связана с изучением процессов, которые происходят в организме задолго до возникновения клинических признаков заболевания. В детском возрасте "дебютируют" диабетические ретино- и нефропатия (ДН), которые определяют в дальнейшем инвалидизацию больных и большую социальную значимость заболевания. В разных странах ДН в детском и подростковом возрасте регистрируется в 5–33% случаев [6, 9, 14]. Механизмы развития микроангиопатий при СД1 сложны и активно изучаются [1, 4]. Новые данные о роли генетических факторов в формировании ДН позволят наметить реальные пути исследования, направленные на профилактику осложнений данного заболевания.

Цель работы заключалась в изучении вклада полиморфных вариантов генов NOS3 и ACE, состояния систем протеолиза и нарушений липидного обмена в развитие ДН.

## Материалы и методы

Обследовано 197 детей, больных СД1 (средний возраст  $13,1 \pm 0,3$  года; мальчиков — 100, девочек — 97), находившихся на стационарном лечении в детской больнице № 1 Томска (главный врач В. А. Карташов), обратившихся для консультации в генетическую клинику (главный врач — проф. Л. П. Назаренко) НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН в 1996–2002 гг. В генетической клинике НИИ медицинской генетики РАМН проведено клинко-генеалогическое и молекулярно-генетическое обследование родственников пробанда из 163 семей.

Диагностику ДН осуществляли по классификации С. Mogensen [4] в модификации, принятой в Российской Федерации [5]. Стадию микроальбуминурии диагностировали при содержании альбумина в моче 30–300 мг/сут, стадию протеинурии выявляли при уровне белка в моче более 300 мг/сут. В группу детей без осложнений СД1 не вошли дети с впервые выявленным диабетом. Контрольную группу составили 32 практически здоровых ребенка, средний возраст  $12,8 \pm 0,1$  года.

Выделение тотальной ДНК проводили с помощью неэнзиматического метода с некоторыми модификациями [16]. Для генотипирования I/D-полиморфизма гена ACE и VNTR-полиморфизма гена NOS3 разделение продуктов амплификации проводили путем электрофореза в 2% агарозном ге-

ле с последующей визуализацией в ультрафиолетовом свете. Применяли следующую номенклатуру аллелей: для гена ACE — аллель I (490 п. н.) — наличие (инсерция) Alu-повтора, аллель D (190 п. н.) — его отсутствие; для VNTR-полиморфизма аллель A соответствовал длине 393 п. н., аллель B — 420 п. н. В работе использовали реактивы, произведенные фирмами "Sigma" (США), "Медиген" (Новосибирск), "Сибэнзим" (Новосибирск).

Активность калликреина (КК) и его предшественника калликреиногена (ККГ) плазмы крови оценивали по скорости гидролиза N- $\alpha$ -бензоил-L-аргининэтилового эфира ("Reanal", Венгрия), выражали в миллиединицах (МЕ/мл) [11]. Для определения активности  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ) плазмы крови использовали метод В. Ф. Нартиковой и Т. С. Пасхиной [10]. Активность ингибиторов выражали в ингибиторных единицах (ИЕ/мл). Активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) сыворотки крови изучали по кинетике гидролиза фурилакритоилфенилаланилглицилглицина (FAPGG, "Sigma", США) в мкмоль/мин·л [3]. Содержание белка в моче определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью наборов фирмы RANDOX (Великобритания).

Исследовали содержание общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови с помощью наборов фирмы "Bioson" (Франция). Определение изучаемых показателей проводили на биохимическом автоанализаторе FP-900 ("Labsystems", Финляндия). Содержание ХС липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестеринный коэффициент атерогенности (ИА) вычисляли по общепринятой методике [7].

Статистический анализ проводили с применением программ STATISTICA 5.0, Microsoft Excel-97. Тестирование распределения генотипов на равновесие Харди–Вайнберга проводили с помощью точного теста Фишера, сравнение распределения генотипов и частот аллелей — с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность [12]. Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали относительный риск (RR) по формуле

$$RR = ad/bc,$$

Таблица 1

Распределение генотипов и частот аллелей VNTR-полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) у больных СД1 в зависимости от наличия нефропатии

Больные СД1	Генотипы, абс. число			Аллели, %		$\chi^2/p$	RR
	AA	AB	BB	A	B		
С нефропатией ( $n = 21$ ), возраст $15,48 \pm 0,61$ года*	0	1	20	2,38	97,62	4,189/0,041	0,13
Без нефропатии ( $n = 89$ ), возраст $12,54 \pm 0,31$ года	5	18	66	15,73	84,24		

Примечание. \* —  $p > 0,05$  в группах сравнения.

где  $a$  — частота анализируемого аллеля у больных;  $b$  — частота анализируемого аллеля в контрольной выборке;  $c$  и  $d$  — суммарная частота остальных аллелей у больных и в контроле соответственно [18].  $RR = 1$  рассматривали как отсутствие ассоциации,  $RR > 1$  — как положительную ассоциацию ("фактор риска") и  $RR < 1$  — как отрицательную ассоциацию аллеля с заболеванием. Для поиска ассоциации патологии с генетическими маркерами использовали тест на неравновесие по сцеплению — Transmission/Disequilibrium Test (TDT) [13]:  $TDT = (b - c)^2 / (b + c)$ , где  $b$  и  $c$  — наследуемые аллели от гетерозиготных родителей.

## Результаты и их обсуждение

По данным Регистра больных СД1 Томской области, в структуре осложнений нефропатия наблюдается у 12,8%, ретинопатия — 23,2% и нейроангиопатия нижних конечностей — у 19,9% детей. Из 197 детей, находившихся под наблюдением, ДН имела место у 44 (19 мальчиков и 25 девочек). Стадия микроальбуминурии была диагностирована у 20 больных, стадия протеинурии — у 24. Среди больных с ДН преобладали девочки (57%), подростки (средний возраст составил  $16,7 \pm 1,3$  года против  $13,2 \pm 1,8$  года в группе без нефропатии),

дети с декомпенсированным СД (Hb A<sub>1c</sub>  $14,9 \pm 0,7\%$ ) и из сельской местности.

Анализ родословных выявил, что у детей с ДН чаще наблюдалась отягощенная наследственность по СД1 (27,6%;  $p = 0,409$ ) и СД типа 2 (СД2) (58,6%;  $p = 0,01$ ), чем у детей без нефропатии (14 и 19,1% соответственно). Высокий риск развития ДН был выявлен у детей с отягощенной наследственностью по СД2 ( $RR = 4,798$ ;  $p = 0,0002$ ), более значимый для лиц женского пола ( $RR = 6,049$ ;  $p = 0,002$ ). Зависимости развития ДН от семейных случаев сердечно-сосудистых заболеваний не выявлено.

Распределение генотипов и частот аллелей VNTR-полиморфизма гена NOS3 у больных СД1 в зависимости от наличия нефропатии представлено в табл. 1. У больных с ДН по сравнению с детьми без данного осложнения выявлено преобладание аллеля В (97,62% против 84,24%) над аллелем А (2,38% против 15,73%) гена NOS3. Генотип ВВ наблюдался у 20 (95,2%) детей с нефропатией и у 66 (74,1%) детей без нее. Не обнаружено ДН у больных с генотипом АА, у гетерозигот АВ она встречалась редко (1 пациент с нефропатией против 18 больных без нефропатии).

Таким образом, аллель А эндотелиальной NOS-синтазы реже встречается у больных СД с нефро-

Таблица 2

Активность КК, ККГ, АПФ,  $\alpha_1$ -ПИ и  $\alpha_2$ -МГ у больных СД1 ( $X \pm m$ )

Показатель	Контроль ( $n = 32$ )	Без осложнений ( $n = 51$ )	Нефропатия	
			стадия микроальбуминурии ( $n = 7$ )	стадия протеинурии ( $n = 17$ )
КК, МЕ/мл	$60,0 \pm 11,0$	$105,2 \pm 8,5$ $p_1 < 0,05$	$87,5 \pm 15,7$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$80,8 \pm 5,7$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ККГ, МЕ/мл	$373,2 \pm 22,6$	$253,5 \pm 17,7$ $p_1 < 0,05$	$228,2 \pm 28,8$ $p_1 < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$237,9 \pm 25,5$ $p_1 < 0,05$ $p_1 > 0,05$
АПФ, мкмоль/мин · л	$33,2 \pm 3,5$	$38,1 \pm 2,8$ $p_1 > 0,05$	$51,3 \pm 3,4$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$57,0 \pm 2,9$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
$\alpha_1$ -ПИ, ИЕ/мл	$29,5 \pm 2,1$	$27,6 \pm 1,6$ $p_1 > 0,05$	$22,8 \pm 2,2$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$21,1 \pm 1,2$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
$\alpha_2$ -МГ, ИЕ/мл	$5,1 \pm 1,1$	$5,8 \pm 0,4$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$4,5 \pm 0,4$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$4,3 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание.  $p_1$  — достоверность различий показателей с контролем;  $p_2$  — достоверность различий показателей с группой больных без осложнений.

патией ( $p < 0,05$ ) и является фактором, достоверно, хотя и незначительно, уменьшающим риск ( $RR = 0,13$ ) развития последней (см. табл. 1). Наличие ассоциации между микросателлитом NOS3 4a/4b и развитием ДН свидетельствует о вкладе VNTR-полиморфизма гена NOS3 в регуляцию выработки оксида азота, играющего важную роль в патогенезе данного осложнения диабета.

Анализ взаимосвязи изучаемых полиморфизмов с патологией с помощью теста на неравновесие по сцеплению (Transmission/Disequilibrium Test) показал также ассоциацию/сцепление аллеля В с ДН (TDT = 4,5;  $p = 0,034$ ). Таким образом, на семейном материале нами была подтверждена роль аллеля В в развитии ДН. Не обнаружено ассоциации ДН с I/D-полиморфизмом гена ACE у больных СД1 с помощью расчета критерия RR. Однако известные исследования [8, 15, 17], показавшие роль аллеля D в развитии ДН, основывающиеся на различии частот аллелей и генотипов полиморфных локусов в группах сравнений, впервые подтверждены нами с помощью теста на неравновесие по сцеплению (TDT = 3,6;  $p < 0,05$ ).

При сосудистой патологии большое значение уделяется состоянию калликреин-кининовой (ККС) и ренин-ангиотензиновой (РАС) систем. Обе системы связаны между собой посредством КК и АПФ, которые оказывают противоположное действие на гемодинамику. В общей группе больных СД1, включающей в себя 106 детей, наблюдалась активация кининогенеза, о чем свидетельствовало повышение активности КК в 1,6 раза и снижение активности ККГ на 30% (табл. 2). С увеличением длительности заболевания, осложненного развитием нефропатии, до 10 лет активность КК и ККГ сыворотки крови детей снижалась. Достоверно значимое снижение активности КК было зарегистрировано в группе детей с ДН в стадии протеинурии. На основании полученных данных можно сделать заключение о том, что на ранних стадиях СД1 у детей (группа без осложнений) происходит активация ККС, сопровождающая полиурию. При длительном течении заболевания с развитием нефропатии в большей степени активирована РАС.

Особый интерес при развитии патологических процессов представляет изучение взаимосвязи ген—фермент. В связи с этим нами была изучена активность АПФ при СД1 (см. табл. 2). Существенных изменений активности АПФ сыворотки крови в общей группе больных по сравнению с контролем не выявлено. Однако с увеличением длительности заболевания активность АПФ повышалась с  $36,6 \pm 2,9$  мкмоль/мин·л (при впервые выявленном диабете) до  $58,0 \pm 3,8$  мкмоль/мин·л ( $p < 0,05$ ; при длительности заболевания более 10 лет). Установлено, что при ДН на стадии микроальбуминурии и протеинурии активность АПФ повышалась в 1,5 и 1,7 раза соответственно ( $p < 0,05$ ).

Изучение активности АПФ у детей с различными генотипами I/D-полиморфизма гена ACE показало, что у детей с генотипом II активность АПФ составила  $35,6 \pm 3,5$  мкмоль/мин·л. В группе детей с генотипом ID активность фермента увеличивалась на 10% и составляла  $38,8 \pm 3,1$  мкмоль/мин·л, в группе детей с генотипом DD данный по-

Таблица 3

Показатели липидного обмена у детей с СД1 ( $X \pm m$ )

Показатель	Контроль (n = 32)	Без осложнений (n = 82)	Нефропатия	
			стадия микроальбуминурии (n = 14)	стадия протеинурии (n = 14)
ХС, ммоль/л	4,51 ± 0,13	4,76 ± 0,13 $p > 0,05$ $p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$	5,60 ± 0,26 $p < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	5,96 ± 0,58 $p < 0,001$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,10 ± 0,03	1,38 ± 0,04 $p < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$	1,44 ± 0,11 $p < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	1,14 ± 0,13 $p < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,78 ± 0,11	2,97 ± 0,13 $p > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$	3,29 ± 0,18 $p < 0,01$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	3,70 ± 0,35 $p < 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,61 ± 0,05	0,56 ± 0,02 $p > 0,05$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$	0,85 ± 0,09 $p < 0,01$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$	0,80 ± 0,12 $p > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$
ТГ, ммоль/л	1,37 ± 0,10	1,21 ± 0,05 $p > 0,05$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$	1,86 ± 0,19 $p < 0,01$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$	1,75 ± 0,26 $p > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$
ИА	3,24 ± 0,20	2,61 ± 0,12 $p < 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$	3,04 ± 0,19 $p > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	5,15 ± 0,92 $p < 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Примечание.  $p$  — достоверность различий с контролем;  $p_{1-2}$  — достоверность различий показателей между группами больных без осложнений и с ДН в стадии микроальбуминурии;  $p_{1-3}$  — достоверность различий показателей между группами больных без осложнений и с ДН в стадии протеинурии;  $p_{2-3}$  — достоверность различий показателей между группами с нефропатией в стадии микроальбуминурии и стадии протеинурии.

казатель возрастал в 1,3 раза ( $45,4 \pm 3,7$  мкмоль/мин·л;  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой детей с генотипом II.

Состояние протеолиза зависит от специфических белков-ингибиторов, которые инактивируют протеолитические ферменты.  $\alpha_1$ -ПИ связывает до 90% всех сериновых протеиназ плазмы человека,  $\alpha_2$ -МГ лимитирует активность плазмина, КК, эластазы и др. [2]. В общей группе больных СД1 не обнаружено значительных изменений активности обоих ингибиторов ( $p > 0,05$ ). При ДН активность  $\alpha_1$ -ПИ снижалась на 24% по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) без изменения активности  $\alpha_2$ -МГ. Однако достоверно значимое изменение изучаемых показателей было зарегистрировано у больных с ДН в стадии протеинурии. Следовательно, активность  $\alpha_1$ -ПИ может иметь существенное значение для оценки и прогнозирования развития нефропатии при СД1.

В патогенезе сосудистых осложнений СД общепризнана роль гипергликемии, однако дислипидемия также вносит вклад в их развитие. Результаты

исследования показали, что у детей с нефропатией было повышено содержание ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, снижен уровень ХС ЛПВП, а также увеличен ИА (в 2 раза) у больных в стадии протеинурии по сравнению с показателями больных диабетом детей без данного осложнения ( $p < 0,001$ ) и в меньшей мере по сравнению с данными детей с ДН в стадии микроальбуминурии ( $p < 0,05$ ; табл. 3). Таким образом, уровни ХС ЛПВП и ИА могут служить дополнительными прогностическими критериями перехода ДН из стадии микроальбуминурии в стадию протеинурии. В целом полученные результаты свидетельствуют о мультифакториальном генезе ДН при СД1 и необходимости проведения не только коррекции гликемии, но и адекватной патогенетической терапии с учетом отмеченных нарушений в липидном обмене и системе протеолиза.

## Выводы

1. Установлен вклад VNTR-полиморфизма гена NOS3, а также I/D-полиморфизма гена ACE и его продукта в развитие ДН у детей и подростков при СД1.

2. Повышенная активность КК плазмы крови играет роль на ранних стадиях развития нефропатии (гиперфункции). Увеличение активности АПФ при существенном угнетении  $\alpha_1$ -ПИ вносит вклад в развитие нефропатии на стадиях микроальбуминурии и протеинурии.

3. Полученные данные указывают на то, что одним из механизмов формирования ДН может быть наличие гиперлипидемии, которая проявляется повышением уровня ХС, ТГ, ХС ЛПНП и снижением ХС ЛПВП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. *Диабетология*. — М., 2000.
2. Веремеенко К. Н. // *Клин. мед.* — 1985. — № 12. — С. 21—27.
3. Голиков П. П., Николаева Н. Ю. // *Клин. лаб. диагн.* — 1998. — № 1. — С. 11—13.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В. *Диабетическая нефропатия*. — М., 2000.
5. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. *Федеральная целевая программа "Сахарный диабет": Метод. рекомендации*. — М., 2002.
6. Древаль А. В., Риманчук Г. В., Лосева В. А. и др. // *Пробл. эндокринолог.* — 1997. — № 2. — С. 3—5.
7. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. *Липиды, липопротеиды и атеросклероз*. — СПб., 1995.
8. Кондратьев Я. Ю., Чугунова Л. А., Шамхалова М. Ш. и др. // *Пробл. эндокринолог.* — 1998. — Т. 44, № 4. — С. 12—15.
9. Кондратьева Е. И. *Клинико-генеалогические и иммуно-метаболические механизмы формирования сахарного диабета типа 1 и его осложнений у детей и подростков и их значение в выборе стратегии реабилитации: Дис. ... д-ра мед. наук*. — Томск, 2001.
10. Нартикова В. Ф., Пасхина Т. С. // *Вопр. мед. химии*. — 1979. — № 4. — С. 494—499.
11. Пасхина Т. С., Кринская А. В. // *Вопр. мед. химии*. — 1974. — Т. 20, вып. 6. — С. 660—663.
12. Флейш Д. *Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций*. — М., 1989.
13. Allison D. P. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1997. — Vol. 60. — P. 676—690.
14. Becker J. // *J. D. F. Bulletin* 3. — 1996. — Vol. 41. — P. 34—35.
15. Jacobsen P., Rossing K., Rossing P. et al. // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 53, N 4. — P. 1002—1006.
16. Lahiri D. K., Bye S., Nunberg J. I. et al. // *J. Biochem. Biophys. Meth.* — 1992. — Vol. 25. — P. 193—205.
17. Penno G., Chaturvedi N., Talmud P. J. et al. // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47, N 9. — P. 1507—1511.
18. Thompson G. A. *Handbook of Hyperlipemia*. — 2-nd Ed. — London, 1994.

Поступила 26.01.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.225.2.015.42

А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, Л. В. Смагина

## ПЕРСПЕКТИВЫ ВЛИЯНИЯ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИНДРОМА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО МЗ и СР РФ, Москва

*Целью работы явилась оценка гипотензивной эффективности и метаболической нейтральности селективного агониста имидазольных рецепторов моксонидина. Обследовано 30 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2. Средний возраст больных составил  $52,43 \pm 4,65$  года, длительность сахарного диабета и артериальной гипертензии —  $4,77 \pm 2,69$  и  $6,93 \pm 2,98$  года соответственно, продолжительность исследования — 16 нед. Отмечено положительное влияние препарата на показатели суточного профиля АД: достоверное оптимальное снижение АД в течение суток на долгосрочной основе, достоверное снижение индекса нагрузки давлением, снижение исходно повышенной вариабельности и нормализация двухфазного профиля АД. Отмечено достоверное улучшение углеводного обмена: снижение уровня гликозилированного гемоглобина и уровня гликемии натощак, уменьшение уровня иммунореактивного инсулина натощак и постпрандиально, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на чувствительность тканей к инсулину на уровне периферических тканей и печени. Отмечена достоверная тенденция к изменению качественного состава липидов крови за счет снижения атерогенных фракций липопротеидов и повышения уровня липопротеидов высокой плотности.*

*Физиотенз является высокоэффективным гипотензивным препаратом, который может быть рекомендован для лечения мягкой и умеренной артериальной гипертензии у больных с нарушениями, рассматриваемыми в рамках метаболического синдрома.*

Ключевые слова: инсулинорезистентность, гиперсимпатикотония, сахарный диабет типа 2, моксонидин

*The study was undertaken to evaluate the antihypertensive effectiveness and metabolic safety of the selective imidazoline receptor agonist moxonidine. Thirty patients with mild and moderate arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus were examined. The patients' mean age was  $52.43 \pm 4.65$  years. The history of diabetes mellitus and arterial hypertension averaged  $4.77 \pm 2.69$  and  $6.93 \pm 2.98$  years, respectively. The duration of the study was 16 weeks. The drug was found to have a positive effect on the 24-hour blood pressure (BP) profile: a long-term significant optimal lowering of BP during 12 hours, a significant reduction in the pressure load index, a decrease of the baseline greater variability, and normalization of a two-phase BP profile. There was a significant improvement of carbohydrate metabolism: a reduction in the level of glycolysated hemoglobin and fasting glycemia, a decrease in the fasting and postprandial immunoreactive insulin levels, which suggests the positive effect of the drug on tissue insulin sensitivity at the level of peripheral tissues and the liver. There was a significant tendency for changing the qualitative composition of blood lipids by lowering the atherogenic fractions of lipoproteins and by elevating the level of high-density lipoproteins. Moxonidine is a highly effective antihypertensive drug that may be recommended for the treatment of mild and moderate arterial hypertension in patients with impairments considered within the metabolic syndrome.*

**Key words:** *insulin resistance, hypersympathictonia, type 2 diabetes mellitus, moxonidine*

Инсулинорезистентность представляется ведущим патогенетическим механизмом, лежащим в основе комплекса взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, а также регуляции АД и функции эндотелия, несущего ответственность за ускоренное развитие атеросклероза и высокую летальность от ИБС у больных сахарным диабетом типа 2 (СД2).

