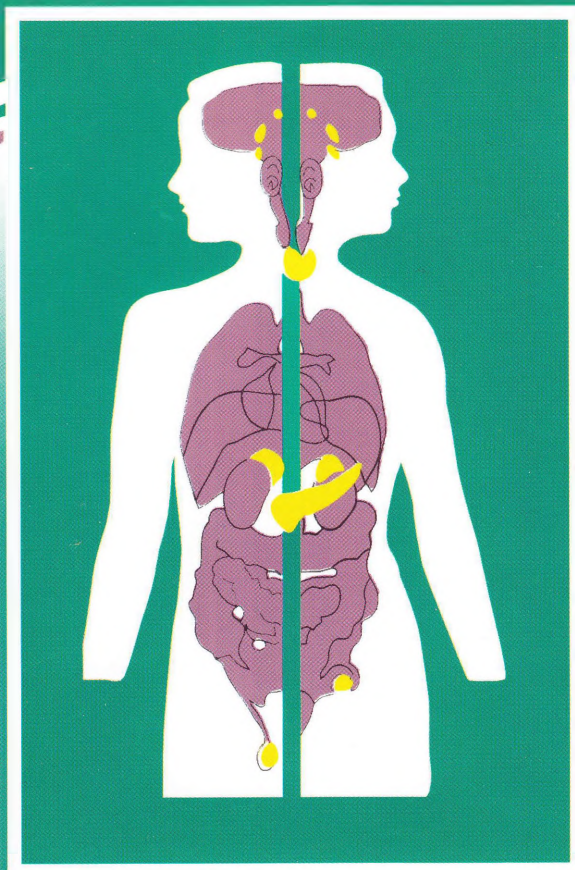




ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4. 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 ДЛЯ НАПРАВЛЕНИЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

119992 Москва, Б. Пироговская ул., 2,
строение 5

АДРЕС РЕДАКЦИИ

Москва, Б. Пироговская ул., 2/6,
строение 18

Тел. (095) 248-72-46

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) 248-33-24

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

Редактор Н. К. Гришина
Переводчик Т. А. Четкина
Художественный редактор М. Б. Белякова
Корректор А. М. Шувалова

Сдано в набор 14.04.2005.
Подписано в печать 07.06.2005.
Формат 60 × 88^{1/8}
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 0,50 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,35.
Усл. кр.-отт. 10,78.
Уч.-изд. л. 9,36.
Заказ 1097.

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. № 4. 1—56.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2005

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 51

июль—август

4 • 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.
КАНДРОП 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)



Редколлегия журнала "Проблемы эндокринологии" поздравляет директора ГУ Эндокринологический научный центр РАМН акад. РАН и РАМН И. И. Дедова с избранием его вице-президентом Российской академии медицинских наук.

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.633.962.3-06:616.379-008.64+616.12-008.331.11-085

А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, С. А. Косых

МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Кафедра эндокринологии и диабетологии (зав. — проф. А. С. Аметов) РМАПО МЗ и СР РФ

В исследовании участвовали 30 больных сахарным диабетом 2-го типа, ассоциированным с мягкой и умеренной формой артериальной гипертензии и начинающейся стадией диабетической нефропатии (III стадия по классификации С. Mogensen). Целью исследования являлась оценка терапевтического влияния нового суперселективного β -блокатора небиволола (небилета) с NO-модулирующей активностью на патогенетические звенья развития ангиопатий у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией. По результатам исследования на фоне 16 нед терапии препаратом небиволол отмечалось достоверное уменьшение уровня гликемии, АД, атерогенности сыворотки крови, активности перекисного окисления липидов, увеличение базальной секреции оксида азота эндотелием сосудов и как следствие вышеперечисленного уменьшения уровня микроальбуминурии.

Ключевые слова: небиволол, NO, микроальбуминурия, диабетическая нефропатия.

The study covered 30 patients with type 2 diabetes mellitus associated with mild and moderate arterial hypertension and beginning diabetic nephropathy (Stage III in accordance with the classification developed by C. Mogensen). The purpose of the study was to evaluate the therapeutic effect of the new superselective β -blocker nebivolol (nebilet) having NO-modulating activity on the pathogenetic links of the development of angiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. Sixteen-week nebivolol therapy caused a significant decrease in the level of glycemia, blood pressure, and serum atherogenicity, and the rate of lipid peroxidation and an increase in basal vascular endothelial secretion of nitric oxide, resulting in diminished microalbuminuria.

Key words: nebivolol, nitric oxide, microalbuminuria, diabetic nephropathy.

Значение микроальбуминурии (МАУ) при сахарном диабете (СД) 2-го типа многогранно. В последние годы получено множество убедительных доказательств того, что МАУ у больных СД 2-го типа ассоциируется не только с развитием диабетической нефропатии (ДН), но и с высоким риском сердечно-сосудистой смертности. Установлено, что только 3–8% больных СД 2-го типа умирают от уремии, в то время как 58% — от сердечно-сосудистых осложнений [1, 2, 9]. Связь МАУ с высоким риском сердечно-сосудистой смертности легко объяснима, так как отдельные звенья патогенетической цепи развития ДН, такие как системная гипертензия, гликемия (показатель гликозилированного гемоглобина — HbA_{1c}), дислипидемия, интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и дисфункция эндотелия, являются также независимыми маркерами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В последние годы при изучении патогенеза сосудистых осложнений СД (как микро-, так и макро-) все большее внимание исследователи уделяют дисфункции эндотелия сосудов как наиболее ранней фазе повреждения [10, 11]. Степень повреждения функционального состояния эндотелия напрямую коррелирует с выраженностью сосудистых осложнений СД. Одним из основных биохимических маркеров дисфункции эндотелия является дефицит оксида азота (NO). NO является мощным вазопро-текторным веществом, синтез которого значительно снижен при СД [3, 4, 6].

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния нового высокоселективного β -блокатора третьего поколения небиволола (небилета) с

NO-модулирующей активностью на патогенетические звенья развития ангиопатий у больных СД 2-го типа и артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы

В исследование включили 30 больных (5 мужчин и 25 женщин) СД 2-го типа и АГ (средний возраст 62,97 года). Длительность СД составила $9,27 \pm 1,54$ года, длительность АГ — $16,57 \pm 1,99$ года. Критериями исключения являлись тяжелая неконтролируемая АГ (АД $> 200/110$ мм рт. ст.), тяжелые заболевания печени, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 мес, нестабильная стенокардия, некомпенсированная сердечная недостаточность, наличие тяжелых (по мнению исследователя) отдаленных осложнений СД.

Все пациенты, включенные в исследование, имели избыточную массу тела или ожирение (индекс массы тела $35,53 \pm 5,42$ кг/м²). Средний уровень систолического АД (сАД) составлял $171 \pm 2,27$ мм рт. ст., диастолического (дАД) — $95,83 \pm 0,9$ мм рт. ст.