Висцеральное ожирение является одним из ключевых моментов развития синдрома инсулинорезистентности [10]. Избыточное отложение висцеральной жировой ткани сочетается с атерогенным липопротеиновым профилем сыворотки крови.

Выделяют так называемую атерогенную метаболическую триаду у пациентов с абдоминальным ожирением, которая включает в себя гиперинсулинемию, гипо- $\alpha$ -холестеринемию, высокий уровень мелких плотных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Доказано, что совокупность этих нарушений создает более высокую вероятность развития атеросклеротических поражений у больных с инсулинорезистентностью, чем известные традиционные факторы риска [9].

Жировая ткань висцеральной области обладает высокой метаболической активностью, в ней происходят процессы липогенеза и липолиза. Среди гормонов, участвующих в регуляции липолиза жировой ткани, ведущую роль отводят катехоламинам и инсулину.

Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к избыточному поступлению свободных жирных кислот (СЖК) в портальную систему и печень, что затрудняет связывание инсулина гепатоцитами, нарушает метаболический клиренс инсулина и в результате способствует системной гиперинсулинемии. Кроме того, избыточное поступление СЖК активизирует процессы глюконеогенеза, что приводит к увеличению продукции глюкозы печенью. Прямое поступление СЖК и других биологически активных субстанций, выделяющихся из жировой ткани в печень, является одним из патогенетических механизмов инсулинорезистентности [13].

СЖК, поступающие в системный кровоток, нарушают функцию инсулиновых рецепторов и усугубляют инсулинорезистентность — так называемый эффект липотоксичности.

Избыточное высвобождение СЖК, являющихся субстратами для синтеза триглицеридов (ТГ), приводит к увеличению продукции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) — основных

транспортеров ТГ. В то же время элиминация ЛПОНП и ЛПНП в условиях инсулинорезистентности снижена вследствие уменьшения активности липопротеидлипазы и печеночной триглицеридлипазы. Результатом этого является увеличение продолжительности циркуляции атерогенных липопротеидов. Уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) снижается, так как для их образования необходимы апопротеины и фосфолипиды, высвобождающиеся из ЛПОНП и ЛПНП в процессе их липолиза.

Ассоциирующиеся с инсулинорезистентностью нарушения обмена и транспорта липидов касаются изменений не только количества липопротеидных частиц, но и их физико-химических свойств, состава и функциональной активности [4]. В условиях инсулинорезистентности происходят изменения в составе ЛПНП, в которых повышается содержание белка и уменьшается количество эфиров холестерина (ХС). В результате формируются более мелкие и плотные ЛПНП, характеризующиеся высокой степенью атерогенности.

Хроническая гипергликемия также вносит вклад в формирование качественных изменений липопротеидов, способствующих повышению их атерогенности. Гликозилирование ЛПНП ведет к нарушению их взаимодействия с апоВ, Е-рецепторами клетки, замедлению катаболизма и как следствие к развитию гиперлипидемии и гиперхолестеринемии [14]. Гликозилирование же ЛПВП ведет к ускорению их катаболизма и как следствие к развитию гипо- $\alpha$ -липидемии [14]. Кроме того, конечные продукты гликозилирования являются самостоятельными атерогенными факторами, поскольку способствуют повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток. Таким образом, гликозилированные липопротеиды следует рассматривать как атерогенную модификацию [5].

Артериальная гипертензия (АГ) является частым спутником комплекса метаболических нарушений, рассматриваемых в рамках синдрома инсулинорезистентности. Ее возникновение связывают с ростом активности центральных ядер симпатической нервной системы под воздействием гиперинсулинемии, компенсаторно возникающей на фоне снижения чувствительности тканей к инсулину. Симпатическая стимуляция сердца (увеличение сердечного выброса), сосудов (вазоконстрикция) и

почек (повышение реабсорбции натрия) приводит к появлению АГ.

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что АГ может вносить вклад в развитие и поддержание инсулинорезистентности. Длительное повышение симпатической активности в скелетной мускулатуре вызывает разреженность плотности артериол и капиллярной сети мышц. Ухудшение кровотока в скелетных мышцах, являющихся главным потребителем глюкозы, приводит к снижению транспорта глюкозы в мышцах и дальнейшему нарастанию инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии.

В выборе антигипертензивных препаратов для лечения метаболического синдрома следует учитывать влияние на обмен веществ. Предпочтение следует отдавать метаболически нейтральным препаратам, улучшающим метаболические показатели, а в идеале влияющим на механизмы развития метаболического синдрома.

Патогенетически обоснованным представляется применение в качестве антигипертензивных препаратов центрального действия, блокирующих центральные механизмы активации симпатической нервной системы. Эти препараты, снижая центральную гиперсимпатикотонию, способны уменьшить активность ренин-ангиотензиновой системы и снизить инсулинорезистентность. Широкий спектр побочных эффектов ограничивал применение центральных препаратов "старой" генерации (метилдопа, клонидин). Препараты "новой" генерации обладают хорошей переносимостью, выраженной гипотензивной эффективностью и способностью воздействовать на ключевые механизмы возникновения и поддержания АГ, индуцированной гиперсимпатикотонией.

Агонисты  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов оказывают высокоизбирательное центральное симпатическое действие. Механизм антигипертензивного действия агонистов  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов связан со снижением миокардиальных и почечных симпатических барорефлекторных реакций, а также с повышением парасимпатической барорефлекторной чувствительности миокарда.

Представляем собственные результаты применения селективного агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина у больных мягкой и умеренной АГ, ассоциированной с СД2.

Целью настоящего исследования являлась оценка гипотензивной эффективности и метаболической нейтральности селективного агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (физиотенз, "Solvay Pharma", Германия) у пациентов с мягкой и умеренной АГ, ассоциированной с СД2, в течение 16 нед активного лечения.

## Материалы и методы

Проведено динамическое наблюдение и лечение 30 больных АГ, характеризующихся стойким повышением АД, требующим постоянной гипотензивной терапии и ассоциированным с СД2. Среди больных было 5 мужчин и 25 женщин в возрасте от 43 до 62 лет (средний возраст  $52,43 \pm 4,65$  года) с

длительностью СД2 от 2 до 13 лет (в среднем  $4,77 \pm 2,69$  года) и АГ от 2 до 13 лет (в среднем  $6,93 \pm 2,98$  года). Пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Средний уровень гликозилированного гемоглобина ( $Hb A_{1c}$ ) составил  $7,41 \pm 1,25\%$ .

Исходное среднее по группе систолическое АД клиническое ( $САД_{кл}$ ) составило  $159,8 \pm 6,2$  мм рт. ст., диастолическое АД клиническое ( $ДАД_{кл}$ ) —  $93,4 \pm 5,47$  мм рт. ст.

Критериями исключения из исследования являлись симптоматическая гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 мес, стенокардия напряжения III—IV функционального класса, почечная и печеночная недостаточность.

Ожирение диагностировали с использованием индекса массы тела (ИМТ), определяемого как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. ИМТ 25—29,9  $кг/м^2$  соответствует ожирению I степени, 30—40  $кг/м^2$  — ожирению II степени, более 40  $кг/м^2$  — III степени. Для оценки типа распределения подкожного жирового слоя использовали отношение окружности талии (ОТ), измеренной на уровне пупка, к окружности бедер (ОБ), измеренной на уровне подвздошного гребня. Критериями висцерального ожирения считали  $ОТ \geq 92$  см,  $ОТ/ОБ \geq 1,0$  для мужчин и  $ОТ \geq 88$  см,  $ОТ/ОБ \geq 0,85$  для женщин.

Все пациенты имели ИМТ, превышающий нормальные значения. Средний показатель ИМТ составил  $32,27 \pm 4,40$   $кг/м^2$ . Ожирение I степени было у 33,33%, II — у 60%, III — у 6,66% больных. Висцеральное ожирение диагностировано у 86,66%. Средний показатель ОТ у женщин составил  $100,97 \pm 7,82$  см, у мужчин —  $110,6 \pm 9,41$  см, отношение  $ОТ/ОБ$  у женщин —  $0,91 \pm 0,06$  см, у мужчин —  $0,97 \pm 0,04$  см.

Содержание глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом натощак и через 2 ч после стандартной углеводной нагрузки 3 хлебными единицами (эквивалентны 45 г углеводов и 9 г белка).

Уровень  $Hb A_{1c}$  определяли методом жидкостной катионообменной хроматографии под низким давлением на автоматическом анализаторе "Diastat" фирмы "Bio-Rad" (США).

Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли натощак и постпрандиально в сыворотке венозной крови радиоиммунологическим методом с набором реактивов "Рио-ИНС-ПГ- $^{125}I$ " (Республика Беларусь). Согласно "нормативам" использованной в работе методики, концентрацию ИРИ натощак считали нормальной, если она не превышала 25,0 мкЕд/мл. Предельные "нормативные" величины для постпрандиального уровня инсулина соответствовали 28,15 мкЕд/мл (данные предложены Ю. В. Зиминым [1]).

Для оценки степени резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment — HOMA) с определением показателя HOMA-R, разработанную D. Matthews [1].

Содержание общего ХС (ОХС), ТГ,  $\alpha$ -ХС определяли в сыворотке крови, взятой после 12-часового голодания, на анализаторе Metrolab 2300 (Франция), ЛПОНП и ЛПНП — расчетным методом по W. Friedwald и соавт. [6].

Клиническое АД определяли как среднее 3 измерений АД ртутным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха через 24–26 ч после приема препарата [12]. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли исходно и через 16 нед терапии с помощью системы суточного мониторирования ДОН МД-01 (ЗАО "Медиком", Москва). Установку монитора осуществляли между 9 и 10 ч. регистрацию АД производили с интервалом 15 мин днем и 30 мин во время сна. Периоды бодрствования и сна устанавливали индивидуально. Длительность мониторирования составляла 24–26 ч. Оценивали следующие показатели: усредненные значения САД и ДАД за 3 временных периода: 24 ч (САД<sub>24</sub>, ДАД<sub>24</sub>), день (САД<sub>д</sub>, ДАД<sub>д</sub>) и ночь (САД<sub>н</sub>, ДАД<sub>н</sub>); "нагрузку давлением" по индексу времени (ИВ) как процент величин АД выше пороговых значений: 140/90 мм рт. ст. для дня и 120/80 мм рт. ст. для ночи; вариабельность АД (ВАР) как стандартное отклонение от средней величины (день, ночь); о выраженности суточного ритма (СР) АД судили по степени ночного снижения (СНС) САД, рассчитанной по разнице между средними величинами САД за день и ночь, отнесенной к средним дневным величинам САД (в %). На нормальный СР указывали значения СНС САД, равные 10–20%. При СНС САД < 10% пациенты классифицировались как "non-dippers" (имеющие недостаточное снижение ночного САД<sub>н</sub>), при СНС САД < 0% — как "night-peakers" (устойчивое повышение АД в ночные часы) [2, 7].

Критерием эффективности антигипертензивной терапии по клиническому АД считали снижение ДАД на 10 мм рт. ст. от исходного, а целевым уровнем — ДАД < 85 мм рт. ст. [3]; по данным СМАД — снижение среднесуточного ДАД на 5 мм рт. ст. и более от исходного, а в качестве целевого принимали уровень 140/90 мм рт. ст. для дневных и 125/75 мм рт. ст. для ночных часов [2].

Исследование являлось открытым, последовательным с титрованием дозы. До включения в исследование все пациенты прошли курс обучения в школе для больных СД, в ходе которого получили необходимые знания по режиму питания и физических нагрузок, навыки по самоконтролю глюкозы крови и АД, сведения о возможных острых и отдаленных осложнениях диабета. Терапия СД оставалась неизменной в течение всего периода наблюдения.

За 14 дней до включения в исследование на добровольной основе пациенты не принимали гипотензивные препараты. После выполнения предусмотренных протоколом исследований все больные получали селективный агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин (физиотенз, "Solvay Pharma", Германия) в стартовой дозе 0,2 мг однократно в сутки, после завтрака. При недостаточном гипотензивном эффекте через 2 нед дозу препарата увеличивали до 0,4 мг/сут с прежней кратностью приема. При необходимости использования более

0,4 мг препарата его давали в 2 приема. Максимальная использованная доза 0,6 мг/сут.

Статистическую обработку полученных в ходе исследования результатов осуществляли с помощью программы Microsoft Excel 7.0 с использованием вложенного пакета статистической обработки данных; результаты представлены в виде  $M \pm STD$ , где  $M$  — выборочное среднее,  $STD$  — выборочное стандартное отклонение. Достоверность различий определяли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Исследование завершили 28 пациентов. Отмечено 2 случая возникновения побочных эффектов, что потребовало отмены препарата.

У большинства (71,45%) пациентов хороший гипотензивный эффект был достигнут при приеме 0,4 мг моксонидина 1 раз в сутки, 14,38% пациентов получали моксонидин в суточной дозе 0,2 мг, у 14,38% больных в связи с недостаточным гипотензивным эффектом потребовалось увеличение дозы до 0,6 мг моксонидина в сутки.

На фоне терапии наблюдали достоверное снижение клинического АД: САД<sub>кп</sub> 137,8  $\pm$  2,7 мм рт. ст. ( $\Delta$ САД<sub>кп</sub> = -22 мм рт. ст.; число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,01$ ), ДАД<sub>кп</sub> 84,7  $\pm$  1,5 мм рт. ст. ( $\Delta$ ДАД<sub>кп</sub> = -8,7 мм рт. ст.; число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,01$ ) (рис. 1). На основании исследования динамики показателей суточного профиля АД при мониторинге установлено стабильное, равномерное снижение АД в течение суток на фоне терапии препаратом. Через 16 нед терапии достигнуто достоверное снижение значения САД и ДАД в дневные и ночные часы, а также в целом за сутки. Снижение  $\Delta$ САД<sub>24</sub> составило -10,70 мм рт. ст. (число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,001$ ),  $\Delta$ ДАД<sub>24</sub> = -5,03 мм рт. ст. (число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,02$ ). Отмечалось достоверное снижение САД<sub>д</sub> ( $\Delta$ САД<sub>д</sub> = -9,48 мм рт. ст., число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,02$ ) и САД<sub>н</sub> ( $\Delta$ САД<sub>н</sub> = -10,39 мм рт. ст., число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,02$ ), а также ДАД<sub>д</sub> ( $\Delta$ ДАД<sub>д</sub> = -4,94 мм рт. ст., число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,02$ ) и ДАД<sub>н</sub> ( $\Delta$ ДАД<sub>н</sub> = -5,50 мм рт. ст., число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,05$ ) (см. таблицу).

Через 8 нед терапии физиотензом в половине случаев достигнуто целевое АД (50%), хороший гипотензивный ответ (снижение ДАД на 5 мм и/или

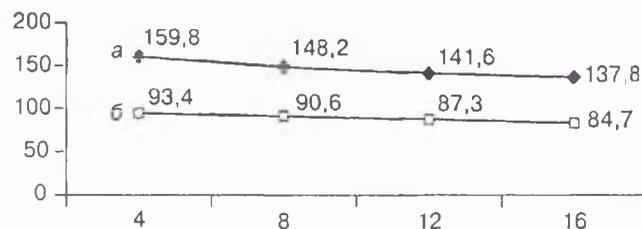


Рис. 1. Динамика клинического АД (в мм рт. ст.) при приеме физиотенза.

а — САД; б — ДАД. Здесь и на рис. 2 по осям абсцисс — недели лечения.

## Динамика показателей суточного профиля АД на фоне терапии физиотензом

Показатель	До лечения (n = 30)	После лечения (n = 28)
САД <sub>24</sub> , мм рт. ст.	137,20 ± 12,71	126,50 ± 11,91 <sup>*4</sup>
ДАД <sub>24</sub> , мм рт. ст.	82,53 ± 7,33	77,50 ± 5,21 <sup>**</sup>
ИВ САД, %	43,97 ± 18,39	21,83 ± 15,41 <sup>***</sup>
ИВ ДАД, %	26,58 ± 16,87	15,15 ± 13,75 <sup>**</sup>
СНС САД, %	8,20 ± 6,83	10,47 ± 3,89 <sup>*</sup>
СНС ДАД, %	10,78 ± 8,55	12,94 ± 4,27
ВАР САД <sub>24</sub> , мм рт. ст.	15,41 ± 3,22	13,37 ± 2,25 <sup>**</sup>
ВАР ДАД <sub>24</sub> , мм рт. ст.	11,26 ± 3,69	9,51 ± 1,51 <sup>*</sup>
САД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	138,83 ± 12,71	129,36 ± 12,41 <sup>**</sup>
ДАД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	84,33 ± 7,58	79,39 ± 6,20 <sup>**</sup>
ИВ САД <sub>н</sub> , %	38,36 ± 15,72	17,59 ± 9,26 <sup>4*</sup>
ИВ ДАД <sub>н</sub> , %	33,18 ± 20,90	15,32 ± 10,27 <sup>**</sup>
ВАР САД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	14,99 ± 2,89	12,58 ± 2,65 <sup>***</sup>
ВАР ДАД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	11,22 ± 2,65	8,49 ± 2,09 <sup>4*</sup>
САД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	128,50 ± 15,65	118,11 ± 11,66 <sup>**</sup>
ДАД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	74,97 ± 8,07	69,46 ± 5,96 <sup>*</sup>
ИВ САД <sub>н</sub> , %	53,17 ± 19,88	27,27 ± 12,31 <sup>4*</sup>
ИВ ДАД <sub>н</sub> , %	35,72 ± 19,85	19,90 ± 14,17 <sup>4*</sup>
ВАР САД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	13,24 ± 4,91	10,90 ± 2,42 <sup>*</sup>
ВАР ДАД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	11,00 ± 3,03	8,19 ± 2,49 <sup>4*</sup>

Примечание. Звездочки — достоверность различий с исходными данными: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,02$ ; \*\*\* —  $p < 0,01$ ; <sup>4\*</sup> —  $p < 0,001$ .

САД на 10 мм рт. ст.) отмечен в 64,8% случаев. К концу исследования частота достижения целевого АД составила 64,28%, а хорошего гипотензивного ответа — 96,42% (рис. 2).

Произошло статистически значимое снижение ЧСС с  $86,20 \pm 10,76$  до  $81,29 \pm 6,70$  в минуту (число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,05$ ).

На фоне терапии физиотензом произошла достоверная нормализация ИВ САД и ДАД в дневные и ночные часы. В частности, ИВ САД и ДАД за сутки к концу терапии уменьшился на 50,3% ( $p < 0,001$ ) и 43% ( $p < 0,02$ ) соответственно.

О выраженности антигипертензивного эффекта препарата свидетельствует факт нормализации ВАР САД и ДАД. Исходно нарушенная ВАР САД и ДАД за сутки выявлена у 50 и 40% пациентов соответственно. В ходе наблюдения в среднем по группе отмечено достоверное уменьшение ВАР САД и ДАД за сутки с их нормализацией у 73,3% ( $p < 0,02$ ) и 91,6% ( $p < 0,05$ ) пациентов соответственно, имевших исходно повышенную ВАР. У больных с исходно нормальным значением ВАР она существенно не изменилась.

Недостаточная СНС АД и ночная гипертензия у больных АГ являются неблагоприятными прогностическими факторами независимо от уровня АД в ночные часы и ассоциируются с увеличением индекса массы левого желудочка, ранним поражением экстракраниальной части сонных артерий по сравнению с пациентами с устойчивым СР или нормальным снижением АД ночью [8]. Средняя по группе СНС САД составила  $7,61 \pm 5,21$  мм рт. ст. На фоне 16-недельной терапии отмечено увеличение СНС САД с  $8,20 \pm 6,83$  до  $10,47 \pm 3,89$  мм рт. ст. (число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,03$ ) и СНС ДАД с  $10,78 \pm 8,55$  до  $12,94 \pm 4,27$  мм рт. ст.

(число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,06$ ). Индивидуальный анализ СР АД показал, что у большинства пациентов (66,6%) исходно определялся нарушенный СР АД, так, 75% классифицировались как "non-dippers", 20% — как "night-peakers", 5% — как "over-dippers". На фоне терапии в группе больных с исходно нормальным СР отмечено сохранение достаточного уровня АД в ночное время, у пациентов с исходно низким суточным индексом ("non-dippers") снижение АД в ночные часы стало более выраженным — число "dippers" увеличилось с 33,3 до 64,2%. Снижение АД, сочетающееся с нормализацией СР АД, обеспечивает больным АГ дополнительную органопroteкцию.

На фоне приема физиотенза в течение всего времени исследования пациенты сохраняли стабильный контроль гликемии. Случаев гипогликемии не зафиксировано. ИМТ, ОТ и отношение ОТ/ОБ на фоне терапии достоверно не изменились: с  $32,27 \pm 4,40$  до  $31,13 \pm 5,7$  (ЛИМТ =  $-0,70$ ;  $p > 0,05$ ), со  $100,97 \pm 7,82$  до  $98,39 \pm 8,44$  ( $\Delta$ ОТ =  $-2,57$ ;  $p > 0,05$ ) и с  $0,91 \pm 0,06$  до  $0,88 \pm 0,16$  ( $\Delta$ ОТ/ОБ =  $-0,04$ ;  $p > 0,05$ ) соответственно.

Через 16 нед терапии моксонидином достоверно уменьшился уровень гликемии натощак с  $7,51 \pm 1,52$  до  $6,82 \pm 0,69$  ммоль/л (число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,05$ ), а также постпрандиальный уровень гликемии с  $9,6 \pm 1,68$  до  $9,2 \pm 1,38$  ммоль/л (число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p > 0,05$ ). Уровень Hb A<sub>1c</sub> достоверно уменьшился на 9,8% — с  $7,41 \pm 1,25\%$  исходно до  $6,68 \pm 0,77\%$  к концу терапии ( $\Delta$ Hb A<sub>1c</sub> =  $-0,73$ , число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,02$ ).

Базальная гиперинсулинемия исходно диагностирована у 40% больных, на фоне 16-недельной терапии моксонидином нормализация уровня ИРИ натощак отмечена у 66,6%. Снижение уровня ИРИ натощак составило 29,4% — с  $22,39 \pm 9,69$  до  $15,81 \pm 7,42$  мкед/мл (число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,01$ ). Постпрандиальную гиперинсулинемию исходно имели 93,3% пациентов. К концу терапии уровень ИРИ через 2 ч после завтрака нормализовался у 39,3% пациентов. Снижение постпрандиальной инсулинемии в ходе терапии составило 24,8% — с  $47,67 \pm 16,76$  до  $35,82 \pm 18,30$

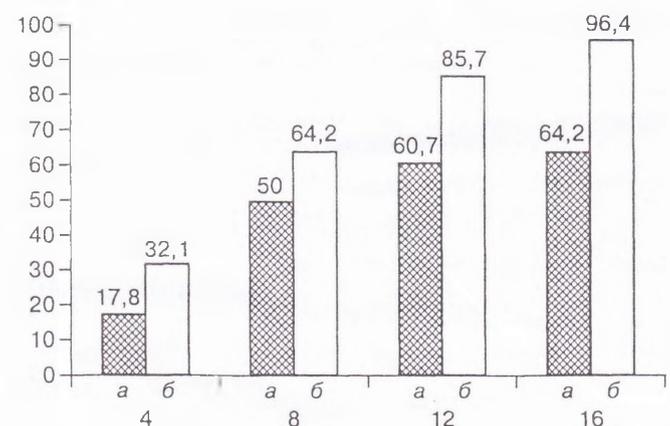


Рис. 2. Динамика достижения целевого АД и хорошего гипотензивного ответа на терапию физиотензом (в %).

а — достижение целевого АД; б — хороший ответ на терапию.

мкд/мл к концу терапии (число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,01$ ).

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в гладкомышечных клетках, пролиферацию фибробластов, активацию свертывающей системы крови, снижение активности фибринолиза. Снижение выраженности гиперинсулинемии способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

С целью оценки степени резистентности к инсулину изучали показатель НОМА-R. Отмечено достоверное снижение показателя НОМА-R на 39,4% — с  $7,36 \pm 2,90$  до  $4,46 \pm 2,44$  (число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,001$ ). Эти данные свидетельствуют о снижении инсулинорезистентности на уровне периферических тканей и печени на фоне 16-недельной терапии моксонидином.

Результатом сочетанного положительного влияния препарата является увеличение числа пациентов, соответствующих критериям компенсации углеводного обмена, с 26,66 до 35,71%, субкомпенсации — с 20 до 32,14%, сокращение количества декомпенсированных пациентов с 53,33 до 32,14%.

Исходно нарушения липидного обмена имели 6,66% включенных в исследование пациентов. Преобладали смешанные типы дислипидемии. Так, увеличение уровня ЛПНП и ОХС (дислипидемия типа IIa по Фридрксону) отмечено у 40% больных, сочетанное увеличение уровня ЛПНП, ЛПОНП, ОХС, ТГ (дислипидемия типа IIb) — у 26,66%, специфический вариант атерогенной диабетической дислипидемии (гипертриглицеридемия, увеличение уровня ЛПНП, снижение содержания ЛПВП) — у 16,66%.

На фоне 16-недельной гипотензивной терапии моксонидином отмечено значимое улучшение липидного обмена. Уменьшилось содержание ТГ с  $2,09 \pm 0,87$  до  $1,49 \pm 0,93$  ммоль/л ( $\Delta = -0,59$ , число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,05$ ) и ЛПОНП с  $0,95 \pm 0,39$  до  $0,66 \pm 0,46$  ( $\Delta = -0,29$ ; число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,05$ ), что может быть связано с увеличением чувствительности тканей к инсулину и со снижением гиперинсулинемии, которые в значительной степени определяют метаболизм этих липидов в организме (рис. 3).

Мы наблюдали достоверное снижение уровня ОХС с  $5,91 \pm 1,12$  до  $4,28 \pm 1,89$  ммоль/л ( $\Delta = -1,63$ , число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,01$ ) и его основной транспортной единицы — ЛПНП с  $3,95 \pm 1,06$  до  $2,06 \pm 1,77$  ммоль/л ( $\Delta = -1,89$ , число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,01$ ). Вероятно, это связано с улучшением катаболизма ЛПНП за счет повышения их комплементарности с апоВ, Е-рецепторами клетки, ожидаемого при уменьшении гликозилирования [14].

Достоверно увеличился уровень ЛПВП с  $1,01 \pm 0,28$  до  $1,47 \pm 0,43$  ммоль/л ( $\Delta = 0,46$ , число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,001$ ). Это явилось следствием, во-первых, увеличения количества необходимых для синтеза ЛПВП субстратов (апопротеинов и фосфолипидов), высвободившихся из ЛПОНП и ЛПНП в процессе их липолиза, во-вто-

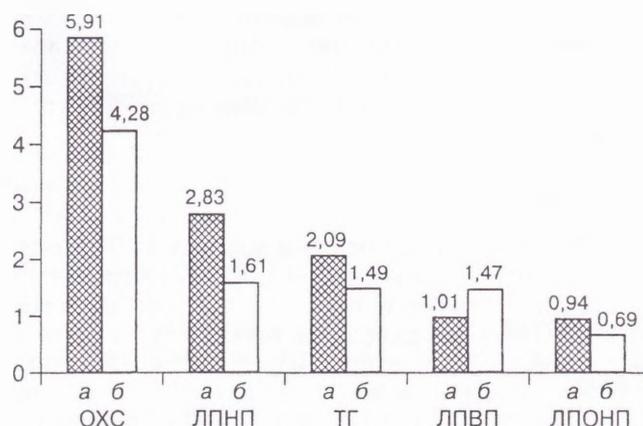


Рис. 3. Влияние препарата на липидный обмен.

По оси ординат — содержание липидов (в ммоль/л). а — до лечения; б — через 16 нед. лечения.

рых, снижения катаболизма ЛПВП, что ожидаемо при улучшении углеводного обмена за счет снижения уровня гликозилирования [5].

Снижение уровней ОХС, ЛПНП, а также повышение содержания ЛПВП нашло отражение в уменьшении отношений, используемых для оценки риска атерогенности. Так, риск атерогенности по Климову уменьшился на 33,2%, риск ИБС ОХС/ЛПВП — на 50,8%, риск ИБС ЛПНП/ЛПВП — на 62,9%.

Достоверно уменьшился уровень апоВ-белка, являющегося компонентом всех классов атерогенных липопротеидов; его средний уровень через 16 нед. терапии составил  $1,01 \pm 0,21$  г/л ( $\Delta = -0,28$ , число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,001$ ). Кроме того, увеличилось содержание апоА-белка с  $1,54 \pm 0,28$  до  $1,78 \pm 0,40$  г/л ( $\Delta = 0,24$ , число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,05$ ) — основного белкового компонента ЛПВП.

Известно, что существует взаимосвязь между уровнем аполипопротеидов и риском коронарного атеросклероза: обратная для апоА и прямая для апоВ. Отношение апоА1/апоВ считается наиболее чувствительным показателем атерогенности липопротеидов. На фоне терапии мы наблюдали увеличение отношения апоА1/апоВ с  $1,27 \pm 0,46$  до  $1,84 \pm 0,67$  ( $\Delta = 0,56$ , число степеней свободы  $df = 27$ ;  $p < 0,01$ ), что следует интерпретировать как снижение коронарного риска.

В целом отмечена хорошая переносимость препарата. Наблюдали 1 случай аллергической реакции в виде гиперемии кожи лица и шеи, сопровождавшейся зудом, что потребовало отмены препарата. Одна пациентка отказалась от участия в исследовании в связи с возникновением сильных головных болей на фоне приема препарата.

Данные исследования свидетельствуют о том, что терапия моксонидином способна существенно улучшить метаболические показатели. При сочетании АГ с метаболическими нарушениями антигипертензивный эффект моксонидина подкрепляется повышением чувствительности периферических тканей и печени к действию инсулина, что находит отражение в улучшении углеводного и липидного обмена и как следствие в снижении риска развития

сердечно-сосудистых осложнений. Все это делает агонисты  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов препаратом выбора при лечении мягкой и умеренной АГ, ассоциированной с метаболическими нарушениями.

## Выводы

1. Терапия физиотензом в течение 16 нед оказывает многоплановое корригирующее влияние на показатели суточного профиля АД: обеспечивает оптимальное снижение АД в течение суток на долгосрочной основе; нормализует индекс нагрузки давлением в дневное и ночное время; снижает исходно повышенную ВАР САД и ДАД в течение суток; нормализует нарушенный двухфазный профиль АД.

2. Эффективность антигипертензивного лечения физиотензом по клиническим показателям АД и данным суточного профиля АД составляет 96,4%, достижение целевого АД к концу терапии — 64,2%.

3. На фоне терапии препаратом сохранялся стабильный контроль гликемии, отмечено положительное влияние препарата на показатели, характеризующие углеводный обмен (снижение уровня гликемии натощак и постпрандиально, снижение уровня Hb A<sub>1c</sub>).

4. На фоне терапии отмечено снижение выраженности гиперинсулинемии натощак и постпрандиально с нормализацией этих показателей у 66,6 и 39,3% соответственно.

5. Физиотенз способствует уменьшению инсулинорезистентности на уровне периферических

тканей и печени (снижение показателя НОМА-R составило 39,4%).

6. На фоне терапии препаратом отмечено положительное влияние на липидный спектр крови, что способствует снижению атерогенного потенциала.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зимин Ю. В., Родоманченко Т. В., Бойко Т. А. и др. // Клин. вестн. — 1997. — № 4. — С. 20–23.
2. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Под ред. В. С. Моисеева. — М., 1999.
3. Рогоза А. Н., Никольский В. П., Ощепкова Е. В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы) / Под ред. Г. Г. Арабидзе, О. Ю. Атькова. — М., 1997.
4. Томпсон Г. Р. Руководство по гиперлипидемии. — 1991. — С. 85.
5. Baynes J. W. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40. — P. 405–412.
6. Friedwald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. // Clin. Chem. — 1972. — Vol. 18. — P. 499–509.
7. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension // J. Hypertens. — 1999. — Vol. 17, N 2. — P. 151–183.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 253–259.
9. Laakso M. et al. // Cardiovasc. Risk Factors. — 1993. — Vol. 3. — P. 44–49.
10. Lebovitz H. // Acta Med. Scand. — 1992. — Vol. 723. — Suppl. — P. 45–51.
11. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
12. Parati G., Pomidossi G., Albini F. et al. // J. Hypertens. — 1987. — Vol. 5. — P. 93–98.
13. Reaven G. M., Laws A. Insulin Resistance. The Metabolic Syndrome X. — Clifton, 1999.
14. Wirtum J. L., Mahoney E. M., Branks M. J. et al. // Diabetes. — 1982. — Vol. 31. — P. 283–291.

Поступила 05.05.04

## ◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© Н. Ю. СВИРИДЕНКО, 2005

УДК 616.441-003.822-036.21-036.1

Н. Ю. Свириденко

### ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АВТОНОМИЯ ПРИ ЭНДЕМИЧЕСКОМ ЗОБЕ

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

Йоддефицитными заболеваниями (ЙДЗ), по определению ВОЗ, обозначаются все патологические состояния, развивающиеся в популяции в результате йодного дефицита, которые могут быть предотвращены при нормализации потребления йода. Наиболее распространенным проявлением йодной недостаточности является эндемический зоб. Развитие зоба длится годами, приводя с течением времени к образованию узлов и функциональным нарушениям щитовидной железы (ЩЖ).

По современным представлениям, в условиях йодного дефицита ЩЖ находится под влиянием хронической гиперстимуляции, основной причиной которой является снижение интратиреоидного пула йода. Под действием ТТГ и внутриклеточных ростовых факторов тиреоидные клетки начинают

расти и размножаться, что приводит к формированию на первом этапе диффузного зоба. В зобно-измененной ЩЖ тиреоциты, обладающие наивысшей пролиферативной активностью, будут в большей степени, чем остальные клетки, отвечать на стимуляцию и более активно размножаться, образуя группы клеток, отличные от окружающей ткани, или узлы. С течением времени в результате соматических мутаций часть узлов приобретает способность функционировать автономно, т. е. независимо от ТТГ. В связи с этим опасность узлового зоба заключается в высоком риске развития функциональной автономии ЩЖ по мере прогрессирования заболевания. Известно, что в районах с недостаточным потреблением йода частота автономных образований в ЩЖ значительно выше, чем в тех,

где проводится йодная профилактика. Если продукция тиреоидных гормонов автономными образованиями превышает физиологическую потребность, у больного разовьется тиреотоксикоз. Такое событие может произойти в результате естественного течения заболевания или после поступления в организм дополнительных количеств йода с йодными добавками или в составе йодсодержащих фармакологических средств. Процесс развития функциональной автономии длится годами. Даже при ускоренной пролиферации тиреоидных клеток медленное их деление приводит к клиническим проявлениям функциональной автономии, в основном у лиц старшей возрастной группы (после 45 лет).

Развитие функциональной автономии преимущественно у лиц пожилого возраста определяет клинические особенности данного заболевания. Обычные симптомы тиреотоксикоза, такие как зоб, пучеглазие, тахикардия, похудание, потливость, тремор рук и тела, повышенная возбудимость, могут быть выражены незначительно или отсутствовать. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые и психические расстройства: апатия, депрессия, отсутствие аппетита, слабость, сердцебиения, нарушения сердечного ритма, симптомы недостаточности кровообращения.

Диагностика и лечение функциональной автономии в большей мере касаются врачей-эндокринологов, однако с последствиями функциональных нарушений ЩЖ приходится сталкиваться врачам других специальностей, прежде всего терапевтам и кардиологам, и нередко проходят не месяцы, а годы, прежде чем пациент попадает к эндокринологу. Приводим 2 достаточно типичных случая несвоевременной диагностики функциональной автономии из нашей клинической практики.

**Больная** 65 лет, жительница Москвы, в течение 2 лет наблюдалась у кардиолога с диагнозом: нарушение ритма сердца; пароксизмальная форма мерцательной аритмии; ИБС; атеросклеротический кардиосклероз. Направлена кардиологом на консультацию в плановом порядке. При опросе предъявляла жалобы на приступы сердечной аритмии, по поводу которых принимала атенолол, аллапинин.

При осмотре: рост 162 см, масса тела 63 кг (в массе не теряет). Состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной влажности, чистые. Тремора нет. ЩЖ не пальпируется. Костно-суставной аппарат и мышечная система без видимых изменений. Сердечные тоны приглушены, АД 140/90 мм рт. ст., пульс 72 в минуту, ритмичный. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Отеки нижних конечностей не определяются. Общий и биохимический анализ крови — без особенностей.

Гормональное исследование: ТТГ — менее 0,1 мЕ/л (норма 0,25—3,5 мЕ/л),  $fT_4$  — 16,4 пмоль/л (норма 9,0—20,0 пмоль/л),  $fT_3$  — 6,5 пмоль/л (норма 4,26—8,1 пмоль/л).

УЗИ ЩЖ: правая доля размером 2,1 × 1,9 × 5,6 см, левая — 2,2 × 2,3 × 5,8 см, объем ЩЖ 24,7 мл, структура однородная, средней эхогенности. В правой доле в средней трети визуализируется узел не-

однородной структуры размером 1,2 × 0,7 см и 2 узла в левой доле по задней поверхности размерами 1,4 × 0,9 и 0,5 × 0,6 см. При ЦДК — васкуляризация умеренная. Сцинтиграфия ЩЖ: картина "горячих" узлов.

Цитология: пропунктированы коллоидные, активно пролиферирующие зобы с признаками функциональной активности. Больной был поставлен диагноз: многоузловой зоб, субклинический тиреотоксикоз, тиреотоксическая кардиомиопатия: нарушение ритма сердца, мерцательная аритмия, пароксизмальная форма. Сопутствующий диагноз: ИБС, атеросклеротический кардиосклероз.

Пациентке была проведена предельно субтотальная резекция ЩЖ. Рекомендована заместительная терапия L-тироксином в дозе 100 мкг под контролем уровня ТТГ.

Отдаленные результаты: через 6 мес ритм сердца восстановился.

Представленный случай демонстрирует сложности в диагностике функциональной автономии ЩЖ. Ввиду отсутствия характерных для тиреотоксикоза симптомов, таких как зоб, похудание, слабость, тремор, потливость, нарушение ритма сердца было расценено кардиологом как следствие сердечной патологии. Плановая консультация эндокринолога позволила поставить правильный диагноз. Восстановление синусового ритма после достижения стойкого эутиреоза свидетельствует о тиреотоксическом генезе мерцательной аритмии.

**Больной** 56 лет, житель Московской области, в течение 5 лет наблюдался у кардиолога с диагнозом: нарушение ритма сердца; пароксизмальная форма мерцательной аритмии; ИБС; атеросклеротический кардиосклероз. Принимал кордарон нерегулярно, в последние 6 мес по 400 мг/сут. В течение последних 3 мес — постоянная форма мерцательной аритмии. Направлен на консультацию в ЭНЦ РАМН.

При поступлении предъявлял жалобы на слабость и дискомфорт в области сердца, одышку при ходьбе. При осмотре: рост 176 см, масса тела 83 кг (в массе не теряет). Состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной влажности, чистые. Тремора нет. Сердечные тоны приглушены, АД 120/80 мм рт. ст., пульс 96 в минуту, аритмичный, дефицита пульса нет. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Отеки стоп и голеней. ЩЖ пальпаторно I степени (по классификации ВОЗ), мягкоэластической консистенции, в правой доле пальпируется образование диаметром до 2 см.

Общий и биохимический анализ крови — без особенностей. Гормональное исследование: ТТГ — менее 0,1 мЕ/л (норма 0,25—3,5 мЕ/л),  $fT_4$  — более 100 пмоль/л (норма 9,0—20,0 пмоль/л),  $fT_3$  — 37 пмоль/л (норма 4,26—8,1 пмоль/л).

УЗИ ЩЖ: ЩЖ низко расположена, контуры ровные, четкие. Размеры правой доли: 2,7 × 2,5 × 5,7 см, левой — 2,4 × 2,1 × 5,9 см, перешеек 0,5 см. Объем ЩЖ 32,8 мл (норма до 25 мл). Структура неоднородная, эхогенность средняя. В правой доле визуализируется узел неоднородной структуры размером 1,8 × 1,2 см, в левой доле — узел размером 1,6 × 1,4 см. При ЦДК — усиления васкуляризации нет.

Сцинтиграфия ЩЖ с  $^{99m}\text{Tc}$ : распределение РФП в обеих долях неравномерное. В нижнем сегменте правой доли накопление РФП повышено — функционирующий узел.

Цитология: коллоидный, пролиферирующий зоб с кистозными изменениями и признаками функциональной активности. Больному был поставлен диагноз: многоузловой токсический зоб, тиреотоксикоз средней степени тяжести, ассоциированный с приемом кордарона. Сопутствующий диагноз: ИБС, атеросклеротический кардиосклероз. Нарушение ритма сердца, мерцательная аритмия, постоянная форма. НК2А.