Уровень HbA_{1c} определяли методом жидкостной катионообменной хроматографии под низким давлением на автоматическом анализаторе "Diastat" фирмы "Bio-Rad" (США). Для коррекции гипергликемии пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Дозы этих препаратов корректировали в начале исследования и оставляли неизменными в течение всего исследования при отсутствии гипогликемических реакций.

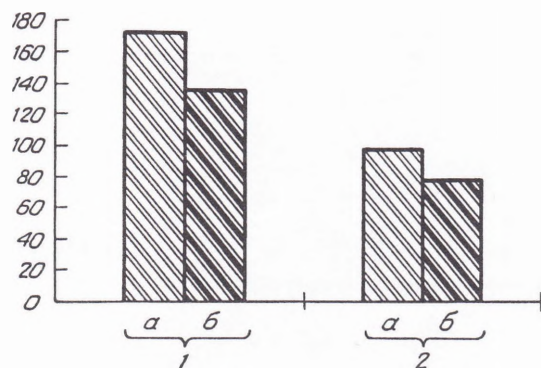


Рис. 1. Динамика показателей АД (в мм рт. ст.) на фоне 16 нед терапии небивололом.

1 — сАД; 2 — дАД. Здесь и на рис. 2—5: а — до лечения; б — после лечения.

Для диагностики МАУ использовали тест-полоски "Микраль-тест" (фирмы "Roch") для полуколичественного определения альбумина в моче. Уровень МАУ определяли как среднее 3 измерений в течение 2 нед (при условии положительного анализа как минимум в 2 измерениях).

Содержание липидов крови (общего холестерина — ОХ), триглицеридов — ТГ, липопротеидов высокой плотности — ЛПВП) определяли прямым методом, липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) — по формуле Фридлянда: ЛПОНП = ТГ/2,2; ЛПНП = ОХ — ЛПВП — ЛПОНП.

Интенсивность свободнорадикального окисления липидов определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) в плазме. Исследование проводили спектрофлуорометрическим методом на приборе "Spectrofluorometer-320". Уровень МДА рассчитывали в наномолях на 1 мг белка (метод Лоури).

Уровень NO определяли по суммарному содержанию в плазме стабильных метаболитов NO (нитритов и нитратов) спектрофотометрически с использованием реакции Грисса.

Функцию эндотелия оценивали по его сосудодвигательной активности в пробе с эндотелийзависимой вазодилатацией плечевой артерии по стандартной методике, предложенной D. Celermajer и соавт. [5].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в соответствии с правилами вариационной статистики. Для сравнения данных использовали парный критерий Стьюдента. Критический уровень значимости (p) при проверке полученных статистических данных принимали равным 0,05. Результаты исследования представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее, m — ошибка среднего.

Исследование являлось открытым, нерандомизированным, последовательным, с титрованием дозы. Перед включением в исследование все больные получали необходимые сведения по самоконтролю гликемии, АД, режиму питания и физических нагрузок — обучение в "школе контроля диабета". За 14 дней до включения в исследование на добровольной основе пациентам отменяли гипотензивные препараты. После выполнения преду-

смотренных протоколом исследований все больные получали небиволол (небилет; фирма "Берлин Хеми — Менарини Фарма ГмбХ", Германия). Начальная доза небиволола составляла 2,5 мг/сут с последующим увеличением до 5 мг/сут при необходимости (до достижения удовлетворительного гипотензивного эффекта). Продолжительность терапии составила 16 нед.

Результаты и их обсуждение

Влияние 16 нед терапии небивололом на гемодинамические и метаболические факторы развития ДН. Исходный средний уровень АД у включенных в исследование больных соответствовал II стадии АГ с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (сАД $171 \pm 2,27$ мм рт. ст., дАД $95,83 \pm 0,9$ мм рт. ст.). Показатели углеводного обмена больных свидетельствовали об отсутствии удовлетворительной компенсации СД (уровень гликемии натощак $7,4 \pm 0,29$ ммоль/л, HbA_{1c} $9,27 \pm 0,31\%$). У больных имели место гиперхолестеринемия (исходный уровень ОХ составлял $5,62 \pm 0,24$ ммоль/л), гипертриглицеридемия (уровень ТГ $2,78 \pm 0,27$ ммоль/л). Уровень холестерина ЛПВП соответствовал нижней границе нормы ($0,9 \pm 0,04$ ммоль/л). Отмечалось увеличение уровня холестерина ЛПНП ($3,56 \pm 0,23$ ммоль/л) и ЛПНОП ($1,21 \pm 0,05$ ммоль/л).

Через 16 нед терапии небивололом у 24 (80%) пациентов были достигнуты целевые цифры АД, средний уровень сАД по группе составил $133,75 \pm 1,59$ мм рт. ст. (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,001$), дАД — $79,82 \pm 0,9$ мм рт. ст. (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,001$) (рис. 1). У 64% пациентов целевые цифры АД были достигнуты уже на 8–9-й неделе терапии.

Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных в рамках крупномасштабного Фремингемского исследования, повышение сАД более 150 мм рт. ст. у больных СД сопровождается таким же риском формирования сердечно-сосудистой и почечной патологии, как и повышение сАД более 195 мм рт. ст. у больных, не имеющих СД. Поэтому устранение системной гипертензии и достижение целевых показателей уровня АД у 80% больных имело принципиальное значение для

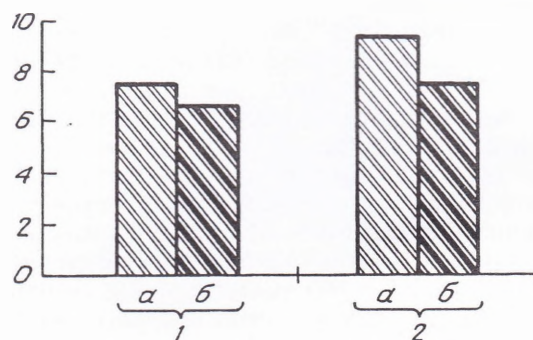


Рис. 2. Динамика показателей углеводного обмена на фоне 16 нед терапии небивололом. 1 — уровень гликемии натощак (в ммоль/л); 2 — уровень HbA_{1c} (в %).

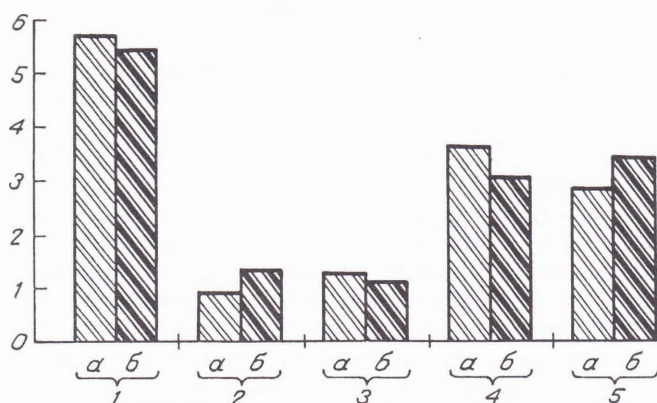


Рис. 3. Динамика показателей (в ммоль/л) липидного обмена на фоне 16 нед терапии небивололом. 1 — ОХ; 2 — ЛПВП; 3 — ЛПОНП; 4 — ЛПНП; 5 — ТГ.