В связи с диагностированным узловым токсическим зобом начата терапия тиреостатиками: мерказолил 40 мг/день. Кордарон был отменен. Ввиду того что через 1 мес компенсации тиреотоксикоза не наступило при использовании полной дозы препарата, что указывало на деструктивную форму тиреотоксикоза, к лечению был добавлен преднизолон в дозе 20 мг. Тиреотоксикоз был компенсирован через 3 мес приема тиреостатиков и глюкокортикоидов.

Данный пример демонстрирует развитие функциональной автономии на фоне эндемического зоба. Прием фармакологических доз йода в составе кордарона привел к развитию или обострению тиреотоксикоза и к ухудшению течения мерцательной аритмии — переходу в постоянную форму. Патогенез тиреотоксикоза у больного носит смешанный характер: из ткани ЩЖ (деструкция), на что указывают критически высокий уровень тиреоидных гормонов в крови и данные УЗИ, и автономного узла, что подтверждается радиоизотопным исследованием. Высказанные предположения в даль-

нейшем были подтверждены результатами гистологического исследования.

В йоддефицитных районах, где отсутствует йодная профилактика или она стала проводиться в не столь отдаленные сроки, чтобы предупредить развитие тиреотоксикоза и его сердечных осложнений, до назначения лекарственных препаратов, содержащих йод, необходимо провести обследование для исключения функциональной автономии ЩЖ.

В районах легкого или умеренного йодного дефицита лица с автономными образованиями в ЩЖ остаются эутиреоидными или у них развивается гипертиреоз. Об автономной секреции свидетельствуют сниженная концентрация ТТГ, наличие "горячих" узлов при сцинтиграфии, т. е. узлов, активно поглощающих радиоизотоп. В условиях йодного дефицита автономная секреция может не проявляться, но после введения йода, например с рентгеноконтрастными препаратами или лекарственными средствами (кордарон), или увеличения потребления йода на фоне йодной профилактики (пищевые добавки, биодобавки) йод накапливается в узлах, стимулируя синтез и секрецию тиреоидных гормонов и вызывая развитие тиреотоксикоза.

Таким образом, в эндемических районах зоб проходит несколько этапов в своем развитии: от диффузного и узлового/многоузлового до функциональной автономии ЩЖ и тиреотоксикоза. Поскольку развитие функциональной автономии длится годами, теряется причинно-следственная связь между дефицитом йода и его последствиями, в то время как длительная йодная профилактика снижает частоту тиреотоксикоза.

Поступила 30.08.04

## ◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.357.03:616-001.17].036.8.076.9

Ю. Клебановас<sup>1</sup>, Л. Лашас<sup>1</sup>, Д. Лашене<sup>1</sup>, Д. Пангоните<sup>2</sup>

### ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА РЕКОМБИНАНТНОГО ГОРМОНА РОСТА ЧЕЛОВЕКА БИОСОМЫ НА ПРОЦЕСС ЗАЖИВЛЕНИЯ ГЛУБОКОГО ОЖОГА КОЖИ КРЫС

Институт эндокринологии (дир. — проф. Л. Лашас)<sup>1</sup>, Институт кардиологии (дир. — проф. П. Грибаускас)<sup>2</sup> Каунасского медицинского университета, Литва

*Цель работы — подобрать параметры экспериментальной модели ожога и определить влияние препарата рекомбинантного гормона роста человека биосомы (ЗАО "Biotechna", Литва) на процесс заживления ожоговой раны. Крысы линии Wistar методом случайного отбора были разделены на 2 группы: ОРК — получавшие инъекции плацебо и ОРГ — ежедневно получавшие инъекции биосомы в дозе 2,0 мг/кг. Для воспроизведения ожоговой раны применяли модель контактного ожога. Глубину раны контролировали путем морфологической оценки препарата тканей ожоговой раны, проводимой в 0-й день нанесения ожога. Процесс заживления раны связывали с изменением площади грануляционного дефекта кожи, выраженного в см<sup>2</sup>.*

*Статистически достоверную разницу величин площади ран животных в 2 группах наблюдали на 10-й день заживления. На 22-й день эксперимента площадь раны крыс в группе ОРГ уменьшилась в среднем до 0,26 ± 0,19 см<sup>2</sup>, покрылась струпом и оценена как зажившая. В группе ОРК площадь ран достигала похожей величины лишь на 28-й день заживления. Различия продолжительности заживления ран между группами ОРК и ОРГ составило 9 сут. Нагретая до 240°C и прижатая с силой 1,56 н в течение 14 с медная пластина вызывает глубокий ожог кожи крыс IIIВ степени. Инъекции биосомы сокращают заживление глубокого ожога кожи крыс на 27% по сравнению с контрольной группой.*

**Ключевые слова:** биосома, кожа, ожог, крысы

*The purpose of the study was to select the parameters of an experimental model of burn and to determine the effects of the recombinant human growth hormone drug biosome ("BIOTECHNA" CJSC, Lithuania) burn wound healing. Wistar rats were randomly divided into 2 groups: 1) those receiving placebo injections and 2) those given daily injections of Biosome in a dose of 2.0 mg/kg. A model of contact burn was used to reproduce a burn wound. The depth of the wound was determined, by morphologically assessing a burn wound tissue specimen on day 0 of burn application. The process of wound healing was associated with the change in the skin granulation defect area expressed as cm<sup>2</sup>. A statistically significant difference in the area of wounds in 2 animal groups was observed on healing day 10. On experimental day 22, the rat wound area in Group 2 decreased to an average of 0.26±0.19 cm<sup>2</sup>, it was covered by crusts and regarded as healed. In Group 1, the wound area achieved the similar one only on healing day 28. The difference in the duration of wound healing between the two groups was 9 days. The copper plate heated up to 1240°C and pressed by a force of 1.56 n for 14 sec causes a deep rat skin burn of grade III B. The injections of Biosome reduced the healing of a deep skin burn in Group 2 rats by 27% as compared with Group 1 ones.*

Key words: biosome, skin, burn, rats

Многогранное влияние гормона роста (ГР) на организм привлекает к себе внимание специалистов разных областей медицины. На протяжении последних десятилетий диапазон клинического применения ГР распространился за пределы области интересов лишь эндокринологов. Мощные анаболические свойства гормона роста нашли применение при коррекции послеоперационных гиперкатаболических состояний и сердечной недостаточности. Эксперименты показали эффективность ГР при лечении плохо заживающих ран различной этиологии, переломов костей, тяжелых ожогов [3, 7, 17, 19, 24, 25]. Производство рекомбинантного ГР (рГР) человека и распространение препарата на рынке лекарств послужило мощным толчком для исследования возможности его применения в различных областях медицины. Первые попытки применения рекомбинантного аналога ГР человека произведены в 1982 г. при лечении гипофизарного нанизма [12]. В 1990 г. D. Herndon и соавт. опубликовали результаты исследований по применению рГР человека при лечении тяжелых ожогов у детей [10, 11]. С этой целью использовали 2 несколько различающихся препарата рГР человека — нутропин и протропин ("Genentech Inc.", США). Протропин — рекомбинантный полипептидный гормон из 192 аминокислот с добавочной метиониновой кислотой и мол. массой 22 000 Д. Нутропин — рекомбинантный ГР с аутентичной последовательностью 191 аминокислоты. Оба препарата показали одинаково хороший результат: более быстрое восстановление структуры кожи, эпителизацию донорских ран, сокращение времени пребывания в стационаре на 25—30%.

Предприятие Литвы ЗАО "Biotechna" производит аналог ГР — биосому. Это полипептид из 190 аминокислот мол. массой 21 500 Д, аналогичный по своей аминокислотной последовательности гипофизарному ГР человека, за исключением недостающей на N-конце фенилаланиновой кислоты. Препарат зарегистрирован в фармакопейном регистре Литвы в 2000 г. под № 387. Цель нашей работы — определение влияния биосомы на скорость заживления полнослойного ожога кожи крыс IIIВ степени путем планиметрии ожоговой раны.

## Материалы и методы

Согласно протоколу эксперимента, утвержденному независимой комиссией Каунасского медицинского университета по этике и Республиканской государственной пищевой и ветеринарной службой, экспериментальных животных (самок

крыс линии Wistar, альбиносов) помещали в виварий и обеспечивали сухим гранулированным комбикормом, обогащенным витаминами и минералами, при неограниченном доступе к воде. Семь дней до начала эксперимента служили для акклиматизации животных в виварии, оценки у них фазы роста волосяного покрова и дальнейшего отбора грызунов с анагенной фазой роста. Все процедуры проводили под общим обезболиванием, для которого использовали внутримышечное введение кетамина (Calypsol, "Gedeon Richter A. O.", Венгрия) 100 мг/кг и диазепекса (Grindex) 10 мг/кг для премедикации. Используя метод случайных чисел, животных разделили на 2 группы под условными названиями "ожоговая рана контрольная" — ОРК ( $n = 27$ ) и "ожоговая рана гормональная" — ОРГ ( $n = 27$ ). Грызунам после удаления волосяного покрова в паравертебральной области спины на уровне пояса нижних конечностей наносили контактный ожог коммерческим паяльником мощностью 100 Вт при напряжении тока сети 220 В и частоте 50 Гц. Ожог вызывали прижатием паяльника его собственной массой 160 г (1,56 н). Дополнительного давления рукой на паяльник не производили. При температуре помещения около 20°C наконечник паяльника площадью 2,2 × 2,2 см<sup>2</sup> нагревался до 240°C. Экспозицию прижатия паяльника разделили на 2 периода — 10 и 4 с, между которыми проводили охлаждение ожоговой раны кусочками льда во избежание общего перегрева животного. Затем рану смазывали 1% кремом сульфадиазина серебра "Dermazin" производства KRKA. Неприлипающую повязку "Kolmi" (Финляндия) фиксировали к коже отдельными атравматическими швами. День нанесения ран животным считали 0-м. Ожоговые раны перевязывали на 4-й и 8-й день после нанесения ожога. Во время перевязки рану фотографировали, помещая в поле зрения метку стандартной величины 2 × 2 см<sup>2</sup>. Во время 2-й перевязки производили некрэктомию, механически удаляя нежизнеспособные ткани. Затем перевязки проводили каждый 2-й день. Во время перевязок проводили туалет ран, промывая их 0,05% раствором хлоргексидина. Процесс заживления ран оценивали по уменьшению их площади. Для этого фотографическое изображение ран преобразовывали в числовое с дальнейшей обработкой его компьютерной программой "Image Tool" (The University of Texas Health Science Center in San Antonio). Начальную глубину ожогового поражения определяли путем морфологического исследования препарата раны в 0-й день, производя эксцизию ожога с фиксацией препарата

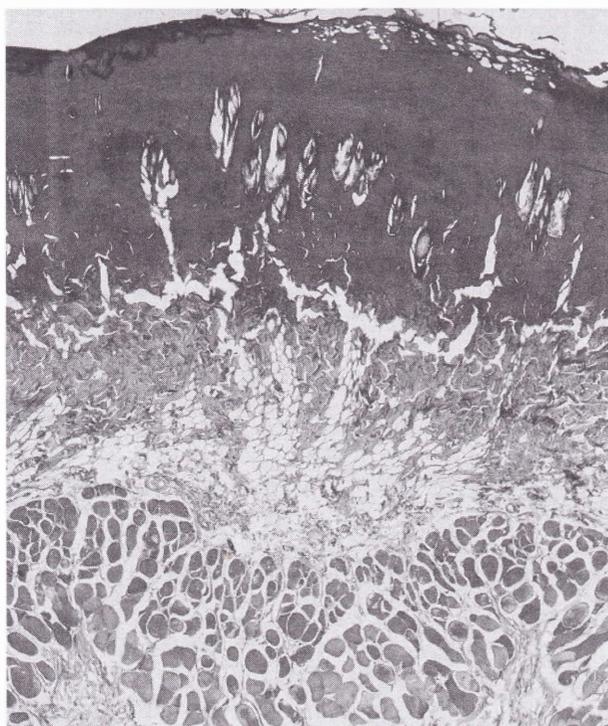


Рис. 1. Рана в 1-е сутки после ожога. Все слои раны некротизированы (окраска по Маллори. Ув. 80).

нейтральным формалином. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином и трихромом, затем исследовали с помощью оптического микроскопа. После биопсии крыс усыпляли. Животным из группы ОРГ ежедневно проводили инъекции биосомы под кожу в дозе 2,0 мг/кг в течение всего периода эксперимента.

Данные, полученные в ходе эксперимента, приводятся как среднеарифметические значения серии измерений ( $\pm$  стандартная ошибка). При статистической обработке использовали дисперсионный и корреляционный анализ. Значение вероятностной ошибки  $p = 0,05$  считали достаточным.

### Результаты и их обсуждение

При оценке заживления раны по изменению ее площади как проявления интегральной характеристики процесса заживления возникла необходимость воспроизведения модели ожоговой раны животных с четко ограниченными краями, равной по площади и глубине ожога. Распространенный метод экспериментального ожога путем ошпаривания кипятком [23] для этих целей неприемлем. Большинство моделей ожога путем ошпаривания кожи не создает четкой демаркационной зоны и поэтому не соответствует нашей задаче [2, 15]. Мы выбрали экспериментальную модель контактного ожога, при котором легче достигнуть ран одинаковой площади и глубины. В литературе описаны разные температурные режимы, используемые для получения глубокого ожога. Тепловую энергию  $q$ , переда-

ваемую кондукцией от металлической поверхности к коже, рассчитывают по формуле

$$q = \frac{K}{L} (T_1 - T_2),$$

где  $K$  — коэффициент теплопроводности;  $L$  — расстояние проникновения тепла;  $T_1$  — температура металлической поверхности;  $T_2$  — температура тканей [5]. Глубина ожога зависит в основном от переданной тканям энергии и прямо пропорциональна времени передачи [9]. Описано явление, когда сформировавшийся струп препятствует дальнейшему проникновению тепла в глубину тканей [2]. Поэтому мы изменили экспозицию, применяемую другими авторами при получении глубокого ожога ( $170^\circ\text{C}$ , 20 с). Для уменьшения кондукции тепла за пределы пластинки увеличили температуру до  $240^\circ\text{C}$ , но при этом сократили время до 14 с. Гистологические исследования препаратов показали эффективность нашей методики получения воспроизводимого полнослойного ожога с четко выраженными границами поражения кожи.

При планировании эксперимента не ставили цель достичь полного заживления ран, так как маленькая рана, покрывшись струпом, визуально не меняется и не подлежит планиметрической оценке. Во время опыта рана 1 животного из группы ОРК нагноилась, и крыса была исключена из эксперимента. В группе ОРГ из-за повышенной чувствительности к анестетикам погибла 1 крыса.

При прикосновении нагретой металлической пластины мы наблюдали втягивание кожи крыс под пластину. Это втягивание можно объяснить сокращением коллагеновых волокон кожи, дегидратацией ткани, сокращением мышцы *ranniculus carnosus* кожи крысы. Похожее явление описывают и другие авторы [18]. Обожженная кожа приобретала коричневато-перламутровый оттенок, теряла подвижность и эластичность. Глубину ожога определяли с помощью морфологической оценки тканей (рис. 1). На всех препаратах глубина некроза охватывает мышечный слой кожи крыс *ranniculus carnosus*.

На 8-й день эксперимента удаляли нежизнеспособные ткани механическим способом. После удаления некроза наблюдали увеличение площади раны до величины, превышающей начальную (рис. 2).

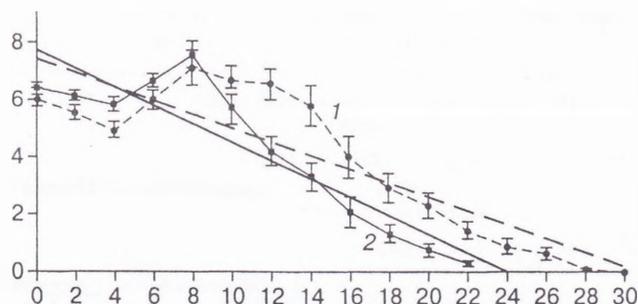


Рис. 2. Изменение площади (среднеарифметическое  $\pm$  стандартная ошибка) и их тренды) раны у крыс.

По оси ординат — площадь раны (в см<sup>2</sup>); по осям абсцисс здесь и на рис. 3 — период наблюдения (в сутках). Здесь и на рис. 3: 1 — группа ОРК, 2 — группа ОРГ.

Как начальный размер раны, так и ее размер после некрэктомии у крыс обеих групп статистически достоверно не различался. Статистически достоверное различие в размере раны возникает уже на 2-е сутки после некрэктомии (10-е сутки эксперимента). Раны у крыс группы ОРГ уменьшились до начальной величины на 10-й день заживления, в то время как раны крыс группы ОРК — только на 15-й. На 22-й день эксперимента раны у крыс группы ОРГ уменьшились в среднем до  $0,29 \pm 0,04 \text{ см}^2$ , покрылись струпом и были оценены как зажившие, в то же время средняя площадь раны у крыс из группы ОРК в этот день составила  $1,41 \pm 0,16 \text{ см}^2$ . Регрессионный анализ показал возможность полного заживления ран в группе ОРГ на 24-е сутки, а в группе ОРК — приблизительно — на 33-и. Сравнение линейных регрессий выявило разницу продолжительности заживления ран 27% (9 дней). На рис. 3 показано изменение площади раны по отношению к начальной ее величине.

ГР непосредственно и через своего посредника — инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I) оказывает влияние на заживление начиная с самых ранних стадий до процесса эпителизации [16]. Влияние ГР на заживление ран разной этиологии как в клинике, так и в условиях эксперимента описывают разные авторы [8, 10, 13, 14, 21, 22]. Они отмечают воздействие ГР на формирование грануляционной ткани, депозицию коллагена, синтез базальной мембраны эпидермиса кожи, миграцию и пролиферацию эпидермоцитов. R. Hintz и соавт., P. Jørgensen и соавт. доказали стимулирующее воздействие ГР на формирование грануляционной ткани и биомеханические свойства зажившей резанной раны кожи крыс в эксперименте [12, 13]. D. Herndon и соавт. убедительно показали ускорение эпителизации донорских ран ожоговых больных под воздействием ГР [10, 11]. Основываясь на результатах этих работ, мы выдвинули гипотезу о том, что ГР, ускоряя процессы заживления на разных этапах, должен сократить период восстановления ткани от момента нанесения поражения до эпителизации раневой поверхности. Воздействие ГР не ограничивается непосредственной активацией фибробластов и увеличением продукции коллагена матрицы раны, ускорением синтеза базальной мембраны и миграцией эпидермоцитов. На течение раневого процесса благоприятно воздействует влияние ГР на катаболизм организма в целом. Поэтому мы выбрали метод планиметрии изменения площади раны как показатель интеграции всех процессов на разных этапах заживления. Метод планиметрии раны, довольно распространенный среди исследователей, изучающих влияние препаратов на скорость заживления ран [5], при изучении воздействия ГР до сих пор не применяли.

Задачи, стоящие перед исследователями, определяют выбор методов и способов получения ожидаемых результатов. От особенностей выбранной модели эксперимента во многом зависит и достоверность полученных результатов. Поэтому при выборе вида экспериментальных животных для исследования мы руководствовались критериями наиболее полного соответствия биологических процессов восстановления тканей у эксперимен-

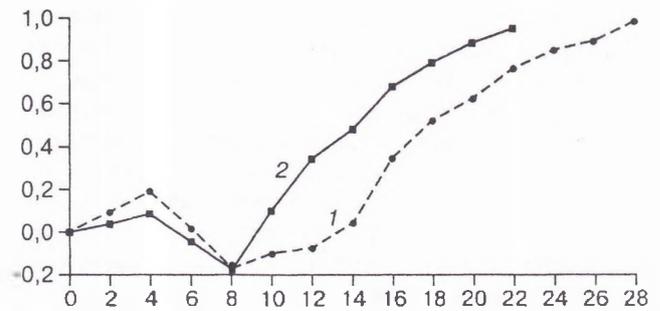


Рис. 3. Относительная скорость заживления раны.

По оси ординат —  $(A_0 - A_t)/A_0$ , где  $A_0$  — начальная площадь раны (в  $\text{см}^2$ );  $A_t$  — площадь раны (в  $\text{см}^2$ ) на сутки  $t$ .

тального животного и заживления ран человека; влияния видовой специфичности ГР и зависящей от этого биологической активности биосомы у выбранного типа животных.