уменьшения риска как прогрессирования ДН, так и сердечно-сосудистых осложнений.

Отмечалось достоверное уменьшение уровня гликемии натощак — $6,56 \pm 0,21$ ммоль/л (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,001$) и уровня Hb A_{1c} — $7,39 \pm 0,29\%$ (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,001$). Значение этих показателей приблизилось к целевому уровню (рис. 2).

Достоверно повысился уровень холестерина ЛПВП — $1,34 \pm 0,46$ ммоль/л (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,001$), нормализовался уровень холестерина ЛПНП — $2,99 \pm 1,63$ ммоль/л (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,03$) (рис. 3).

В настоящее время существует достаточно много подтверждений важной роли нарушений липидного обмена в развитии и прогрессировании ДН. Описана четкая корреляционная взаимосвязь между уровнем МАУ и ОХ, а также ЛПНП. Ряд авторов отмечали увеличение уровня ТГ и ЛПНОП при развитии МАУ. J. Moorhead и J. Diamond установили существование полной аналогии между процессом формирования нефросклероза и механизмом атеросклероза сосудов [7, 8].

Влияние 16 нед терапии небивололом на интенсивность свободнорадикального окисления липидов и функциональное состояние эндотелия сосудов. Все пациенты, участвующие в исследовании, исходно имели высокую активность ПОЛ, о чем свидетельствовал уровень МДА в плазме, показатель которого составил $0,78077 \pm 0,2$ нмоль/мг белка, что зна-

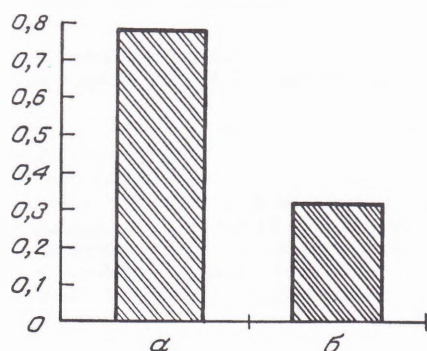


Рис. 4. Динамика уровня (в нмоль/мг белка) МДА на фоне 16 нед терапии небивололом.

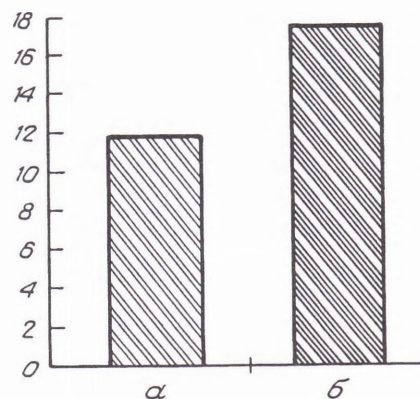


Рис. 5. Динамика изменения уровня NO (в мкМ) на фоне 16 нед терапии небивололом.

чительно превышает аналогичный показатель в контрольной группе.

При проведении манжеточной пробы исходно у всей группы больных, участвующих в исследовании, были выявлены грубые нарушения NO-продуцирующей функции эндотелия. Больные характеризовались недостаточной или даже парадоксальной реакцией эндотелия в период реактивной гиперемии. Прирост диаметра плечевой артерии составлял 2,2%, что в 4 раза меньше, чем у лиц того же возраста без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Суммарный уровень нитритов и нитратов плазмы составлял $11,83 \pm 5$ мкМ, что в 3 раза меньше, чем у лиц того же возраста без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Через 16 нед терапии небивололом отмечалось достоверное уменьшение уровня МДА в плазме — $0,32468 \pm 0,13$ нмоль/мг белка (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,001$) (рис. 4).

Наблюдалась тенденция к увеличению процента прироста диаметра плечевой артерии, который стал составлять 2,6 (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,06$), однако данные не достигли достоверного уровня, что, по-видимому, указывает на необходимость проведения более продолжительного лечения.

К концу 16-недельной терапии небивололом было установлено достоверное увеличение уровня нитритов плазмы — $17,63 \pm 4,97$ мкМ (число степеней свободы $df = 27$; $p = 0,001$) (рис. 5) по сравнению с исходными показателями в этой же группе.

Нарушение NO-продуцирующей способности эндотелия тесно коррелирует с развитием ангиопатий и прежде всего с процессом атерогенеза. Недостаточная продукция NO эндотелием приводит не только к сниженной релаксации сосудов и их спазму, но и к повышенной проницаемости сосудов для белков и липопротеинов, ускоренной пролиферации гладкомышечных клеток, беспрепятственной экспрессии адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток и повышенному тромбообразованию. Все эти процессы приводят как к повреждению микрососудистого русла с формированием органной патологии (в частности ДН),

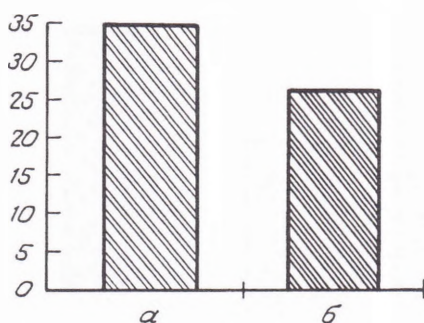


Рис. 6. Динамика изменения уровня МАУ на фоне 16 нед терапии небивололом.

так и к ускоренному формированию атеросклеротических бляшек в магистральных сосудах [4].

Динамика уровня МАУ за 16 нед терапии небивололом. Среди больных, включенных в исследование, у 30% пациентов была диагностирована МАУ. По уровню МАУ пациенты распределились следующим образом: исходный уровень МАУ до 20 мг/л имели 13% больных (1-я группа), 20–50 мг/л — 17% (2-я группа).

Через 16 нед терапии небивололом отмечалось достоверное уменьшение уровня МАУ. У 75% больных 1-й группы экспресс-тест определения уровня альбумина в моче дал отрицательный результат, у 60% больных 2-й группы уровень МАУ стал составлять менее 20 мг/л (рис. 6).

Таким образом 16-недельное применение нового высокоселективного β -блокатора небиволола (небилета) с NO-модулирующей активностью в группе пациентов с СД 2-го типа и АГ оказало значительное влияние на многие звенья патогенетической цепи развития ангиопатий, в частности ДН (гемодинамические и метаболические факторы, активность реакций окислительного стресса, способность эндотелия сосудов к синтезу NO). Подтверждением вышеизложенного явилось достоверное уменьшение уровня МАУ через 16 нед терапии препаратом.

Выводы

1. Через 16 нед терапии суперселективным β -блокатором небивололом (небилетом) с NO-модулирующей активностью в группе больных СД 2-го типа и АГ у 80% пациентов были достигнуты целевые значения АД.

2. Достижение целевых цифр АД на фоне применения небиволола сопровождалось достоверным уменьшением уровня гликемии и атерогенных фракций липидов, снижением выраженности оксидантного стресса.

3. Восстановление NO-продуцирующей функции эндотелия у больных СД 2-го типа и АГ на фоне терапии небивололом сопровождалось достоверным уменьшением уровня МАУ, что свидетельствует не только об улучшении функционального состояния почек, но и о снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М., 2003.
3. Котов С. В., Калинин А. П., Рудакова И. Г. Диабетическая нейропатия. — М., 2000.
4. Малышев И. Ю., Манухина Е. Б. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 992–1006.
5. Celemajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111–1115.
6. Guigliano D., Ciriello A., Paolisso G. // Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19. — P. 257–266.
7. Jensen T., Stender S., Deckert T. // Diabetologia. — 1988. — Vol. 31, Suppl. 3. — P. 142–145.
8. Kapelrud H., Bangstad H. J., Dahl-Jorgensen K. // Br. Med. J. — 1991. — Vol. 303. — P. 675–678.
9. Schmitz A. // Acta Diabetol. — 1992. — Vol. 29. — P. 47–69.
10. Stehouwer C. D. A., Lambert J., Donker A. J. M., van Hinsbergh V. W. M. // Cardiovasc. Res. — 1997. — Vol. 34. — P. 55–68.
11. Touyz R. M. // Curr. Hypertens. Rep. — 2000. — Vol. 2. — P. 98–105.

Поступила 07.10.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.611-004-02:616.379-008.64]-07:616.633.962.9

И. А. Бондарь¹, В. В. Климонтов¹, А. П. Надеев¹, Л. Б. Ким²

ЭКСКРЕЦИЯ ГИДРОКСИПРОЛИНА С МОЧОЙ И ЛОКАЛИЗАЦИЯ КОЛЛАГЕНА III, IV И VI ТИПОВ В КЛУБОЧКАХ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА С НЕФРОПАТИЕЙ

¹Новосибирская государственная медицинская академия, ²ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины (дир. — член-корр. РАМН В. А. Шкурупий) СО РАМН, Новосибирск

Цель работы — изучить метаболизм коллагена и аккумуляцию коллагена III, IV и VI типов в клубочках почек у больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа с ранними стадиями нефропатии. У 57 больных СД и 15 здоровых лиц определяли экскрецию пептидно-связанного и свободного гидроксипролина с мочой. У 17 больных проведено иммуногистохимическое исследование биоптатов почек с помощью моноклональных антител к коллагену III, IV и VI типов. Контролем служили почки 10 здоровых лиц, погибших от несчастных случаев. Значительное увеличение экскреции с мочой пептидно-связанного гидроксипролина обнаружено у больных СД с микро- и микроальбуминурией. Избыточная аккумуляция в клубочках коллагена IV и VI типов выявлена у 8 и 7 пациентов соответственно. Интерстициальный коллаген III типа обнаружен в клубочках у 9 больных, в то время как в контроле он отсутствовал. Полученные данные свидетельствуют о значительной интенсификации обмена коллагена и аккумуляции коллагена III, IV и VI типов в почечных клубочках у больных СД 1-го типа с ранними стадиями диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетическая нефропатия, метаболизм коллагена, коллаген III, IV, VI типа, гломерулосклероз.

The study was undertaken to investigate the metabolism of collagen and the accumulation of collagens III, IV, and VI in the glomeruli in patients with type 1 diabetes mellitus (DM) and early-stage nephropathies. The urinary excretion of peptide-bound and free hydroxyproline was determined in 57 patients with DM and 15 healthy individuals. Immunohistochemical investigations of their renal biopsy specimens were performed in 17 patients, by using monoclonal antibodies to collagens III, IV, and VI. The kidneys from 10 healthy individuals who had died due accidents served as a control. A significantly increased urinary excretion of peptide-bound hydroxyproline was found in patients with DM and micro- and macroalbuminuria. There was an excessive glomerular accumulation of collagens IV and VI in 8 and 7 patients, respectively. Interstitial collagen III was detected in the glomeruli of 9 patients while it was absent in the controls. The findings show the high rates of collagen metabolism and collagens III, IV, and VI accumulation in the glomeruli of patients with type 1 DM and early-stage diabetic nephropathy.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, collagen metabolism, collagens III, IV, and VI, glomerulosclerosis.

Диабетическая нефропатия (ДН) — одно из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета (СД). Несмотря на достигнутые успехи в ранней диагностике и лечении ДН, частота развития почечной недостаточности при СД 1-го типа остается высокой. Сложность проблемы усугубляется тем, что формирование диабетического гломерулосклероза начинается задолго до снижения функции почек, по-видимому, еще на доклинических стадиях нефропатии [1].

В основе склерозирования почечных клубочков, как и в основе любого склеротического процесса, лежит аккумуляция коллагена. Установлено, что развитие ДН связано с накоплением в базальных мембранах и мезангиальном матриксе клубочков коллагена IV типа [9, 12]. В некоторых исследованиях обнаружены появление коллагена III типа [9, 12] и аккумуляция коллагена VI типа [7, 10, 13] в клубочках при выраженной нефропатии. Экспрессия этих коллагенов в клубочках на ранних стадиях ДН не изучена.

Открытым остается вопрос и о маркерах обмена коллагена, пригодных для клинической практики. Обычно об обмене коллагена судят по экскреции с мочой его метаболитов, в частности гидроксипролина (ГП). Последний присутствует в моче в виде свободной и пептидно-связанной фракций [3]. В некоторых работах показано возрастание экскреции ГП у больных с ДН [2, 15], однако неясно, в какой мере это отражает обмен коллагена в почках.

С учетом изложенного целью работы явилось изучение экскреции свободного и пептидно-связанного ГП с мочой и локализации коллагена III, IV и VI типов в почечных клубочках у больных СД 1-го типа с ранними стадиями нефропатии.

Материалы и методы

Исследование экскреции ГП проведено у 57 больных СД 1-го типа (25 мужчин и 32 женщин в возрасте 16—53 лет; средний возраст $30,6 \pm 9,6$ года). В исследование не включали больных с нарушением азотовыделительной функции почек, заболеваниями почек недиабетического генеза, патологией костной системы, кетоацидозом, обострением сопутствующих заболеваний. Основные группы обследованных составили пациенты с нормальной экскрецией белка с мочой (группа ДН₀; $n = 25$) и микроальбуминурией (группа ДН₁; $n = 20$), в группу сравнения вошли больные с протеинурией (группа ДН₂; $n = 12$). Клинико-лабораторная характеристика групп приведена в табл. 1. Контрольная группа состояла из 15 здоровых лиц (8 мужчин и 7 женщин) в возрасте 18—48 лет. Содержание

пептидно-связанного и свободного ГП определяли в утренней порции мочи по методу П. Н. Шараева и соавт. [3]. Результаты определения уровня ГП позволяли установить количество экскретируемого креатинина.