Несмотря на то что механизм заживления полнослойных дефектов кожи у разных млекопитающих имеет одинаковую последовательность гуморальных, клеточных, внеклеточных механизмов и этапов восстановления тканей (воспаление, формирование грануляций, эпителизация и ремоделирование рубцовой ткани), аутентичного соответствия процессу восстановления тканей человека нет ни у одного вида млекопитающих. Даже у стоящих рядом с человеком на лестнице эволюции приматов при заживлении раневого дефекта кожи отсутствует феномен гиперпродукции коллагена в области рубца. Знание специфичности процессов заживления тканей у выбранного вида животных позволяет избежать ошибок при обобщении результатов эксперимента. Несомненно, при выборе экспериментальных животных далеко не последнюю роль играют финансовые возможности экспериментаторов, уход и условия содержания, соответствующие международным стандартам обращения с лабораторными животными. Отчасти поэтому при изучении процессов восстановления соединительных тканей человека наибольшее распространение получили грызуны как объект моделирования раневого процесса. Хотя у грызунов (крыс, морских свинок, кроликов) имеется анатомическое отличие в строении кожи — мышечный слой *ranniculus carposus*, являющийся главным источником клеток, производящих коллаген, это не помешало им стать наиболее часто используемым объектом для моделирования раневого процесса человека. Еще одно отличие, оказывающее влияние на процесс заживления ран крысы и человека при неполноценной диете или других состояниях, вызывающих гиповитаминоз С, — это обязательная коррекция гиповитаминоза у человека и отсутствие необходимости обеспечения экзогенной аскорбиновой кислотой крыс, так как у них она синтезируется в кишечном тракте. Аскорбиновая кислота, как известно, является важным кофактором при синтезе коллагена. Исходя из этого, морские свинки более соответствуют требованиям эксперимента, но они, к сожалению, менее устойчивы к инфекции. Приматов, несмотря на близость к человеку, экспериментаторы тоже редко выбирают из-за вышеуказанных

причин [4]. J. Moserova, E. Houpkova [18] в своей монографии указывают, что морфологически коже человека наиболее соответствует кожа свиньи. Однако выбор экспериментальной модели нередко ограничен финансовыми возможностями исследователя. Несмотря на перечисленные различия, заживление ран животных служит основной моделью при воспроизведении раневого процесса человека. Как утверждают I. Cohen, B. Mast, видовое различие раневого процесса у млекопитающих почти не влияет на результаты исследований [4].

Видовая специфичность ГР, по данным литературы, имеет немаловажное значение для биологической активности препарата. К концу 1960 г. антигенность ГР по отношению к другим видам животных стала очевидной [1]. Крысы долгое время реагируют на ежедневные инъекции ГР всех млекопитающих, за исключением приматов, действие которых продолжается лишь около 10 дней. Филогенетически низшие виды животных реагируют на ГР вышших видов, но обратного действия не наблюдается. Для моделирования процесса заживления ожоговой раны выбор в качестве экспериментальных животных крыс мы считаем обоснованным и правомерным. Не экстраполируя абсолютные значения полученных результатов на сроки заживления ожога у человека, мы оптимистично оцениваем возможность применения биосомы в клинике при лечении тяжелообожженных детей.

## Выводы

1. Выбранная нами модель ожога — нагретая до 240°C медная контактная пластина размером 2,2 × 2,2 см и прижатая с силой 1,56 н в течение 14 (10 ± 4) с — вызывает глубокий ожог кожи крыс.

2. Инъекции рекомбинантного ГР человека биосомы в дозе 2,0 мг/кг в сутки сокращают время заживления глубокого ожога кожи крыс на 27%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lashas L., Lashene D. // Соматотропин человека. — Вильнюс, 1987. — С. 24—27.
2. Brans T. A., Dutrieux R. P. et al. // Burns. — 1994. — Vol. 20. — P. 48—51.
3. Ciccoira M., Kalra P. R., Anker S. D. // J. Card. Fail. — 2003. — Vol. 9. — P. 219—226.
4. Cohen I. K., Mast B. A. // J. Trauma. — 1990. — Vol. 30. — P. 149—155.
5. Crowe M. J., McNeill R. B., Schlemm D. J. et al. // J. Burn Care Rehabil. — 1999. — Vol. 20. — P. 155—162.
6. Davies J. W. L. // Physiological response to burning injury. — London, 1982.
7. Dreifuss P. // Am. J. Cardiol. — 2003. — Vol. 92. — P. 245—246.
8. Gilpin D. A., Barrow R. E., Rutan R. L. et al. // Ann. Surg. — 1994. — Vol. 220. — P. 19—24.
9. Henriques F. C., Moritz A. R. // Am. J. Pathol. — 1947. — Vol. 23. — P. 531.
10. Herndon D. N., Barrow R. E., Kunkel K. R. et al. // Ann. Surg. — 1990. — Vol. 212. — P. 424—431.
11. Herndon D. N., Piere E. P., Stokes K. N. et al. // Horm. Res. — 1996. — P. 29—31.
12. Hintz R. L., Rosenfeld R. G., Wilson D. M. et al. // Lancet. — 1982. — Vol. 82. — P. 1276—1279.
13. Jergensen P. H., Andreassen T. T. // Endocrinology. — 1987. — Vol. 121. — P. 1634—1641.
14. Jergensen P. H., Andreassen T. T. // Acta Chir. Belg. — 1988. — Vol. 154. — P. 623—626.
15. Kaufman T., Lusthaus S. N., Sacher U. et al. // Burns. — 1990. — Vol. 16. — P. 13—16.
16. Lal S. O., Wolf S. E., Herndon D. N. // Growth Horm. IGF Res. — 2000. — Vol. 10. — Suppl. B. — P. 39—43.
17. Lasiene D., Lasas L. Human Growth Hormone, Its Deficit and Treatment (Monograph in Lithuanian). — Kaunas, 2003.
18. Moserova J., Houpkova E. The Healing and Treatment of Skin Defects. — Basel, 1989.
19. Nagaya N., Kangawa K. et al. // Regulat. Pept. — 2003. — Vol. 15. — P. 71—77.
20. Raine T. J., Heggors J. P., Robson M. C. et al. // J. Trauma. — 1981. — Vol. 21. — P. 394—397.
21. Rasmussen L. H. // Dan. Med. Bull. — 1995. — Vol. 42. — P. 358—370.
22. Waage H. // Lancet. — 1987. — Vol. 2. — P. 1485.
23. Walker H. L., Mason A. D. Jr. // J. Trauma. — 1968. — Vol. 8. — P. 1049—1051.
24. Wilmore D. W. // Wld J. Surg. — 1999. — Vol. 23. — P. 545—552.
25. Wolf S. E., Barrow R. E., Herndon D. N. // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 10. — P. 447—463.

Поступила 12.02.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.357:577.175.444].015.44

А. А. Абдувалиев, М. С. Гильдиева, Т. С. Саатов

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТИРОКСИНА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Институт биохимии АН Республики Узбекистан, Ташкент

Целью настоящего исследования было изучение влияния *in vitro* и *in vivo* тироксина ( $T_4$ ) в концентрациях  $10^{-4}$ ,  $10^{-6}$  и  $10^{-8}$  М на пролиферирующую способность и апоптоз опухолевых клеток различного патогенеза. При проведении исследований использовали одноклеточную взвесь клеток, полученную из операционного материала от 2 больных, оперированных по поводу узловых образований щитовидной железы (1) и опухоли молочной железы при гинекомастии (1), а также определяли противоопухолевую и антипролиферирующую активность  $T_4$  *in vivo* на штамме меланомы В-16, перевитом на мышцах линии С57В1.

В опытах *in vitro* наибольшее цитотоксическое действие на клетки доброкачественной опухоли щитовидной железы  $T_4$  оказывал в дозе  $10^{-8}$  М ( $70 \pm 4,58\%$ ;  $p < 0,05$ ). В этой же дозе  $T_4$  индуцировал наибольшую апоптозную гибель клеток ( $9,0 \pm 0,90\%$ ;  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $1,0 \pm 0,30\%$ ). Воздействие  $T_4$  *in vitro* в дозах  $10^{-4}$ ,  $10^{-6}$  и  $10^{-8}$  М на клетки молочной железы с гинекомастией привело к уменьшению количества онкогенного белка HER2/neu в среднем на  $27,25 \pm 1,14\%$  ( $p < 0,001$ ). В опытах *in vivo* на модели опухолевого штамма меланомы В-16  $T_4$  в концентрациях  $10^{-4}$ ,  $10^{-6}$  и  $10^{-8}$  М показал высокую противоопухолевую активность ( $59,00 \pm 5,54\%$ ;  $p < 0,001$ ) торможения роста опухоли по массе и  $74,12 \pm 0,26\%$ ;  $p < 0,001$  по объему). Наибольшую антипролиферативную активность  $T_4$  показал в дозе  $10^{-8}$  М (МИ  $1,3 \pm 0,16\%$ ;  $p < 0,001$ ; АИ  $10,65 \pm 1,39\%$ ;  $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой (МИ  $4,96 \pm 0,43\%$ ; АИ  $4,43 \pm 0,40\%$ ).

Ключевые слова: тироксин, узловые образования щитовидной железы, опухоль молочной железы, меланома В-16, пролиферация, апоптоз

The study was undertaken to examine the *in vitro* and *in vivo* effects of thyroxine ( $T_4$ ) at the concentrations of  $10^{-4}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-8}$  M on the proliferative capacity and apoptosis of tumor cells of various pathogenesis. During the investigations, the authors used the unicellular suspension prepared from the surgical material obtained from 2 patients operated on for thyroid nodules ( $n = 1$ ) and breast tumors in gynecomastia ( $n = 1$ ) and evaluated the *in vivo* antitumor and antiproliferative activities of  $T_4$ , by using the melanoma B-16 inoculated in C57B1 mice. In the *in vitro* experiments,  $T_4$  given in a dose of  $10^{-8}$  M produced the highest cytotoxic activity against benign thyroid tumor cells ( $70 \pm 4.58\%$ ;  $p < 0.05$ ). When used in this dose,  $T_4$  induced the greatest apoptotic death of the cells ( $9.0 \pm 0.90\%$ ;  $p < 0.05$ ) as compared with the controls ( $1.0 \pm 0.30\%$ ). The *in vitro* effect of  $T_4$  in doses of  $10^{-4}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-8}$  M on breast tumor cells in the presence of gynecomastia led to a decrease in levels of the oncogenic protein HER2/neu by an average of  $27.25 \pm 1.14\%$  ( $p < 0.001$ ). In the *in vivo* experiments on a model of the tumor strain of melanoma B-16,  $T_4$  at the concentrations of  $10^{-4}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-8}$  M showed a high antitumor activity ( $59.00 \pm 5.54\%$ ;  $p < 0.001$  of tumor growth suppression by mass and  $74.12 \pm 0.26\%$ ;  $p < 0.001$  by volume). When given in a dose of  $10^{-8}$  M,  $T_4$  displayed the highest antiproliferative activity (MI,  $1.3 \pm 0.16\%$ ,  $p < 0.001$ ; AI,  $10.65 \pm 1.39\%$ ,  $p < 0.001$ ) as compared with the control group (MI,  $4.96 \pm 0.43\%$ ; AI,  $4.43 \pm 0.40\%$ ).

Key words: thyroxine, thyroid nodule, breast tumor, melanoma B-16, proliferation, apoptosis

Тироксин ( $T_4$ ) применяют в онкологической фармакотерапии уже несколько десятков лет. Создаваемая высокая концентрация  $T_4$  в организме позволяет снизить экспрессию этого гормона щитовидной железы при злокачественных и доброкачественных новообразованиях. Однако в последние годы проводятся исследования, результаты которых позволяют утверждать, что влияние  $T_4$  или препаратов на его основе на различные метаболические процессы, протекающие в органах и тканях организма, может приводить к индуцированию апоптоза и снижению пролиферативной активности клеток различной этиологии. Это касается как нетрансформированных клеток, таких как клетки молочной железы [10],  $\beta$ -клетки поджелудочной железы [4], так и злокачественно пролиферирующих клеток, в частности рака молочной железы [2] и кожных лимфом [7].

Цель настоящего исследования — изучение влияния  $T_4$  на пролиферирующую способность и апоптоз опухолевых клеток различного патогенеза в опытах *in vitro* и *in vivo*.

## Материалы и методы

При проведении исследований использовали операционный материал от 2 больных, оперированных по поводу узловых образований щитовидной железы (1) и опухоли молочной железы при гинекомастии (1).

Полученные образцы опухолей обрабатывали 0,25% раствором трипсина. Воздействие  $T_4$  производства "Берлин-Хеми" (Германия) проводили на одноклеточную взвесь клеток опухоли щитовидной железы *in vitro*, содержащую  $16 \cdot 10^6$  клеток в среде 199 на каждую дозу препарата, время инкубации 24 ч при  $37^\circ\text{C}$  в присутствии 5%  $\text{CO}_2$ . Контролем служил опыт без воздействия  $T_4$ . Для количественного учета цитопатического действия  $T_4$  клетки окрашивали 0,1% трипановым синим и при увеличении в 80 раз подсчитывали количество окрашенных (погибших) клеток. Значение цитотоксического действия (ЦТД) определяли по формуле

$$\text{ЦТД}(\%) = (A/B) \cdot 100,$$

где  $A$  — количество погибших клеток;  $B$  — общее количество исследованных клеток.

В экспериментах *in vivo* использовали мышей линии C57B1 массой 20–22 г, содержащихся в пластмассовых клетках (по 6 в каждой) при стандартизованных условиях относительной влажности

(50–60%), температуры ( $22^\circ\text{C}$ ) и светового режима (по 12 ч темноты и света). Мыши получали стандартный коммерческий корм и питьевую воду *ad libitum*.

Мышам подкожно перевивали штамм меланомы B-16. Через 48 ч после имплантации мышей распределяли на группы по 6 животных и вводили им либо разные концентрации  $T_4$   $10^{-4}$ ,  $10^{-6}$  и  $10^{-8}$  М/0,3 мл в физиологическом растворе, либо физиологический раствор внутривенно ежедневно в течение 10 сут.

Для определения противоопухолевой активности  $T_4$  на 21-й день после имплантации опухоли животных декапитировали под эфирным наркозом и выделяли образцы опухоли, которые фиксировали в 10% нейтральном формалине. Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Апоптотные клетки идентифицировали по морфологическим признакам [3] и вычисляли апоптотный индекс (АИ) по формуле

$$\text{АИ}(\%) = (a/b) \cdot 100,$$

где  $a$  — количество апоптотных клеток;  $b$  — общее количество исследованных клеток. Митотический индекс (МИ) определяли по формуле

$$\text{МИ}(\%) = (c/d) \cdot 100,$$

где  $c$  — митотически делящиеся клетки;  $d$  — 1000 интерфазных клеток.

Средний объем опухоли (в  $\text{см}^3$ ) находили по формуле

$$V_{\text{ср}} = (\pi/6) \cdot ABC,$$

где  $A$ ,  $B$ ,  $C$  — длина, ширина и высота опухоли. Процент торможения роста опухоли определяли в конце опыта по формуле

$$T\% = \{(B_k - B_0)/B_0\} \cdot 100,$$

где  $B_k$  — средняя масса опухоли у животных контрольной группы,  $B_0$  — средняя масса опухоли у животных опытной группы.

Определение рецепторов HER2/neu проводили с помощью коммерческого набора HercepTest фирмы "Dako" (Дания). Расчет H-баллов проводили по формуле

$H = (3 \cdot \% \text{ сильноокрашенных клеток}) + (2 \cdot \% \text{ умеренно окрашенных клеток}) + (1 \cdot \% \text{ слабоокрашенных клеток})$ .

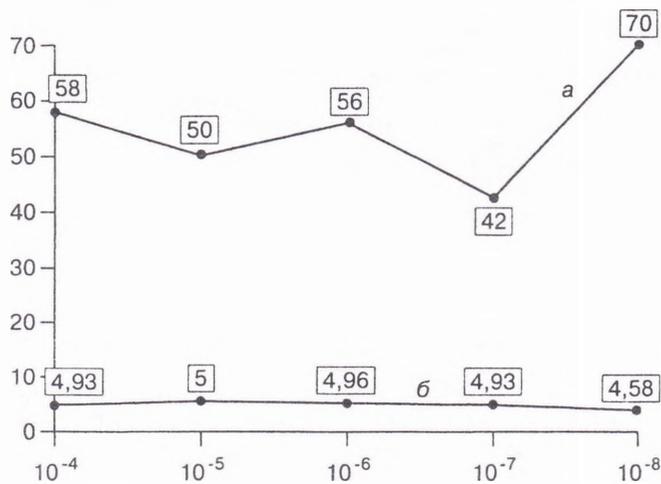


Рис. 1. Действие T<sub>4</sub> на клетки доброкачественной опухоли щитовидной железы в эксперименте in vitro. Здесь и на рис. 2 время инкубации 24 ч. Здесь и на рис. 3 для всех значений опытных групп  $p < 0,05$ .

a — действие T<sub>4</sub>; б — ошибка (m ±); по оси ординат — количество погибших клеток (в %); по осям абсцисс здесь и на рис. 2, 3 — доза воздействия T<sub>4</sub> (в моль).

### Результаты и их обсуждение

В опытах in vitro влияние T<sub>4</sub> на клетки доброкачественной опухоли щитовидной железы в течение 24-часовой инкубации было дозозависимым и давало цитотоксический эффект (рис. 1). Наибольшую цитотоксическую активность T<sub>4</sub> проявлял в дозе 10<sup>-8</sup> М. Индуцирование T<sub>4</sub> гибели клеток в остальных разведениях достоверно не различалось и варьировало в пределах 40—50%. Количество апоптотных клеток в опыте с применением T<sub>4</sub> в дозе 10<sup>-8</sup> М также было самым большим (9,0 ± 0,90%;  $p < 0,05$ ) по сравнению с остальными концентрациями (3,2 ± 0,55%,  $p < 0,05$ ; 2,5 ± 0,49%,  $p < 0,05$ ; 4,5 ± 0,65%,  $p < 0,05$ ; 5,0 ± 0,68%,  $p < 0,05$  для концентраций T<sub>4</sub> 10<sup>-7</sup>, 10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-4</sup> М соответственно) и контролем (1,0 ± 0,30%). Следует отметить, что тироксинподавляющая терапия при многоузловой патологии щитовидной железы дает нежелательные побочные эффекты, в основном это касается изменений в метаболизме костной ткани и сердечной мышцы [1, 6]. Снижение дозы терапевтического воздействия T<sub>4</sub> может уменьшить неблагоприятные проявления тироксинподавляющей терапии с сохранением способности ингибировать пролиферацию и индуцировать апоптоз трансформированных клеток.

Одним из регуляторных белков, отвечающих за пролиферацию клеток, в частности эпителиальных, является HER2/neu (C-erbB-2). HER2/neu — онкогенный белок массой 185 кД, принадлежащий к семейству рецепторов эпидермального фактора роста EGFR [5]. Активация HER2/neu вызывает внутриклеточные сигнальные изменения, которые являются критическими для роста, дифференцировки и выживания клеток. При патологических трансформациях ткани молочной железы экспрессия HER2/neu увеличивается, а при лекарственной терапии уменьшение предста-

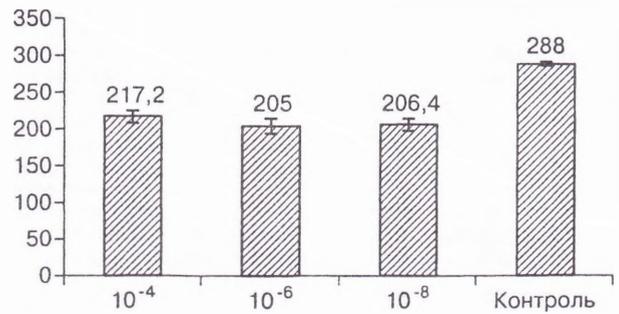


Рис. 2. Количественные изменения представительства HER2/neu на мембранах клеток молочной железы с гинекомастией при воздействии T<sub>4</sub> in vitro. Для всех значений опытных групп  $p < 0,001$ .

По оси ординат — Н-баллы.

вительства этого рецептора на мембране клеток свидетельствует о хорошем прогнозе лечения заболевания. В случае изучения биологических эффектов T<sub>4</sub> мониторинг изменения представительства HER2/neu на мембране клеток молочной железы может помочь раскрыть механизм ингибирования пролиферативной активности этой ткани. Мы исследовали количественные характеристики нахождения рецепторов HER2/neu на мембране опухолевых клеток молочной железы при воздействии T<sub>4</sub> in vitro в дозах 10<sup>-4</sup>, 10<sup>-6</sup> и 10<sup>-8</sup> М (рис. 2). Воздействие T<sub>4</sub> во всех концентрациях привело к уменьшению количества рецепторов HER2/neu на мембранах клеток молочной железы в среднем на 27,25 ± 1,14% ( $p < 0,001$ ). Столь значительные изменения могут быть связаны с ингибированием T<sub>4</sub> пролиферативной активности исследуемых клеток посредством сигнального управления от T<sub>4</sub>-опосредованных рецепторов. В свою очередь следует предположить, что подобные процессы затрагивают и генетический аппарат клетки, что приводит к изменению экспрессии определенных генов, в частности отвечающих за митотическую активность, например HER2/neu.

В опыте in vivo по определению противоопухолевой активности T<sub>4</sub> в экспериментальном канцерогенезе на модели перевиваемого штамма меланомы В-16 дозозависимый эффект T<sub>4</sub> по ингибированию роста опухоли не проявился (рис. 3). В сред-

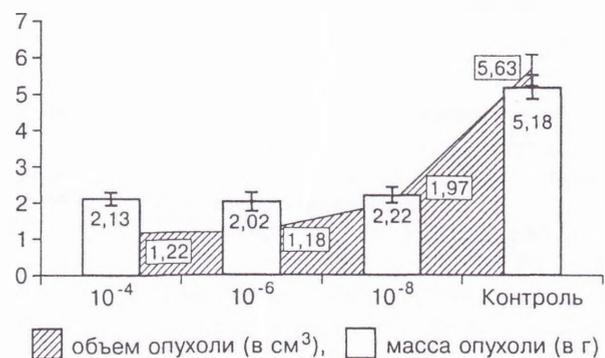


Рис. 3. Противоопухолевая активность T<sub>4</sub> in vivo в экспериментальном канцерогенезе на модели меланомы В-16. Данные приведены на 21-е сутки после имплантации опухоли.

Митотическая активность и апоптоз клеток экспериментальной меланомы В-16 при воздействии  $T_4$  ( $M \pm m$ )

Доза $T_4$ , моль на 1 введение клеток	Число иссле- дован- ных клеток	Количество митозов, %		Метафазы, %		Анафазы, %		К-митоз	АИ, %	МИ, %
		норма	патология	норма	патология	норма	патология			
—	6000	11,2 ± 0,57	88,80 ± 0,57	7,46 ± 0,47	88,05 ± 0,59	3,73 ± 0,34	0,74 ± 0,15	—	4,43 ± 0,40	4,96 ± 0,43
$10^{-4}$	6000	5,17 ± 0,40	94,83 ± 0,40	1,29 ± 0,20	85,16 ± 0,64	3,87 ± 0,35	—	9,67 ± 0,53	6,25 ± 0,47	4,6 ± 0,36
$10^{-6}$	6000	6,04 ± 0,37	93,96 ± 0,37	1,5 ± 0,19	72,86 ± 0,70	4,52 ± 0,32	6,04 ± 0,37	19,59 ± 0,62	5,9 ± 0,44	4,925 ± 0,27
$10^{-8}$	6000	7,7 ± 0,59	92,3 ± 0,59	—	76,92 ± 0,94	7,69 ± 0,59	—	15,38 ± 0,80	10,65 ± 1,39	1,3 ± 0,16
									$p < 0,001$	$p < 0,001$

нем препарат показал  $59,00 \pm 5,54\%$  ( $p < 0,001$ ) торможения роста опухоли по массе и  $74,12 \pm 0,26\%$  ( $p < 0,001$ ) по объему; данные между опытными группами статистически достоверно не различались. Однако при исследовании пролиферативной и апоптотической активности клеток меланомы В-16 отмечено, что наибольшее ингибирование митозов и индуцирование апоптоза происходит при применении  $T_4$  в дозе  $10^{-8}$  М (см. таблицу), при этом значения МИ и АИ у этой группы экспериментальных животных отличались от других опытных групп и контроля более чем в 3 раза, а индекс отношения апоптотической активности к митотической (АИ, МИ) составил 8,19, что свидетельствует о высокой скорости регрессии опухоли. Введение  $T_4$  в других концентрациях ( $10^{-4}$  и  $10^{-6}$  М) не вызывало статистически достоверных отличий МИ по сравнению с контролем, хотя количество апоптотических клеток у животных этих опытных групп достоверно выше контроля, и это, а также высокая противоопухолевая активность  $T_4$  в этих дозах позволяют утверждать, что получаемые значения АИ/МИ  $> 1$  (1,35 для дозы  $10^{-4}$  М и 1,19 для дозы  $10^{-6}$  М) достаточно объективны и свидетельствуют о протекании процесса регрессии опухоли.

$T_4$  ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток, имеющих на мембране рецепторы к  $T_4$  и способных изменять течение метаболических процессов под его воздействием. Спектр  $T_4$ -мишеней довольно широк и в сферу его влияния входят не только клетки гормонпродуцирующих органов, например молочной железы, но и другие типы клеток, в частности меланинсодержащие.  $T_4$ -эффекты приводят к перестройке в презентации регуляторных белков на поверхности мембраны клеток, изменению секреции гормонов и коррекции  $Ca^{2+}$ -гомеостаза, что в итоге и может активизировать процесс апоптотической гибели клеток [8, 9].

## Выводы

1. Наибольшую цитотоксическую активность *in vitro* в отношении клеток доброкачественной опухоли щитовидной железы  $T_4$  проявил в дозе  $10^{-8}$  М ( $70 \pm 4,58\%$ ;  $p < 0,05$ ). В этой же дозе  $T_4$  индуцировал наибольшую апоптотическую гибель клеток ( $9,0 \pm 0,90\%$ ;  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $1,0 \pm 0,30\%$ ).

2. Воздействие  $T_4$  *in vitro* в дозах  $10^{-4}$ ,  $10^{-6}$  и  $10^{-8}$  М на клетки молочной железы с гинекомастией привело к уменьшению количества онкогенного белка HER2/neu в среднем на  $27,25 \pm 1,4\%$  ( $p < 0,001$ ).

3. В экспериментальном канцерогенезе на модели опухолевого штамма меланомы В-16  $T_4$  в концентрациях  $10^{-4}$ ,  $10^{-6}$  и  $10^{-8}$  М проявил *in vivo* высокую противоопухолевую активность ( $59,00 \pm 5,54\%$ ,  $p < 0,001$  торможения роста опухоли по массе и  $74,12 \pm 0,26\%$ ,  $p < 0,001$  по объему). Наибольшую антипролиферативную активность  $T_4$  показал в дозе  $10^{-8}$  М (МИ  $1,3 \pm 0,16\%$ ,  $p < 0,001$ ; АИ  $10,65 \pm 1,39\%$ ,  $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой (МИ  $4,96 \pm 0,43\%$ ; АИ  $4,43 \pm 0,40\%$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринолог. — 1996. — № 1. — С. 30–33.
2. Funahashi H., Imai T., Tanaka Y. et al. // Jpn. J. Cancer Res. — 1999. — Vol. 90. — P. 922–927.
3. John F. R. Kerr, Glenda C. Gobe, Clay M. Winterford et al. // Meth. Cell Biol. — 1995. — Vol. 46. — P. 3–28.
4. Jorns A., Tiedge M., Lenzen S. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45. — P. 851–855.
5. Klapper L. N., Kirschbaum M. H., Sela M. et al. // Adv. Cancer Res. — 2000. — Vol. 77. — P. 25–79.
6. Kowalczyk P., Sielaniyczuk A., Nowak J. et al. // Pol. Arch. Med. Wewnet. — 2001. — Vol. 105. — P. 123–130.
7. Lowe M. N., Plosker G. L. // Am. J. Clin. Dermatol. — 2000. — Vol. 1. — P. 245–250.
8. Menon J., Wahrman M. Z. // In Vitro Cell Dev. Biol. Anim. — 2001. — Vol. 37. — P. 283–292.
9. Monici M. C., Rodolico C., Toscano A. // Muscle Nerve. — 2002. — Vol. 26. — P. 383–388.
10. Varas S. M., Muoz E. M., Hapon M. B. et al. // Reproduction. — 2002. — Vol. 124. — P. 691–702.

Поступила 30.09.03

## ◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.441-008.1-02:616-073.755.4

А. В. Егоров, Н. Ю. Свириденко, Н. М. Платонова

**ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ**

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

В последнее десятилетие с диагностической целью широко применяют йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты. Абсолютное количество йода, вводимого при этом, в 200 000 — 350 000 раз превышает суточную потребность в элементе. В течение жизни человек потребляет всего около 3—5 г йода, в то время как при проведении коронарной ангиографии доза вводимого парентерально йода составляет около 25—52 г. В связи с этим при проведении диагностических исследований с использованием рентгеноконтрастных препаратов следует принимать во внимание возможность развития йодиндуцированных состояний, особенно у лиц старшей возрастной группы, среди которых распространенность тиреоидной патологии особенно высока. Наличие автономных образований в щитовидной железе (ЩЖ), часто нераспространенных, может привести к развитию йодиндуцированного тиреотоксикоза (ЙИТ) после введения фармакологических доз йода, что в свою очередь может вызвать ухудшение течения ИБС и развитие аритмических осложнений.

В литературе продолжает обсуждаться вопрос о необходимости введения скрининга на выявление функциональных нарушений ЩЖ и проведения УЗИ ЩЖ до введения йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов. Спорным остается вопрос о необходимости превентивного лечения тиреостатическими препаратами лиц, составляющих группу риска по развитию ЙИТ.

**Рентгеноконтрастные средства (РКС), применяемые при ангиокардиографии**

Наибольшее количество РКС вводят в организм при проведении коронаровентрикулографии, а также баллонной ангиопластики и стентирования. Частота проведения этих диагностических и лечебных процедур увеличивается год от года.

РКС начали использовать практически сразу после открытия В. К. Рентгеном X-лучей. За всю историю развития РКС в качестве контрастных атомов были изучены многие химические элементы, в частности висмут, барий, тантал, стронций, йод, бром, фтор и др. Из них оптимальными оказались соединения йода и бария. Йод является универсальным компонентом РКС благодаря сочетанию следующих свойств: высокой плотности, относительно низкой токсичности, прочного ковалентного связывания с ароматическими кольцами, что позволяет получать стабильные соединения (в растворах РКС присутствует не более 0,1% свободного йода или йодидов) [2].

Впервые в 1929 г. R. dos Santos и соавт. использовали РКС для контрастирования артериальной системы. Прижизненная ангиография стала диагностической процедурой.

Отечественная химико-фармацевтическая промышленность выпускает 2 современных трийодированных РКС — триомбраст и йодамид. Применяют их для ангиокардиографии, аортографии, артериографии, селективной ангиографии.

Новым этапом в ангиографии является введение в практику неионогенных, т. е. не диссоциирующих в водных растворах РКС. Эти РКС (метризамид, йопамидол, йогексол), помимо миеловентрикулографии, применяют для периферической ангиографии и селективной коронарографии. Согласно сообщением, представленным на 15-м Международном конгрессе радиологов в 1981 г. в Брюсселе, который был посвящен неионным контрастным средствам, и результатам многих последующих исследований, неионогенные препараты по сравнению с ионными имеют ряд преимуществ: меньшую (в 3—5 раз) токсичность, менее выраженное влияние на деформационные свойства эритроцитов и АД в легких, чем обусловлено снижение риска развития отека легких, менее выраженный (в 15 раз) ва-

зодилатационный эффект, более низкий осмотический диурез, менее выраженное снижение сократительной силы миокарда при коронарной ангиографии. В настоящее время признано, что неионные РКС типа йопамидола, йопромида и йогексола дают радиологам наилучшие гарантии в отношении как безопасности, так и эффективности диагностики при проведении ангиографии и урографии. Несмотря на более высокую стоимость неионных РКС, применение их экономически выгодно, так как они менее токсичны и вызывают в 50 раз меньше летальных исходов [1].

**Фармакокинетика йодсодержащих РКС для внутрисосудистого введения**

Особенностью фармакокинетики ангиографических средств является высокая скорость их экскреции из организма почками при условии нормального функционирования мочевыделительной системы. Это в первую очередь объясняется низким связыванием этих веществ с транспортными белками крови. Одними из первых распределение трийодированных РКС после однократного внутривенного введения изучили Е. McChesney и J. Норре (1957). Они наблюдали за изменением содержания препарата в тканях и органах кошек и его выделением с мочой через 0,5, 1, 3 и 5 ч. В порядке убывания величины этого показателя ткани можно расположить следующим образом: кровь (11%), скелетная мускулатура (9%), печень (7%), почки (2,5%). Приведенный характер распределения соответствует 30-й минуте наблюдения. В мочу за указанное время поступает около 40% вещества.

С целью выяснения возможной роли непосредственного взаимодействия молекул рентгеноконтрастных препаратов с ЩЖ была изучена кинетика поглощения меченных радиоактивным йодом РКС этой тканью [2]. Результаты исследования показали интенсивное включение радиоактивного йода в ЩЖ после введения меченного триомбраста. И хотя общее количество связанного препарата было незначительным (ко 2-му часу исследования доля поглощенного радиоактивного йода составляла 0,5% от введенной дозы) из-за малого размера самой железы (около 0,01% от массы тела), удельная радиоактивность (или концентрация в ткани) была высокой. Со временем она не уменьшалась, как в других тканях, а возрастала. Интересно отметить, что в первые 5 мин удельная радиоактивность ЩЖ соответствовала концентрации РКС в крови и только через 0,5 ч начиналась фаза интенсивного поглощения радиоактивного йода. Это приводило к возрастанию концентрации последнего в ЩЖ, которая ко 2-му часу исследования превышала его концентрацию в плазме почти в 50 раз.

**Метаболизм йодсодержащих РКС**

Результаты исследования метаболизма йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов в организме животных и человека позволяют выделить 3 пути их биотрансформации: конъюгацию, расщепление боковых цепей, дейодирование.

Среди путей метаболизма РКС особый интерес представляет их дейодирование. Именно дейодирование может быть одной из причин длительной блокады йодпоглотительной функции ЩЖ. Печень и периферические ткани млекопитающих содержат дейодиназы, которые могут дейодировать РКС [2] подобно тироксину [3, 10, 16, 23].

Вывод о возможности дейодирования РКС подтвержден в работе М. Kelly и соавт. (1981), в которой с помощью потенциометрического титрования и йодселективных электродов показа-

но выделение йодидов с мочой у кроликов и человека после внутривенного введения им 3 ионных (метризоат, диатризоат и йодоталамат) и 3 неионных (метризамид, йопамидол и С29) препаратов. Экскреция йодидов с мочой увеличивалась при повышении дозы этих контрастных веществ. Если учесть, что внеклеточный пул йодидов у человека составляет около 1 мг, то отщепление лишь 1% йода, входящего в состав РКС, может привести к возрастанию этого уровня в 100—200 раз. Такая йодная нагрузка влияет на обмен йода в организме, изменяя метаболизм тиреоидных гормонов, и является причиной подавления функции ЩЖ. Не исключено также, что отщепивший от РКС йод может связываться с белковыми структурами в печени или почках, меняя их функции. Однако до настоящего времени механизм дейодирования и отщепления его интенсивности от функционального состояния печени и почек, т. е. органов, ответственных за выделение РКС из организма, слабо изучены. До сих пор не выяснено, какие биологические катализаторы ответственны за отщепление йода от молекул РКС и от каких факторов зависит путь их биотрансформации.

#### Механизм воздействия йодсодержащих РКС на функцию ЩЖ

Одним из побочных эффектов РКС является изменение функции ЩЖ. Хотя прошла уже почти четверть века с момента обнаружения у РКС данного эффекта, достаточно полно ответа на вопрос, почему так быстро и на такой продолжительный период блокируется функция ЩЖ, до настоящего времени не получено. Эффект РКС отличается от действия неорганического йода. РКС частично подавляет поглощение йода ЩЖ, в то время как натрия йодид в течение первых 5 сут полностью блокирует поступление радиоактивного йода в ЩЖ. Другим важным отличием РКС от натрия йодида является то, что тиреостатический эффект РКС отмечается и через 30—50 дней после введения препаратов, в то время как даже самые высокие дозы натрия йодида (850 мг/кг) угнетают функцию ЩЖ в течение 10—14 дней [2]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что действие РКС на ЩЖ значительно сложнее, чем действие натрия йодида, и его механизм не может быть объяснен только процессом дейодирования. Кроме влияния на йодпоглощающую функцию ЩЖ, РКС могут влиять на секрецию тиреоидных гормонов, их транспорт системой крови и взаимодействие с клетками-мишенями. У лиц с нормальной функцией ЩЖ РКС снижают концентрацию в сыворотке трийодтиронина ( $T_3$ ), увеличивают уровень реверсивного  $T_3$ . Эти изменения сопровождаются подавлением активности 5'-дейодиназы и снижением превращения тироксина ( $T_4$ ) в  $T_3$ . Отдаленные эффекты РКС зарегистрировали H. Brenel и соавт. У больных без патологии ЩЖ через 6 нед после введения РКС наблюдалось увеличение концентрации  $T_3$  в сыворотке, снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и уменьшение его секреции, стимулированной тиролиберинем. Эти реакции сохранялись в течение 6 мес. Важно подчеркнуть, что, согласно наблюдениям авторов, влияние РКС на уровень тиреоидных гормонов было выражено сильнее у тех больных, которые проживали в условиях йодного дефицита. Кроме того, блокирующий эффект зависел от исходного состояния ЩЖ и уровня потребления йода.

В ЩЖ существует особый регуляторный механизм, обеспечивающий нормальное функционирование органа в присутствии избытка йода. Когда человек с нормальной функцией ЩЖ получает большое количество йода, то происходит транзитное снижение синтеза тиреоидных гормонов в течение примерно 48 ч. Избыток йода подавляет присоединение молекулярного йода к тиреоглобулину и образование  $T_3$  и  $T_4$  из моно- и диодтирозина. Этот процесс называется подавляющим эффектом Вольфа—Чайкова. Впоследствии синтез тиреоидных гормонов вновь становится нормальным, несмотря на продолжение действия фармакологических доз йода, т. е. восстанавливается эутиреоз. Феномен "ускользания" от эффекта Вольфа—Чайкова является адаптационным процессом и связан со снижением интратиреоидного содержания йода. Наиболее вероятный механизм развития этого явления — снижение активности натрий-йодного симпортера, приводящее к уменьшению поступления элемента в ЩЖ. Таким образом, несмотря на высокое содержание йода в плазме, интратиреоидное содержание его снижается. Когда уровень йода в железе оказывается ниже значений, поддерживающих эффект Вольфа—Чайкова, происходят восстановление процесса органификации и нормализация функции ЩЖ. Феномен "ускользания" от эффекта Вольфа—Чайкова является внутриклеточным механизмом регуляции обмена йода и не зависит от ТТГ. Кроме того, в ответ на введение больших количеств йода уменьшается освобождение тиреоидных гормонов из

ЩЖ с компенсаторным увеличением базального и стимулированного тиролиберинем уровня ТТГ (но в пределах нормальных значений). После прекращения приема элемента уровни тиреоидных гормонов и ТТГ возвращаются к исходным значениям [1].

По данным американских исследователей, пограничное количество йода, которое не оказывает влияния на функцию ЩЖ, составляет 500 мкг/сут [19]. В исследовании Peters и соавт. прием 1,5 мг йода в неделю в течение 6 нед с последующим приемом 2 мг йода еженедельно в течение 1,5 мес не влияет на тиреоидную функцию [15]. По данным других исследований, прием 500 мкг йода в день вызывает существенное увеличение базальной и стимулированной тиролиберинем концентрации ТТГ [4, 9]. По данным R. Wahl и соавт., введение 1500 мкг йода в день в течение 15 дней здоровым людям приводит к значительному уменьшению концентрации сывороточного тироксина и увеличению уровня ТТГ [22]. Тем не менее многие люди регулярно принимают огромные дозы йода — от 10 до 200 мг в день — без каких-либо побочных эффектов [5]. Например, в составе амиодарона, содержащего 75 мг йода в капсуле, в составе пищевых продуктов (морепродуктов, молочных продуктов, обогащенных пищевыми добавками, в состав которых входит йод).

Как было отмечено выше, количество йода, вводимого в составе рентгеноконтрастных препаратов при коронарографии, в 200 000—350 000 раз превышает суточную потребность в элементе и составляет около 25—52 г. Лица, не имеющие патологии ЩЖ в анамнезе, как правило, сохраняют толерантность к приему больших доз йода и у них сохраняется эутиреоз. У лиц с предшествовавшими заболеваниями ЩЖ, особенно в йоддефицитных регионах, может развиваться гипотиреоз в ответ на поступление в ЩЖ избыточных количеств йода или ИИТ.

#### Гипотиреоз, индуцированный йодом (ИИГ)

Считается, что развитие ИИГ связано с персистенцией эффекта Вольфа—Чайкова. У здоровых лиц такой эффект йодсодержащего препарата исчезает через 1—2 нед. У лиц с предшествующими заболеваниями ЩЖ может развиваться гипотиреоз. Развитие гипотиреоза может быть обусловлено наличием скрытого дефекта метаболизма йода в ЩЖ, проявляющегося под действием избытка элемента. Наиболее часто ИИГ встречается у лиц с существующими или перенесенными заболеваниями ЩЖ, такими как аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, после резекции ЩЖ по поводу узловатого зоба. ИИГ может носить явный или субклинический характер (т. е. в лабораторных анализах определяется нормальный уровень свободных фракций  $T_4$  и  $T_3$  при повышении уровня ТТГ). При обследовании определяется повышение уровня йода в плазме, снижение захвата радиоактивного йода ЩЖ. Больные могут предъявлять жалобы на болезненность в области ЩЖ. После введения РКС функция ЩЖ, как правило, восстанавливается через 2—6 мес. Если сохраняется гипотиреоз, проводят заместительную терапию L-тироксинем под контролем уровня ТТГ.