Морфологические исследования биоптатов почек проведены у 17 больных, в том числе у 11 с нормоальбуминурией, у 4 с микроальбуминурией и у 2 с протеинурией и нормальным клиренсом креатинина (0,68 и 0,8 г/сут). Пункционную нефробиопсию выполняли с целью уточнения характера и выраженности поражения почек у пациентов с диабетической ретинопатией и/или артериальной гипертензией. Пациенты давали письменное информированное согласие на проведение биопсии. Процедуру осуществляли под ультразвуковым контролем в лаборатории ультразвуковой диагностики (зав. — А. В. Сасин) Новосибирской государственной областной клинической больницы. Образцы ткани почек фиксировали в 10% растворе формалина. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией, по Ван-Гизону. Проводили светоптическую микроскопию биоптатов, а также иммуногистохимические исследования локализации коллагена III, IV и VI типов в клубочках стрепто-видин-биотинным методом с помощью моноклональных антител фирмы "Novocastra Laboratories Ltd" (Великобритания). Контролем служили почки 10 здоровых лиц (5 мужчин и 5 женщин в возрасте 25—42 лет), погибших от несчастных случаев.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001) и программы BIOSTATISTICA 4.03 (S. A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык — "Практика", 1998). Применяли дисперсионный анализ (ANOVA), многофакторный регрессионный пошаговый анализ. Нормальность распределения проверяли по

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика групп больных СД

Показатель	Группа обследованных		
	ДН ₀ ($n = 25$)	ДН ₁ ($n = 20$)	ДН ₂ ($n = 12$)
Возраст, годы	$31,1 \pm 8,2$	$28,2 \pm 10,5$	$34,2 \pm 11,9$
Длительность СД, годы	$5,5 \pm 6,2$	$5,7 \pm 3,1$	$11,0 \pm 7,2^*$
Нб А _{1с} , %	$13,2 \pm 3,4$	$13,0 \pm 2,4$	$11,6 \pm 2,1$
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	$10,4 \pm 3,4$	$12,3 \pm 3,9$	$11,5 \pm 3,8$
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	$102,7 \pm 21,9$	$109,3 \pm 17,8$	$97,6 \pm 25,3$

Примечание. Звездочка — достоверное различие с группами ДН₀ ($p = 0,02$) и ДН₁ ($p = 0,007$).

критерию Шапиро—Уилкса, различия данных оценивали по критерию Стьюдента. В случае множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены как средние и стандартные отклонения ($M \pm SD$).

Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 2, у больных СД с микроальбуминурией и протеинурией выявлено увеличение содержания пептидно-связанного ГП в моче по сравнению с контрольной группой: в 1,7 раза ($p = 0,01$) и 2,2 раза ($p = 0,01$) соответственно. Тенденция к повышению экскреции свободного ГП не достигала степени статистической значимости. По мере увеличения тяжести нефропатии повышалось отношение пептидно-связанного ГП к свободному. Считается, что уровень пептидно-связанного ГП отражает одновременно степень распада и скорость биосинтеза коллагена [2]. В связи с этим найденное увеличение экскреции пептидно-связанного ГП можно интерпретировать как свидетельство интенсификации метаболизма коллагена у больных СД 1-го типа с микро- и макроальбуминурией.

Зависимость экскреции пептидно-связанного ГП от пола, возраста пациентов, длительности СД, стадии ретинопатии и нефропатии, показателей среднесуточной гликемии была изучена с помощью многофакторного регрессионного анализа. Установлено влияние на экскрецию ГП длительности заболевания и уровня глюкозы в крови (регрессионные коэффициенты $\beta = 0,53$ и $\beta = 0,52$ соответственно; коэффициент детерминации $R_2 = 0,81$; $p < 0,001$). Последнее согласуется с представлениями о роли гипергликемии в активации синтеза коллагена при СД. В опытах *in vitro* доказано, что в условиях повышенного уровня глюкозы эпителиальные, эндотелиальные и мезангиальные клетки клубочков резко усиливают продукцию коллагена IV типа [5].

При светооптическом исследовании биоптатов у всех обследованных больных выявлены изменения, характерные для начальных стадий ДН, в виде гипертрофии клубочков, расширения мезангиального матрикса, пролиферации мезангиальных клеток,

утолщения стенок капилляров, дистрофических и атрофических изменений канальцев. Степень этих изменений варьировала от минимальной до умеренно выраженной. При окраске по Ван-Гизону определялось диффузное расположение коллагеновых волокон в клубочках, более выраженное у больных с микро- и макроальбуминурией. Узелковый тип гломерулосклероза не выявлен ни в одном случае. Очевидно, это объясняется тем, что данный тип склероза клубочков встречается на более поздних стадиях ДН [11].

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов коллаген IV типа был обнаружен в базальных мембранах, мезангии и капсуле Боумена у всех больных СД и у лиц контрольной группы. При этом у 8 больных СД (у 6 с нормоальбуминурией, у 1 с микроальбуминурией и у 1 с протеинурией) отмечена диффузно-очаговая аккумуляция коллагена, в 4 случаях с резко положительной реакцией, чего не наблюдалось в контроле. У 6 пациентов этой подгруппы среднесуточное АД превышало 130/80 мм рт. ст. Коллаген IV типа, относящийся к классу минорных (нефибрилярных) коллагенов, является одним из основных структурных элементов мезангии и базальных мембран. В его функции входит обеспечение размероселективности почечного фильтра. Избыточная аккумуляция коллагена IV типа в базальных мембранах и мезангии считается характерным проявлением гломерулосклероза [9, 12].

Положительная реакция на коллаген VI типа в клубочках обнаружена у 7 больных; 4 пациента этой подгруппы имели нормальную экскрецию альбумина, у 3 выявлена микроальбуминурия. Среднесуточное АД у 4 больных оказалось выше 130/80 мм рт. ст. Слабоположительная реакция на коллаген VI типа отмечена у 5 обследованных. В контроле реакция варьировала от отрицательной до слабоположительной. О возможности обнаружения коллагена VI типа в почечных клубочках в норме сообщали и другие авторы [20]. Накопление этого коллагена ранее наблюдали при выраженной ДН в зонах диффузного [7, 13] и узелкового [7, 10, 13] гломерулосклероза. Имеются данные, что аккумуляция коллагена VI типа более характерна для диабетического гломерулосклероза, чем для гломерулопатий другой этиологии [7].