#### Тиреотоксикоз, индуцированный йодом

Введение йода как в органической, так и в неорганической форме может приводить к развитию ИИТ. Существует большое количество клинических наблюдений, свидетельствующих о воздействии РКС на функцию ЩЖ, вплоть до развития тиреотоксического криза после проведения диагностической процедуры с использованием йодсодержащих РКС. В Германии проводили сравнительное изучение последствий проведения коронарографии и холангиографии на функцию ЩЖ [14]. После коронарографии экскреция йода в течение 6 мес так и не вернулась к исходному уровню, а уровень ТТГ достоверно снизился. В группе после холангиографии (вводится около 0,6% йода от уровня, вводимого при коронарографии) все пациенты остались эутиреодными. В другом исследовании 28 пациентам, включая 33 пациента с заболеваниями ЩЖ, было введено 100 мл йогексола до проведения компьютерной томографии [18]. Показатели функции ЩЖ измеряли до введения препарата, через 1 нед и 1 мес после. Захват  $^{131}I$  уменьшился на 53% через 1 нед после введения йогексола, но нормализовался через несколько недель, за исключением 1 пациента. Восемь из 22 пациентов с болезнью ЩЖ имели временное изменение функции ЩЖ. У 4 пациентов уровень ТТГ был увеличен через 1 нед после введения йогексола. У 4 других пациентов развился тиреотоксикоз, сохранявшийся в течение нескольких месяцев.

ИИТ чаще всего развивается у лиц с автономными образованиями в ЩЖ. Развитие тиреотоксикоза при наличии автономных узлов зависит от уровня потребления йода и размеров

гиперфункционирующего узла [12]. При увеличении потребления йода его накопление в автономных узлах возрастает и может вызывать усиление синтеза и секреции тиреоидных гормонов, приводящее к тиреотоксикозу [6]. При узловом эутиреозном зобе очень часто обнаруживается автономная ткань, и именно она ответственна за развитие тиреотоксикоза после поступления в организм йода с РКС [7].

Автономию можно определить как функционирование фолликулярных клеток ЩЖ в отсутствие нормального физиологического стимула — ТТГ [19]. Об автономии свидетельствуют локальные изменения, проявляющиеся наличием высокоактивных очагов, видимых при сканировании ЩЖ. Такие изменения могут иметь вид одиночной гиперфункционирующей аденомы или, чаще, множественных автономных участков. Тиреоидные гормоны, секретируемые этими узлами, подавляют функцию гипофиза и снижают уровень ТТГ в сыворотке, приводя к ослаблению стимуляции неавтономной ткани. Автономные участки могут быть как моно-, так и поликлональными. Очаги автономии чаще появляются при многоузловых зобах, их частота выше у пожилых людей [12, 13, 17]. При увеличении потребления йода лицами с компенсированной функциональной автономией в узловой ткани возрастают синтез и секреция тиреоидных гормонов, и узловой зоб трансформируется из эутиреозного в токсический. Об автономной секреции свидетельствует сниженная концентрация ТТГ в отсутствие тиреостимулирующих антител и диффузного токсического зоба. Однако автономная секреция в условиях дефицита йода может не проявляться, хотя именно в этих случаях ее диагностика должна иметь особое значение для прогнозирования ЙИТ. На автономию указывает присутствие "горячих" очагов в ЩЖ при скантинграфии, причем их сохранение на фоне введения супрессивных доз  $T_3$  подтверждает диагноз. Однако применительно к больным с тяжелой кардиальной патологией возможность использования этого теста крайне ограничена.

Развитие функциональной автономии преимущественно у лиц пожилого возраста определяет клинические особенности данного заболевания. Обычные симптомы тиреотоксикоза, такие как зоб, тахикардия, похудание, потливость, тремор рук и тела, повышенная возбудимость, могут быть выражены незначительно или отсутствовать. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые и психические расстройства: апатия, депрессия, отсутствие аппетита, слабость, сердцебиение, нарушения сердечного ритма, симптомы недостаточности кровообращения. Часто больные страдают сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, патологией пищеварительного тракта, неврологическими заболеваниями, что маскирует основную причину заболевания. Повышенная чувствительность к адренергической стимуляции при тиреотоксикозе может увеличивать частоту желудочковых аритмий, особенно у больных с предшествующей сердечной патологией. Вначале мерцательная аритмия обычно носит пароксизмальный характер, но при сохраняющемся тиреотоксикозе становится постоянной. У больных с тиреотоксикозом и мерцательной аритмией повышен риск тромбоэмболических осложнений. При длительно существующем тиреотоксикозе у больных может развиться дилатационная кардиомиопатия, которая обуславливает снижение функциональной активности сердца и появление симптомов сердечной недостаточности.

В последнее время в литературе обсуждается вопрос о целесообразности превентивной тиреостатической терапии при введении РКС. В работе Н. Siggekow и соавт. изучали пациентов с компенсированной автономией после коронарной ангиографии [21]. Из 1177 пациентов 51 имел критерии автономии (отрицательный тест с тиролиберинем, повышенный захват  $^{99m}Tc$ , нормальный уровень  $T_3$  и  $T_4$ ). Тиреостатическую терапию начинали за 1 день до ангиографии и продолжали в течение 14 дней. Часть пациентов получали 20 мг/день тиамазола, другая — 900 мг/день натрия перхлората, третья группа не получала никаких препаратов. Через 30 дней после ангиографии в группе пациентов, которые не получали тиреостатической терапии, отмечены 2 случая тиреотоксикоза, уменьшения захвата  $^{99m}Tc$ , подавление уровня ТТГ и достоверное повышение содержания свободных фракций  $T_4$  и  $T_3$ . В то же время у лиц, принимавших тиреостатические препараты, имелось по 1 случаю тиреотоксикоза,

уровни свободных фракций  $T_4$  и  $T_3$ , ТТГ и  $^{99m}Tc$  остались неизменными. Из этого следует, что кратковременная тиреостатическая терапия дает защитный эффект у пациентов с "эутиреозной" автономией. Однако в некоторых случаях тиреотоксикоз не был предотвращен.

Н. Fritzsche и соавт. рекомендуют всем пациентам, которым планируется проведение коронарографии, проводить профилактику ЙИТ [8].

На многие вопросы о механизмах взаимодействия РКС и ЩЖ еще нет ответов. В частности, не всегда однозначны результаты влияния РКС на уровень тиреоидных гормонов, неясна причина отдаленных (несколько месяцев) эффектов РКС, которые возникают не сразу, но сохраняются в ряде случаев до 6 мес. Учитывая, что на коронарную ангиографию направляют лиц с тяжелой коронарной патологией, у которых развитие тиреоидной дисфункции может привести к ухудшению течения основного заболевания, перед проведением исследования необходимо оценить функциональное состояние ЩЖ и исключить наличие тиреоидной патологии. Больные с заболеваниями ЩЖ требуют более тщательного наблюдения и контроля уровня тиреоидных гормонов и ТТГ, а в случае развития гипотиреоза или тиреотоксикоза — проведения соответствующей патогенетической терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана. — М., 2000. — С. 401—417.
2. Сергеев П. В., Свиридов Н. К., Шимановский Н. Л. // Кон-трастные средства. — М., 1993. — С. 7; 96—98; 179—188.
3. Boye N. // Acta Endocrinol. — 1986. — Vol. 112, N 4. — P. 536—540.
4. Chow C. C., Phillips D. I. W., Lazarus J. N. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1991. — Vol. 34. — P. 413—416.
5. Corvilain B., van Sande J., Dumont J. E. et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 107—113.
6. Ermans A. M., Camus M. // Acta Endocrinol. — 1972. — Vol. 70. — P. 463—475.
7. Ernich D., Karkavitsas N., Faorro U. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 54. — P. 1236—1241.
8. Fritzsche H., Benzer W., Furlan W. et al. // Acta Med. Aust. — 1993. — Vol. 20, N 1—2. — P. 13—17.
9. Gardner D. F., Centor R. M., Utiger R. D. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1998. — Vol. 28. — P. 283—288.
10. Goswami A., Rosenberg J. N. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 119, N 2. — P. 916—923.
11. Grainger R. G. // Clin. Radiol. — 1984. — Vol. 35. — P. 251—252.
12. Hamburger J. I. // Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 50. — P. 1089—1093.
13. Hay I. D., Morris J. C. // Thyroid. — 6-th Ed. — 1991. — P. 698—704.
14. Heiner Monig, Thomas Arendt, Sabine Eggers et al. // J. Gastrointest. Endosc. — 1999. — Vol. 50, N 1.
15. Jonckheer M. N., Michotte Y., Van Steirteghem A. C. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1983. — Vol. 6. — P. 267—272.
16. Kodding R., Fuhrmann H. et al. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 118, N 4. — P. 1347—1352.
17. Kopp P., Kimura E. T., Aeschmann S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79. — P. 134—139.
18. Nygaard B., Nygaard T., Jensen L. I. et al. // Acad. Radiol. — 1998. — Vol. 5, N 6. — P. 409—414.
19. Paul T., Meyers B., Witorsch R. J. et al. // Metabolism. — 1988. — Vol. 37. — P. 121—124.
20. Sheline G. E., McCormack K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1960. — Vol. 20. — P. 1401—1410.
21. Siggekow H., Ernich D. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 134, N 3. — P. 337—341.
22. Wahl R., Breidt M., Kallee E. // Z. Ernahrungswiss. — 1998. — Bd 37. — S. 18—22.
23. Yoshida K., Sakurada T., Kitaoka H. et al. // Endocrinol. Jpn. — 1983. — Vol. 30, N 2. — P. 211—217.

Поступила 19.05.03

© Т. Б. МОРГУНОВА, В. В. ФАДЕЕВ, 2005

УДК 615.357:577.175.441.03:616.441-008.64

Т. Б. Моргунова, В. В. Фадеев

## ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГИПОТИРЕОЗА ПРЕПАРАТАМИ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ — ОДИН ГОРМОН ИЛИ ДВА?

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

### I. История заместительной терапии гипотиреоза

По данным разных авторов, распространенность первичного манифестного гипотиреоза в популяции варьирует от 0,2 до 2,0% [1, 6]. В группе женщин старшего возраста, по некоторым данным, она достигает 10% и более, в связи с чем гипотиреоз справедливо считается одним из самых распространенных эндокринных заболеваний. При всех формах манифестного гипотиреоза показана заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов.

До середины XX века лечение гипотиреоза подразумевало назначение пациентам экстрактов щитовидной железы животных, содержащих тироксин ( $T_4$ ) и трийодтиронин ( $T_3$ ) [19]. Эти препараты, в которых практически невозможно было точно дозировать содержание тиреоидных гормонов, не могли в достаточной мере обеспечить стойкий эутиреоз, а само их назначение сопровождалось существенными трудностями. Синтетические препараты левотироксина ( $L-T_4$ ) стали применяться с 1958 г., а левотрийодтиронина ( $L-T_3$ ) — с 1956 г.

Исходя из представления о том, что щитовидная железа продуцирует 2 гормона —  $T_4$  и  $T_3$  — длительное время считалось, что для лечения гипотиреоза предпочтительнее использование комбинации  $L-T_3$  и  $L-T_4$ , чем монотерапия одним из этих препаратов [19]. Работами 70-х годов было показано, что большая часть циркулирующего в крови  $T_3$  (около 80%) синтезируется не в самой щитовидной железе, а образуется за счет дейодирования  $T_4$  в периферических тканях [2, 31]. Эти данные позволили рассматривать  $T_4$  в качестве прогормона  $T_3$ , обладающего большим сродством к рецепторам тиреоидных гормонов, чем  $T_3$  [18]. Кроме того, было показано, что препараты  $L-T_3$  имеют не вполне благоприятную фармакокинетику: он быстро и практически полностью абсорбируется, плазменный уровень  $T_3$  достигает пика через 2–4 ч, а через 6–8 ч он уже оказывается значительно сниженным; период полужизни  $L-T_3$  составляет около 1 сут. Таким образом, после приема  $L-T_3$  его уровень на короткий период достигает пикового нефизиологического уровня, после чего быстро метаболизируется [33].

Эти данные привели к формированию господствующей до настоящего времени концепции заместительной терапии гипотиреоза, которая подразумевает монотерапию  $L-T_4$ . Тем не менее здесь следует заметить, что в то время было проведено лишь небольшое число исследований, которые сравнивали монотерапию  $L-T_4$  и комбинированную терапию  $L-T_4$  и  $L-T_3$ , при этом методологический уровень последних далек от современных требований.

Параллельно фундаментальным работам, которые исследовали метаболизм тиреоидных гормонов, интенсивно развивалась лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы, которая во многом предопределила развитие современных представлений о заместительных дозах препаратов тиреоидных гормонов. Так, при наличии методов определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ), которые имели низкую функциональную чувствительность в нижнем диапазоне показателей (не могли отличить сниженный уровень ТТГ от значений, соответствующих нижней границе нормы), в 60-е годы рекомендуемая заместительная доза  $L-T_4$  при гипотиреозе составляла 200–400 мкг/сут, что сопровождалось значительным повышением уровня  $T_4$  в сыворотке [34].

В 70-х годах было проведено 2 исследования, продемонстрировавших эффективность заместительной терапии  $L-T_4$  в гораздо меньших дозах — 100–150 мкг/сут [4, 30]. В одном из них для заместительной терапии гипотиреоза  $L-T_4$  рекомендовалось назначать в средней дозе 127 мкг/сут [4], в другом — 169 мкг/сут [30]. Однако при исследовании доступными в то время методами уровень ТТГ на фоне предложенной терапии оставался неопределяемым.

Ситуация изменилась в 80-х годах с появлением высокочувствительных методов определения уровня ТТГ. Стало очевидным, что дозы  $L-T_4$ , приводящие к подавлению ТТГ, но без повышения уровней  $T_4$  и  $T_3$  в крови, сопровождались сходными, но менее выраженными изменениями в печени, сердце, почках и костях, как при тиреотоксикозе [7]. Таким образом, к началу 80-х годов были выдвинуты принципы заместительной терапии гипотиреоза, которые широко используются по настоящее время.

1. Щитовидная железа преимущественно синтезирует  $T_4$ , а  $T_3$  образуется из него в периферических тканях, в связи с чем оптимальным вариантом терапии является назначение только  $T_4$ .

2. Заместительная доза  $T_4$  составляет около 1,6 мкг  $L-T_4$  на 1 кг фактической массы пациента.

3. Уровень ТТГ, определяемый методами с высокой функциональной чувствительностью, является основным показателем, позволяющим оценить адекватность заместительной терапии гипотиреоза.

4. Сниженный и подавленный уровень ТТГ расценивается на фоне лечения как субклинический тиреотоксикоз, который несет риск таких осложнений, как остеопения и миокардиодистрофия, а повышенный уровень ТТГ — как субклинический гипотиреоз, сопровождающийся атерогенными изменениями липидного обмена.

### II. Обмен тиреоидных гормонов

У здорового человека продукция  $T_4$  щитовидной железой составляет около 100 мкг/сут (см. рисунок), продукция  $T_3$  — 30 мкг/сут, из них 20% секретируется щитовидной железой и 80% образуется путем дейодирования  $T_4$  на периферии [3, 37]. Существует 2 типа дейодиназ, обеспечивающих конверсию  $T_4$  в  $T_3$  за счет монодейодирования наружного тирозильного кольца  $T_4$  [25]. Дейодиназы типа 1 (D1) содержатся в основном в периферических тканях (печени, почках, щитовидной железе), а дейодиназы типа 2 (D2) — преимущественно в гипофизе, центральной нервной системе (ЦНС), а также в костях скелета и миокарде [38]. В норме дейодирование  $T_4$  осуществляется преимущественно в печени и почках с участием D1. Многие ткани организма зависят от уровня  $T_3$  в плазме, но в ЦНС наличие D2 обеспечивает поступление  $T_3$  за счет местного дейодирования из  $T_4$  независимо от уровня  $T_3$  в крови. При гипотиреозе активность D1 подавляется, а D2 — повышается и как следствие в ЦНС большее количество  $T_4$  переходит в  $T_3$ . В щитовидной железе D1 и D2 за счет интратиреоидной конверсии  $T_4$  в  $T_3$  обеспечивают в условиях гипотиреоза поддержание высокого отношения  $T_3$  к  $T_4$ . Известно, что тиреоидные гормоны подавляют активность D2 и повышают D1, поэтому при гипотиреозе основная доля  $T_3$  сыворотки крови обеспечивается за счет актив-



Продукция гормонов щитовидной железы.

ности D2. Следовательно, при сниженном уровне  $T_4$  в сыворотке крови, в гипофизе большее количество  $T_4$  будет переходить в  $T_3$ , чем в периферических тканях [25]. Таким образом, экзогенный  $T_4$  эффективно снижает уровень ТТГ, во-первых, за счет конверсии в  $T_3$ , во-вторых, он является прогормоном  $T_3$  в тканях гипофиза и ЦНС [38].

Эти предположения были подтверждены в опытах на животных [28]. Крысам вводили  $T_4$  и  $T_3$ , меченные разными изотопами, а затем в препаратах разных тканей оценивали долю ядерных рецепторов  $T_3$ , связанных с  $T_3$ . В гипофизе 78% рецепторов оказались связанными с гормоном, и около половины всего  $T_3$  было образовано путем конверсии из  $T_4$ . В печени и почках в связанном виде находилось только около половины ядерных рецепторов  $T_3$ , и менее чем в 20% из них  $T_3$  был конвертирован из  $T_4$  [28].

### III. Оценка адекватности различных вариантов заместительной терапии гипотиреоза

В настоящее время критерием адекватности заместительной терапии гипотиреоза считается нормальный уровень ТТГ, определенный методом с высокой чувствительностью [9, 26]. Наряду с господствующим мнением о том, что уровень ТТГ является надежным маркером адекватности заместительной терапии, были опубликованы работы, исследующие уровень периферических тиреоидных гормонов на фоне различных вариантов заместительной терапии гипотиреоза.

В начале 80-х годов ряд авторов высказывали мнение о том, что подавление уровня ТТГ на фоне терапии L- $T_4$  обусловлено влиянием  $T_3$ , конвертированного из  $T_4$  в тиреотрофах, поэтому уровень ТТГ не может служить достаточным критерием для оценки адекватности терапии первичного гипотиреоза, вместе с ним целесообразно определять уровень  $T_3$  сыворотки. Кроме того, существовало мнение о том, что достижение эутиреоза в периферических тканях возможно только при повышенном уровне  $T_4$  сыворотки, который обеспечит достаточную конверсию в  $T_3$  [17, 20]. Таким образом, критериями достижения эутиреоза служили нормальный уровень  $T_3$  сыворотки и нормальный ответ ТТГ на стимуляцию ТРГ, а определять уровень  $T_4$  сыворотки считалось нецелесообразным.

В ряде проведенных работ было показано, что на фоне монотерапии L- $T_4$  при нормальных условиях ТТГ и  $T_3$  сыворотки отмечается повышение уровня  $T_4$  [5, 25, 27]. Соответственно нормальные уровни  $T_4$  и ТТГ сыворотки сопровождаются более низкими значениями  $T_3$ , чем у здоровых лиц [39]. Следовательно, отношение  $T_4$  к  $T_3$  значительно выше у больных гипотиреозом на фоне монотерапии L- $T_4$ , чем у здоровых. По мнению К. Woeber, более высокое отношение  $T_4$  к  $T_3$  обусловлено подавлением остаточной секреции  $T_3$  щитовидной железой и низким уровнем конверсии  $T_4$  в  $T_3$  на периферии на фоне экзогенного L- $T_4$ . В проведенных ранее исследованиях уже было показано, что заместительная терапия гипотиреоза L- $T_4$  сопровождается увеличением отношения  $T_4$  к  $T_3$  в крови [20, 24, 30], и этот показатель возрастает с увеличением дозы L- $T_4$ .

По мнению К. Woeber, более высокий уровень  $T_4$  и более низкий —  $T_3$  на фоне заместительной терапии L- $T_4$  при сравнении со здоровыми обусловлены тем, что секреция ТТГ регулируется преимущественно  $T_4$  сыворотки. Поэтому на фоне монотерапии L- $T_4$  при нормальном уровне ТТГ уровень  $T_3$  в крови может быть низким. По данным К. Woeber, из 35 пациентов, получавших заместительную терапию L- $T_4$ , у 4 уровень  $T_3$  был сниженным, а у 3 — на нижней границе нормы [39]. Также по данным R. Vignević и соавт., у пациентов на фоне монотерапии L- $T_4$ , уровень общего  $T_3$  был близок к нижней границе нормы [3]. Означают ли эти данные, что для терапии гипотиреоза целесообразно использование комбинации L- $T_4$  и L- $T_3$  или что гипертироксинемия на фоне монотерапии L- $T_4$  обеспечивает нормальный уровень  $T_3$  в клетках? По мнению К. Woeber, на этот вопрос можно ответить только методом непосредственного определения уровня  $T_3$  в тканях [39].

Такие исследования проводили на животных. Было показано, что у крыс после тиреоидэктомии монотерапия  $T_4$  не позволяет достичь нормального уровня тиреоидных гормонов в крови и в тканях. Для достижения нормальной концентрации  $T_3$  в тканях требовалось назначение или более высоких доз L- $T_4$ , что сопровождалось подавлением продукции ТТГ, или комбинации  $T_4$

и  $T_3$ , что позволяло нормализовать уровни  $T_3$ ,  $T_4$  и ТТГ в сыворотке, а также  $T_4$  и  $T_3$  в периферических тканях. Если такая закономерность справедлива для человека, то назначение комбинации  $T_3$  и  $T_4$  при гипотиреозе может быть более физиологичным, чем монотерапия  $T_4$  [35].

### IV. Клинические исследования

В последние годы наряду с большим числом работ, посвященных проблеме субклинического гипотиреоза, появились первые исследования, которые на современном методологическом уровне поднимают проблему, активно обсуждавшуюся в 70-е годы — каково место препаратов L- $T_3$  в заместительной терапии гипотиреоза и имеет ли монотерапия L- $T_4$  преимущества перед комбинированным лечением.

За последние несколько лет в литературе появились публикации, в которых авторы, ссылаясь на собственный клинический опыт лечения больных с гипотиреозом, высказываются в пользу комбинированной терапии L- $T_3$  и L- $T_4$ . Например, по данным E. Mazzeferri, некоторые больные, принимая в течение нескольких десятков лет препараты экстрактов щитовидной железы животных (содержащих  $T_3$  и  $T_4$ ), отмечали ухудшение самочувствия при переходе на монотерапию  $T_4$  [15]. Кроме того, у ряда больных на фоне адекватной заместительной терапии L- $T_4$  сохраняются неспецифические симптомы (утомляемость, слабость, снижение работоспособности).

Кроме того, по мнению A. Toft и соавт., еще одним свидетельством недостаточной эффективности монотерапии  $T_4$  служит прибавка в массе тела. S. Tigas и A. Toft и соавт. провели исследование, в котором оценивали динамику массы тела у больных, леченных по поводу тиреогоксикоза и рака щитовидной железы. Авторы отметили, что у больных, леченных по поводу тиреогоксикоза и в дальнейшем получавших L- $T_4$  в качестве заместительной терапии (уровень ТТГ был в пределах нормы), прибавка массы была более выраженной, чем в группе пациентов с эутиреоидным статусом после проведенной терапии (с сохраненной эндогенной секрецией  $T_4$  и  $T_3$ ). Однако в группе больных, получавших супрессивную терапию  $T_4$ , прибавки массы не было. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что прибавка массы тела на фоне заместительной монотерапии L- $T_4$  может свидетельствовать о ее неадекватности [32].

Попытки сравнения эффективности двух видов лечения — монотерапии и комбинированной терапии тиреоидными гормонами — предпринимали с 70-х годов. Так, в 1970 г. R. Smith и соавт. опубликовали результаты проведенного двойного слепого перекрестного исследования. В это исследование вошли 99 пациентов с первичным гипотиреозом (развившимся после резекции щитовидной железы или после терапии радиоактивным йодом), ранее получавших заместительную терапию L- $T_4$  в дозе 200—300 мкг/сут. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы и получали в течение 2 мес L- $T_4$  (в дозе 200 или 300 мкг) или L- $T_3$  и L- $T_4$  (2 или 3 таблетки соответственно; содержание в каждой таблетке L- $T_3$  — 20 мкг, L- $T_4$  — 80 мкг). Через 2 мес больным была произведена смена препарата: пациенты 1-й группы получали L- $T_3$  и L- $T_4$ , 2-й — L- $T_4$ . Среди 87 больных, окончивших исследование, 42 (48%) не отдали предпочтение какому-либо из видов терапии, 29 (33%) отдали предпочтение монотерапии L- $T_4$  и 16 (18%) — комбинации L- $T_3$  и L- $T_4$ . На фоне применения комбинации L- $T_3$  и L- $T_4$  в течение 2 мес была отмечена более высокая частота побочных эффектов (сердцебиение, нервозность, чувство нехватки воздуха и др.), чем при монотерапии L- $T_4$ . На основании полученных результатов был сделан вывод о лучшей переносимости монотерапии L- $T_4$  по сравнению с комбинацией L- $T_3$  и L- $T_4$ , а также о том, что L- $T_4$  эффективен в качестве монотерапии и предпочтительнее из-за более продолжительного периода полувыведения [29]. Однако следует отметить, что в этом исследовании назначали достаточно большие дозы тиреоидных гормонов, в частности  $T_3$  (40—60 мкг/сут), что могло служить причиной высокой частоты побочных эффектов при приеме комбинации L- $T_3$  и L- $T_4$ . Кроме того, обращает на себя внимание низкая комплаентность пациентов: по данным авторов, в течение 4 мес точно выполняли рекомендации только 27% пациентов; среди остальных 73% больных 56% принимали меньшее количество препаратов и 17% — большее [29].

В 1980 г. M. Inada и соавт. опубликовали результаты работы по назначению комбинированной терапии пациентам с гипотиреозом. В этой работе небольшой группе больных (10 человек),

получающих L-T<sub>4</sub> в дозе 100 мкг, был добавлен L-T<sub>3</sub> в дозе 50 мкг/сут. Исходно у пациентов уровни T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> сыворотки были в пределах нормы, ТТГ был в пределах нормы у 7 больных, а у 3 больных — повышен. Через 4 нед применения комбинированной терапии у всех пациентов уровень T<sub>4</sub> снизился, но был в пределах нормальных значений, уровень T<sub>3</sub> возрос, а уровень ТТГ оставался в пределах нормы у 7 пациентов, а у больных с исходно повышенным ТТГ через 4 нед терапии показатель нормализовался. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что для заместительной терапии гипотиреоза целесообразнее использование комбинированной терапии L-T<sub>3</sub> и L-T<sub>4</sub>, чем монотерапии L-T<sub>4</sub> [11]. Серьезными недостатками этой работы были слишком маленькая группа больных и короткий период наблюдения.

Достаточно скромная работа, посвященная этой проблеме, которая тем не менее произвела значительный резонанс, была выполнена в 1999 г. R. Vunevičius и соавт. [3]. В своем исследовании авторы также сравнивали эффективность монотерапии L-T<sub>4</sub> и комбинированной терапии L-T<sub>3</sub> и L-T<sub>4</sub> у больных с первичным гипотиреозом. В исследовании приняли участие 33 пациента с первичным гипотиреозом, развившимся как исход хронического аутоиммунного тиреоидита (16 больных) или после тиреоидэктомии по поводу рака щитовидной железы (17 пациентов). Все пациенты до включения в исследования получали заместительную или супрессивную терапию L-T<sub>4</sub>. Больные были рандомизированы на 2 группы: пациенты 1-й группы получали в течение 5 нед L-T<sub>4</sub>, а далее в течение 5 нед — комбинацию L-T<sub>3</sub> и L-T<sub>4</sub> (при смене вида терапии на комбинированную дозу L-T<sub>4</sub> уменьшали на 50 мкг и добавляли 12,5 мкг L-T<sub>3</sub>); пациенты 2-й группы вначале принимали L-T<sub>3</sub> и L-T<sub>4</sub>, а впоследствии — L-T<sub>4</sub>. Обследование пациентов проводили через каждые 5 нед. Результаты исследования показали, что уровни общего и свободного T<sub>4</sub> были ниже, а уровень общего T<sub>3</sub> — выше при применении комбинации L-T<sub>3</sub> и L-T<sub>4</sub>, чем при монотерапии L-T<sub>4</sub>, а уровни ТТГ — одинаковыми. Уровни холестерина и триглицеридов у пациентов обеих групп были сходными, а уровень глобулина, связывающего половые гормоны, был достоверно выше на фоне комбинированной терапии. Авторы отмечают, что на фоне комбинированной терапии у пациентов частота пульса в покое была несколько выше, но показатели АД и результаты нейрофизиологических тестов были сходны при обоих видах лечения. Для оценки когнитивных функций и настроения было выполнено 17 тестов или шкал. Из проведенных 17 тестов или шкал в 16 результаты у пациентов обеих групп были в пределах нормы. Однако в 6 из 16 тестов результаты были лучше или пациенты отмечали лучшее настроение на фоне комбинированной терапии L-T<sub>3</sub> и L-T<sub>4</sub>, чем при монотерапии L-T<sub>4</sub>. Эти результаты были подтверждены данными визуально-аналоговых шкал. Ни в одном из проведенных тестов не отмечено лучших результатов при монотерапии L-T<sub>4</sub> по сравнению с комбинированной терапией L-T<sub>3</sub> и L-T<sub>4</sub>. По мнению авторов, эти данные свидетельствуют об улучшении качества жизни многих пациентов. По результатам проведенного исследования авторы сделали следующие выводы: у пациентов с гипотиреозом применение комбинированной терапии L-T<sub>3</sub> и L-T<sub>4</sub> приводит к улучшению психологических и нейрофизиологических показателей, при назначении комбинированной терапии L-T<sub>3</sub> и L-T<sub>4</sub> качество жизни больных лучше, чем при монотерапии L-T<sub>4</sub> [3]. Среди недостатков проведенного R. Vunevičius и соавт. исследования можно выделить, во-первых, непродолжительный период терапии (5 нед), что достаточно лишь для достижения равновесного состояния при смене дозы препарата [35], но недостаточно для достоверной оценки динамики показателей липидного спектра; во-вторых, отсутствие адекватной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы, что позволило бы выявить возможные изменения сердечного ритма при смене терапии; в-третьих, небольшое количество пациентов [35].

По мнению многих авторов, для окончательного решения вопроса о целесообразности терапии комбинацией L-T<sub>3</sub> и L-T<sub>4</sub> необходимо проведение дальнейших исследований, которые позволили бы точнее определить не только преимущества, но и недостатки комбинированной терапии при сравнении с монотерапией T<sub>4</sub> [15, 34, 35].

## V. Применение T<sub>3</sub> в психиатрии

Еще одним аспектом применения тиреоидных гормонов является их эффективность у больных с депрессией. Впервые сведения о взаимосвязи гипотиреоза и депрессии появились более

100 лет назад — в 1888 г. [18]. По современным представлениям, депрессия часто встречается у больных с манифестным гипотиреозом [14, 36]. Примерно у 40% больных с манифестным гипотиреозом (чаще у женщин) отмечаются клинические проявления депрессии [8, 21], нередко сопровождающиеся психомоторной заторможенностью и умеренным снижением когнитивных функций [23]. Кроме того, депрессия может быть первым проявлением субклинического гипотиреоза [23]. По данным R. Howland и соавт., примерно у 50% больных с рефрактерной депрессией был выявлен субклинический гипотиреоз [10]. Тяжелая депрессия при субклиническом гипотиреозе отличается от депрессии в отсутствие гипотиреоза наличием панических атак и плохим ответом на проводимую терапию антидепрессантами [13].

Назначение тиреоидных гормонов повышает эффективность антидепрессантов. Впервые это описали A. Prange и соавт. в 1969 г. [22]. По данным I. Jackson и соавт., терапия трициклическими антидепрессантами неэффективна у 25% больных с униполярной депрессией [12]. Особый интерес вызывает способность небольших доз L-T<sub>3</sub> потенцировать действие трициклических антидепрессантов. Так, по данным С. Nemeroff и соавт., примерно у 25% больных с рефрактерной депрессией добавление L-T<sub>3</sub> к терапии антидепрессантами повысило эффективность лечения [16]. Однако у больных без гипотиреоза (субклинического или манифестного) монотерапия депрессии тиреоидными гормонами вряд ли будет эффективной [23].

Как отмечалось ранее, T<sub>3</sub> является активным тиреоидным гормоном в головном мозге, где содержится большое количество рецепторов к T<sub>3</sub>. Контроль конверсии T<sub>4</sub> в T<sub>3</sub> в головном мозге обеспечивает D2. Предполагается, что у больных с униполярной депрессией активность этого фермента снижена [12]. Если это предположение справедливо, то становится понятным, почему L-T<sub>3</sub> более эффективен, чем L-T<sub>4</sub>, в лечении нарушений деятельности ЦНС при гипотиреозе. Кроме того, предполагается, что у больных с депрессией, резистентной к терапии, нарушается транспорт T<sub>4</sub> (но не T<sub>3</sub>) через гематоэнцефалический барьер. Однако у больных с гипотиреозом для лечения сопутствующей депрессии недостаточно только назначения комбинированной терапии L-T<sub>3</sub> и L-T<sub>4</sub> [3]. С другой стороны, у пациентов без нарушения функции щитовидной железы добавление небольших доз L-T<sub>3</sub> к стандартной терапии антидепрессантами может быть эффективным.

## VI. Один гормон или два?

На сегодняшний день возникает совершенно закономерный вопрос: целесообразно ли назначать всем больным с гипотиреозом комбинированную терапию T<sub>4</sub> и T<sub>3</sub>? Как следует из представленного обзора литературы, однозначного ответа на этот вопрос пока нет: есть аргументы как за, так и против. Тем не менее на основании представленных данных и клинической практики можно сделать вывод о том, что существует группа пациентов, у которых комбинированная заместительная терапия более оправдана. К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют объективные критерии, на основании которых тот или иной вариант терапии можно было бы назначать дифференцированно.

Наряду с этим можно сделать вывод о том, что глубокое изучение поднятого вопроса на современном методологическом уровне является весьма актуальным. При этом нужно обратить внимание на то, что наряду с изучением психологических и нейрофизиологических показателей необходимо оценить и другие параметры, такие как толерантность к физической нагрузке, сократимость миокарда и др. [34].

Определенные сложности как для назначения комбинированной заместительной терапии, так и для изучения этой проблемы обусловлены тем, что в состав многих, если не всех комбинированных препаратов входит достаточно большое количество T<sub>3</sub> по сравнению с долей T<sub>4</sub>. В норме продукция T<sub>3</sub> щитовидной железой составляет около 6 мкг/сут; всасываемость препарата L-T<sub>3</sub> практически 100%. Таким образом, в идеале комбинированная заместительная терапия первичного гипотиреоза подразумевает назначение около 10 мкг L-T<sub>3</sub> в сочетании с достаточным количеством L-T<sub>4</sub> (отношение L-T<sub>4</sub> к L-T<sub>3</sub> 10:1) [26, 34].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 2. — P. 561—566.
2. Braverman L. E., Ingbar S. H., Sterling K. // J. Clin. Invest. — 1970. — Vol. 49, N 5. — P. 855—864.

3. Bunevičius R., Kažanavičius G., Žalinkevičius R., Prange A. J. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340, N 6. — P. 424—429.
4. Evered D., Young E. T., Ormston B. J. et al. // Br. Med. J. — 1973. — Vol. 3, N 5872. — P. 131—134.
5. Fish L. H., Schwartz H. L., Cavanaugh J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 316. — P. 764.
6. Gordin A., Heinonen O. P., Saarinen P., Lamberg B. A. // Lancet. — 1972. — Vol. 1, N 7750. — P. 551—554.
7. Gow S. M., Caldwell G., Toft A. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1987. — Vol. 64, N 2. — P. 364—370.
8. Haggerty J. J., Prange A. J. // Ann. Rev. Med. — 1995. — Vol. 46. — P. 37—46.
9. Helfand M., Crapo L. M. // Ann. Intern. Med. — 1990. — Vol. 113, N 6. — P. 450—454.
10. Howland R. H. // J. Clin. Psychiatry. — 1993. — Vol. 54, N 2. — P. 47—54.
11. Inada M., Nishikawa M., Naito K. et al. // Endocrinol. Jpn. — 1980. — Vol. 27, N 3. — P. 291—295.
12. Jackson I. M. // Thyroid. — 1996. — Vol. 6, N 1. — P. 63—67.
13. Joffe R. T., Levitt A. J. // Psychoneuroendocrinology. — 1992. — Vol. 17, N 2—3. — P. 215—221.
14. Lindsay R. S., Toft A. D. // Lancet. — 1997. — Vol. 349, N 9049. — P. 413—417.
15. Mazzaferri E. L. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340, N 6. — P. 430.
16. Nemeroff C. B. // J. Clin. Psychiatry. — 1991. — Vol. 52. — Suppl. — P. 21—27.
17. Oldfield S., Ramsden D. B., Stephens K. E. et al. // Clin. Chim. Acta. — 1985. — Vol. 145, N 3. — P. 307—311.
18. Oppenheimer J. H., Koerner D., Schwartz H. L., Surks M. I. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1973. — Vol. 35. — P. 330—333.
19. Oppenheimer J. H., Braverman L. E., Toft A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 10. — P. 2873—2876.
20. Pearce C. J., Himsworth R. L. // Br. Med. J. — 1984. — Vol. 288, N 6418. — P. 693—695.
21. Pies R. W. // General Hosp. Psychiatry. — 1997. — Vol. 19, N 5. — P. 344—354.
22. Prange A. J. Jr., Wilson I. C., Rabon A. M. // Am. J. Psychiatry. — 1969. — Vol. 126, N 4. — P. 457—469.
23. Rack S. K., Makela E. H. // Ann. Pharmacother. — 2000. — Vol. 34. — P. 1142—1145.
24. Rendell M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1985. — Vol. 22, N 6. — P. 693—700.
25. Ross D. S. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30, N 2. — P. 245—264.
26. Roti E., Minelli R., Gardini E., Braverman L. E. // Endocr. Rev. — 1993. — Vol. 14, N 4. — P. 401—423.
27. Salmon D., Rendell M., Willims J. et al. // Arch. Intern. Med. — 1982. — Vol. 142, N 3. — P. 571—573.
28. Silva J. E., Dick T. E., Larsen P. R. // Endocrinology. — 1978. — Vol. 103, N 4. — P. 1196—1207.
29. Smith R. N., Taylor S. A., Massey J. C. // Br. Med. J. — 1970. — Vol. 4. — P. 145—148.
30. Stock J. M., Surks M. I., Oppenheimer J. H. // N. Engl. J. Med. — 1974. — Vol. 290. — P. 529—533.
31. Surks M. I., Schadow A. R., Stock J. M., Oppenheimer J. H. // J. Clin. Invest. — 1973. — Vol. 52, N 4. — P. 805—811.
32. Tigas S., Idiculla J., Beckett G., Toft A. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 12. — P. 1107—1111.
33. Toft A. D. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331, N 3. — P. 174—180.
34. Toft A. D. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 469—470.
35. Walsh J. P., Stuckey B. G. A. // Med. J. Aust. — 2001. — Vol. 174. — P. 141—143.
36. Weetman A. P. // Br. Med. J. — 1997. — Vol. 314. — P. 1175—1178.
37. Weinberg A. D., Brennan M. D., Gorman C. A. et al. // Arch. Intern. Med. — 1983. — Vol. 143, N 5. — P. 893—897.
38. Williams Textbook of Endocrinology. — 9-th Ed. — Philadelphia, 1998.
39. Woebner K. A. // J. Endocrinol. Invest. — 2002. — Vol. 25. — P. 106—109.

Поступила 08.01.03

По поручению Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Министерства здравоохранения и социального развития РФ издательством "МЕДИЦИНА" выпущен в свет "Государственный реестр лекарственных средств (официальное издание)" в двух томах (далее — "Реестр").

"Реестр" ведется и издается в соответствии с Законом о лекарственных средствах и Приказом Минздрава России № 100 от 06.04.1998 г. и включает полную официальную информацию о зарегистрированных в России лекарственных, медико-профилактических и диагностических средствах, разрешенных к медицинскому применению и промышленному выпуску по состоянию на 1 сентября 2004 года. В первом томе содержатся сведения о торговых и международных непатентованных названиях, лекарственных формах, упаковках, дозировках, фармакологических группах; во втором — типовые клинико-фармакологические статьи.

Информация, содержащаяся в "Реестре", должна служить основой при осуществлении Программы дополнительного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, формировании различных перечней и списков (перечня жизненно важных лекарственных средств, списков А и В,

списков лекарств безрецептурного отпуска и др.), при сборе заявок от регионов на их поставку, при анализе процессов производства, импорта и потребления, при составлении государственного баланса спроса и предложения на лекарственные средства, стандартом описания лекарственных средств при обмене информацией по контролю качества и сертификации лекарственных средств.

С целью оперативного обеспечения всех заинтересованных организаций и учреждений текущей информацией о лекарственных средствах, прошедших государственную регистрацию и перерегистрацию, издательством в течение 2005 года будут выпущены три Приложения к "Реестру", которые будут являться его неотъемлемой частью. Приложение № 1 будет включать официальную информацию обо всех зарегистрированных и прошедших перерегистрацию в России лекарственных средствах в период с 1 сентября 2004 года по 1 января 2005 года; Приложение № 2 — в период с 1 января 2005 года по 1 апреля 2005 года; Приложение № 3 — в период с 1 апреля 2005 года по 1 июля 2005 года.

Научный центр экспертизы средств  
медицинского применения

Заявки на приобретение следует направлять в срок до 1 февраля 2005 года  
**по почте**  
адрес: 101990, Москва, Петроверигский переулок, дом 6/8, издательство "Медицина",  
(с обязательной пометкой на конверте "РЕЕСТР"),  
**по факсу**  
(095) 928-62-94 или  
**по электронной почте**  
адрес: [grls@mail.ru](mailto:grls@mail.ru)  
Телефоны для справок: (095) 928-86-48; 928-64-55.