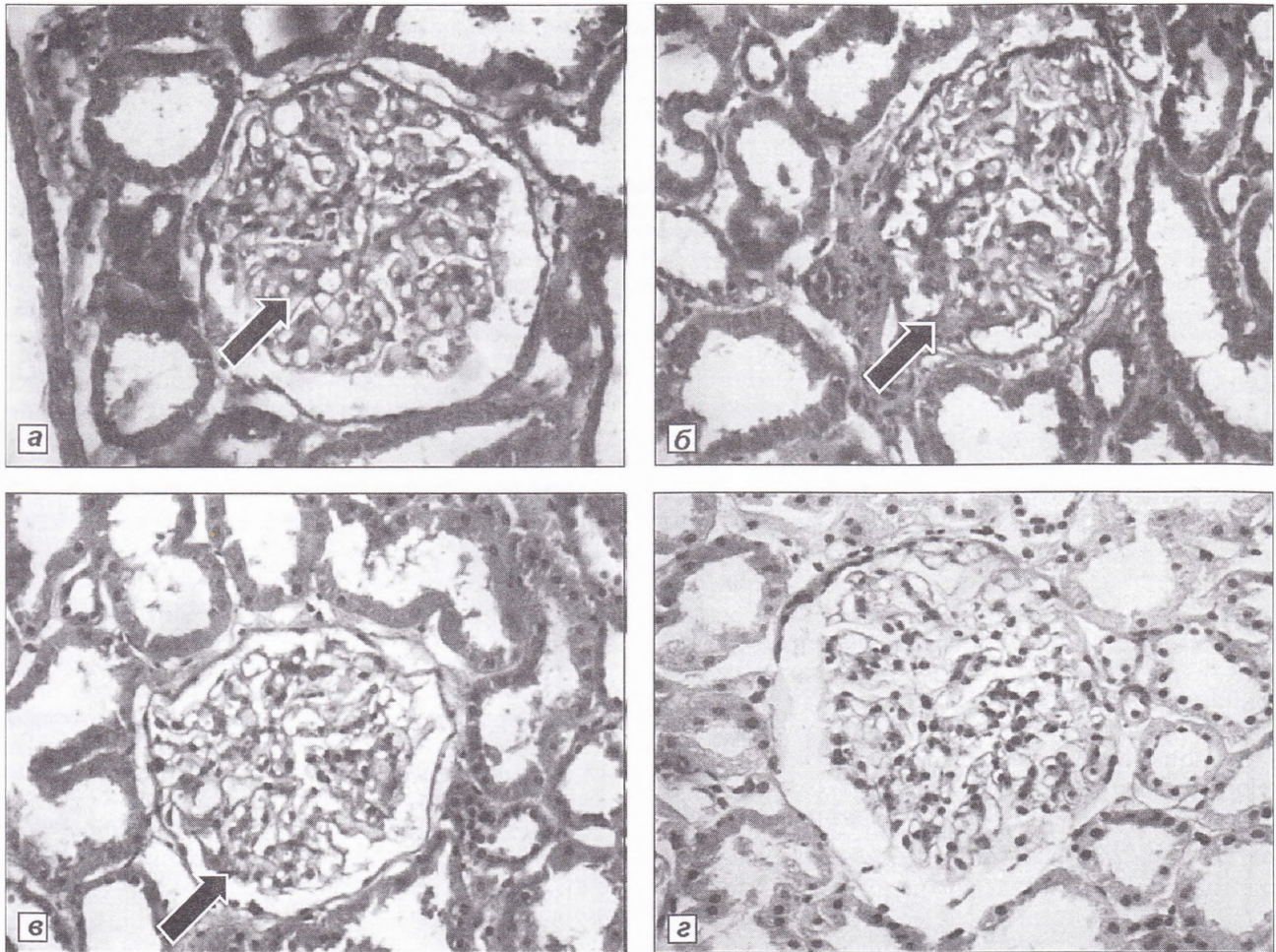
Положительная реакция на коллаген III типа в клубочках зафиксирована у 4 обследованных, еще у 5 выявлена слабоположительная реакция. Среди лиц с депозитами этого типа коллагена нормальную альбуминурию имели 5 пациентов, микроальбуминурию — 3, протеинурию — 1, повышение среднесуточного АД выше 130/80 мм рт. ст. — 5 человек. В контрольной группе коллаген III типа в клубочках не выявлялся. Известно, что в здоровых почках этот тип коллагена присутствует в интерстиции [12, 18]. Вместе с тем при патологии он может экспрессироваться в клубочках, что зафиксировано, в частности, при гломерулонефритах [18]. Описано накопление коллагена III типа в зонах узелкового [9] и тотального [12] гломерулосклероза у больных СД с выраженной нефропатией. В данной работе мы впервые обнаружили появление этого интерстициального коллагена в клубочках

Таблица 2

Экскреция ГП с мочой (в мг/ммоль креатинина) у больных СД 1-го типа с различными стадиями нефропатии

Показатель	Группа обследованных			
	контрольная ($n = 15$)	ДН ₀ ($n = 25$)	ДН ₁ ($n = 20$)	ДН ₂ ($n = 12$)
Пептидно-связанный ГП	$3,4 \pm 1,8$	$3,4 \pm 3,0$	$5,8 \pm 3,4^*$	$7,6 \pm 5,7^*$
Свободный ГП	$1,1 \pm 0,9$	$1,1 \pm 1,2$	$1,5 \pm 1,1$	$1,4 \pm 1,1$
Отношение пептидно-связанного/свободного ГП	$3,0 \pm 1,4$	$3,1 \pm 1,5$	$3,9 \pm 1,4^*$	$5,4 \pm 2,0^*$

Примечание. Звездочка — достоверное ($p < 0,05$) различие с контролем.



Иммуногистохимическое типирование коллагена IV, VI и III типов в биоптате почки больной С. с СД 1-го типа с микроальбуминурией. Окрашивание стрептовидин-биотиновым методом с моноклональными антителами к коллагену IV, VI и III типов. Ув. 400.

а — резко положительная реакция на коллаген IV типа в клубочке, диффузно-очаговый тип; б — положительная реакция на коллаген VI типа в клубочке; в — положительная реакция на коллаген III типа в клубочке; г — контрольное окрашивание без антител.

при формирующемся диффузном гломерулосклерозе на ранних стадиях ДН.

У всех больных с положительной реакцией на коллаген III типа отмечалась положительная или резко положительная реакция на коллаген IV и VI типов. Примером одновременной аккумуляции коллагена IV, VI и III типов в клубочках может быть представленный на рисунке фрагмент биоптата почки больной С., 19 лет, с длительностью СД 7 лет и микроальбуминурией 116 мг/сут.

При клинико-морфологическом анализе нами не выявлено отличий больных с избыточной локализацией коллагена VI, VI и/или III типов от остальных пациентов по возрасту ($27,3 \pm 6,4$ и $27,8 \pm 10,5$ года соответственно; $p > 0,05$), длительности СД ($5,2 \pm 4,9$ и $4,2 \pm 3,3$ года; $p > 0,05$), уровню Hb A_{1c} ($11,9 \pm 2,6$ и $13,2 \pm 3,8\%$; $p > 0,05$), скорости клубочковой фильтрации ($115,4 \pm 16,1$ и $105 \pm 10,2$ мл/мин; $p > 0,05$). Не было достоверных различий и в экскреции пептидно-связанного ГП ($2,6 \pm 2,5$ и $2,4 \pm 1,2$ мг/ммоль креатинина; $p > 0,05$). Вместе с тем у пациентов с избыточной аккумуляцией коллагена обнаружены более высокие цифры среднесуточного систолического и диа-

столического АД ($121,5 \pm 10,6$ и $111,4 \pm 7,6$ мм рт. ст.; $p = 0,06$; $79,8 \pm 4,8$ и $73,4 \pm 0,9$ мм рт. ст.; $p = 0,007$). Взаимосвязь депозитов коллагена в клубочках с более высоким уровнем АД может объясняться активацией ренин-ангиотензиновой системы. Ангиотензин II играет важную роль в развитии внутриклубочковой и системной гипертензии при ДН [1, 4] и, кроме того, является мощным стимулятором продукции коллагена [16].

Полученные данные доказывают наличие количественных и качественных изменений содержания коллагена в клубочках почек при СД. По-видимому, эти изменения связаны с глубоким нарушением синтетической функции клубочковых клеток. О последнем свидетельствуют и результаты исследований *in vitro*, в которых показано, что в условиях избытка глюкозы мезангиальные клетки повышают продукцию коллагена IV, а также VI [17] и I [19] типов.

Данные об интенсификации метаболизма коллагена и избыточной аккумуляции коллагена IV, III и VI типов в клубочках почек у больных с доклиническими стадиями ДН указывают на важность оценки обмена коллагена и разработки подходов к его коррекции в клинике. Для оценки метаболизма

коллагена у больных с ДН можно использовать определение экскреции с мочой пептидно-связанного ГП. Методика отличается доступностью и невысокой стоимостью, однако ее чувствительность на ранних (нормоальбинурических) стадиях ДН требует уточнения. Вопрос о коррекции обмена коллагена также остается открытым. Имеющиеся в настоящее время экспериментальные данные позволяют рассматривать ингибиторы АПФ [8] и гепарины [6] в качестве перспективных препаратов, способных препятствовать накоплению коллагена в почках при СД.

Выводы

1. У больных СД 1-го типа наблюдается интенсификация метаболизма коллагена, проявляющаяся увеличением экскреции с мочой пептидно-связанного ГП. Степень изменения метаболизма коллагена взаимосвязана с выраженностью нефропатии.

2. Развитие нефропатии у больных СД 1-го типа сопровождается избыточной аккумуляцией в клубочках почек коллагена IV и VI типов, а также появлением интерстициального коллагена III типа, в норме не присутствующего в клубочках. Накопление коллагенов начинается на ранних стадиях диффузного гломерулосклероза у больных с нормо- и микроальбинурией и сопровождается развитием артериальной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.

2. Казакова И. А., Трусов В. В., Черемискина И. Б. // Клини. лаб. диагн. — 2003. — № 10. — С. 19–22.
3. Шараев П. Н., Ботникова Е. А., Иванов В. М. и др. // Лаб. дело. — 1990. — № 12. — С. 23–25.
4. Brewster U. C., Setaro J. F., Perazella M. A. // Am. J. Med. Sci. — 2003. — Vol. 326, N 1. — P. 15–24.
5. Danne T., Spiro M. J., Spiro R. G. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42, N 1. — P. 170–177.
6. Gambaro G., D'Angelo A., Del Prete D. et al. // Am. J. Nephrol. — 1999. — Vol. 19, N 4. — P. 530–534.
7. Groma V. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1998. — Vol. 13, N 2. — P. 305–312.
8. McLennan S. V., Kelly D. J., Cox A. J. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 2. — P. 268–275.
9. Nerlich A., Schleicher E. // Am. J. Pathol. — 1991. — Vol. 139, N 4. — P. 889–899.
10. Nerlich A. G., Schleicher E. D., Wiest I. et al. // Kidney Int. — 1994. — Vol. 45, N 6. — P. 1648–1656.
11. Olsen S. // The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus / Ed. C. E. Mogensen. — Boston, 1994. — P. 141–150.
12. Razaque M. S., Koji T., Taguchi T. et al. // J. Pathol. — 1994. — Vol. 174, N 2. — P. 131–138.
13. Razaque M. S., Koji T., Harada T., Taguchi T. // Anal. Cell. Pathol. — 1997. — Vol. 15, N 3. — P. 175–181.
14. Riser B. L., Cortes P. // Ren. Fail. — 2001. — Vol. 23, N3–4. — P. 459–470.
15. Selby P. L., Shearing P. A., Marshall S. M. // Diabet. Med. — 1995. — Vol. 12, N 3. — P. 240–243.
16. Singh R., Alavi N., Singh A. K. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48, N 10. — P. 2066–2073.
17. Wakisaka M., Spiro M. J., Spiro R. G. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43, N 1. — P. 95–103.
18. Yoshioka K., Tohda M., Takemura T. et al. // J. Pathol. — 1990. — Vol. 162, N 2. — P. 141–148.
19. Zheng F., Fornoni A., Elliot S. J. et al. // Am. J. Physiol. Renal Physiol. — 2002. — Vol. 282, N 4. — P. F639–F648.
20. Zhu D., Kim Y., Steffes M. W. et al. // J. Histochem. Cytochem. — 1994. — Vol. 42, N 5. — P. 577–584.

Поступила 04.10.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.441-006.5-008.6-079.4

В. В. Фадеев¹, Н. А. Абрамова¹, С. А. Прокофьев³, Е. П. Гитель², Г. А. Мельниченко^{1,3}, И. И. Дедов^{1,3}

АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРУ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

¹Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов), ²лабораторная служба клиники акушерства и гинекологии (дир. — проф. Н. М. Побединский) ММА им. И. М. Сеченова, ³ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН

В основе патогенеза болезни Грейвса (БГ) лежит выработка стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), определение уровня которых в последние несколько лет стало внедряться в клиническую практику. В работе изучено диагностическое и дифференциально-диагностическое значение определения уровня АТ-рТТГ двумя методами первого поколения (с гетерологичным ТТГ): радиорецепторным анализом ("CIS bio international", Франция) и иммуноферментным анализом ("Medizum T. R. A."). Уровень АТ-рТТГ, а также антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ) исследовали у 206 пациентов, среди которых у 176 была диагностирована БГ, а у 30 — функциональная автономия (ФА) щитовидной железы, клинически, как правило, представленная многоузловым токсическим зобом. При сравнительном анализе 2 методов определения уровня АТ-рТТГ каких-либо преимуществ каждого из них выявлено не было, а их результаты значительно положительно коррелировали ($r = 0,91$; $p < 0,001$). Диагностическая чувствительность методов составила 80–88%, а специфичность — 60–70%. В результате сделаны выводы о том, что при отсутствии выраженной эндокринной офтальмопатии (ЭОП) клинические и традиционные инструментальные и лабораторные методы исследования не позволяют с достаточной точностью дифференцировать БГ и ФА щитовидной железы, тогда как использование определения уровня АТ-рТТГ существенно облегчает диагностику. Кроме того, было показано, что определение уровня ТВГ с помощью тест-систем, содержащих гетерологичный ТТГ, не может использоваться для оценки активности ЭОП.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, многоузловой зоб, эндокринная офтальмопатия, антитела.

The production of stimulating thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor antibodies (TSHR-Ab) whose level measurement has come into clinical use underlies the pathogenesis of Graves' disease (GD). This paper deals with the diagnostic and differentially diagnostic value of measurement of TSHR-Ab levels using two first-generation techniques (with heterological TSH): radioreceptor assay ("CIS bio international", France) and enzyme immunoassay ("Medizym" T.R.A.). The levels of TSHR-Ab, as well as thyroid peroxidase antibodies (TH-Ab) and thyroglobulin antibodies (TG-Ab) were studied in 206 patients among whom 176 patients were diagnosed as having GD and 30 had clinical thyroid functional autonomy (FA) generally appeared as multinodal toxic goiter. A comparative analysis of these two assays did not reveal some advantages of them and their results showed a significantly positive correlation ($r = 0.91$; $p < 0.001$). The diagnostic sensitivity of the assays was about 80–88% and their specificity was 60–70%. The findings led to the conclusion that in the absence of significant endocrine ophthalmopathy (EOP), clinical and routine instrumental and laboratory studies fail to differentiate GD and thyroid FA to sufficient accuracy whereas the measurement of the levels of TSHR-Ab substantially makes diagnosis easier. Moreover, it has been shown that the determination of the level of TBII using the test systems containing heterological TSH may not be used for the evaluation of the course of EOP.

Key words: Graves' disease, thyrotoxicosis, multinodular goiter, endocrine ophthalmopathy, antibodies.

Если в регионах с нормальным йодным потреблением лидирующей причиной стойкого тиреотоксикоза является болезнь Грейвса (БГ), то по мере утяжеления йодного дефицита все большее значение в этиологической структуре тиреотоксикоза начинает приобретать функциональная автономия (ФА) щитовидной железы (ЩЖ), которая в большинстве случаев клинически проявляется многоузловым токсическим зобом [9]. Тем не менее в ряде случаев макроскопические изменения ЩЖ (узлообразование, характер накопления радиофармпрепарата при скинтиграфии) не позволяют четко дифференцировать БГ и ФА, что было продемонстрировано рядом исследований [12], подходы же к лечению этих 2 заболеваний принципиально различаются — длительная (12–24 мес) консервативная тиреостатическая терапия может быть эффективной только у отдельных пациентов с БГ и никогда при ФА. Таким образом, исследования посвященные оптимизации дифференциальной диагностики БГ и ФА, актуальны.

Если ФА по патогенезу представляет собой йоддефицитное заболевание, которое развивается вследствие хронической, продолжающейся на протяжении многих десятилетий гиперстимуляции ЩЖ [9], то БГ является системным аутоиммунным заболеванием, в основе патогенеза которого лежит выработка стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) [11]. Как известно, антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и к тиреоглобулину (АТ-ТГ) не обладают специфичностью в отношении неаутоиммунных заболеваний ЩЖ. Кроме того, их носительство в общей популяции в отдельных возрастных группах достигает 10–15%. В связи с этим одно только повышение уровня АТ-ТПО или АТ-ТГ не может лежать в основе дифференциальной диагностики аутоиммунной и йоддефицитной патологии ЩЖ, в частности БГ и ФА. Более значение в этом плане может иметь определение уровня АТ-рТТГ.

Для определения уровня АТ-рТТГ используют различные методы. Наибольшее распространение в клинической практике получил радиорецепторный метод, описанный В. Smith и R. Hall [13], основанный на конкурентном ингибировании связывания ТТГ, меченного ^{125}I , с рецептором ТТГ. Благодаря своей относительной простоте данный метод — ТБИ (англ. TSH-binding inhibition — ингибирование связывания ТТГ) — был впоследствии принят множеством специалистов, а антитела, обнаруженные этим методом, были обозначены как ТБИИ (англ. TSH-binding inhibitory immunoglobulins — иммуно-

глобулины, ингибирующие связывание ТТГ). Более подробно проблема методов определения АТ-рТТГ обсуждается в нашем обзоре [2], а также в многочисленных зарубежных публикациях. Представленное исследование посвящено изучению значимости определения уровня АТ-рТТГ и ряда других показателей в дифференциальной диагностике БГ и ФА.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование было включено 206 пациентов, которых в 2001–2003 гг. госпитализировали в клинику эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова с различными формами токсического зоба. Кровь для определения уровня ТБИИ брали на 2–5-й день госпитализации, и все без исключения пациенты находились в состоянии некомпенсированного тиреотоксикоза. Среди 206 пациентов (возраст 45,5 года [34,3; 55]) было 185 женщин (возраст 46 лет [34; 55]) и 21 мужчина (возраст 44 года [39; 53]). В исследование включали всех пациентов, поступающих в клинику с подтвержденным диагнозом; других критериев включения в исследование не было, в связи с чем можно говорить о репрезентативной выборке пациентов с тиреотоксикозом, госпитализирующихся в стационар и проживающих в регионе легкого йодного дефицита, к которому относится Москва [3]. Критериями исключения из исследования явились любые другие заболевания, протекающие с тиреотоксикозом, кроме БГ и ФА (подострый, амиодарониндуцированный тиреоидит и др.).

Как это следует из современных представлений клинической эпидемиологии [5], оценка диагностического значения теста должна базироваться на сравнении его результата с результатом некоторого точного способа определения болезни, который часто обозначается как "золотой стандарт" (референтный или эталонный метод). В связи с этим наша задача осложнялась тем, что ни один из существующих отдельно взятых методов исследования не позволяет дифференцировать БГ и ФА, и диагноз всегда базируется на комплексе клинических и лабораторно-инструментальных данных. Единственным исключением является наличие у пациента выраженной эндокринной офтальмопатии (ЭОП), которая практически со 100% вероятностью независимо от каких-либо других данных позволяет поставить диагноз БГ. Тем не менее явная ЭОП имеет место далеко не во всех случаях БГ. В связи с этим после того, как все пациенты прошли полное об-

следование, было сделано необходимое первичное допущение, в соответствии с которым на основании комплекса клинических, лабораторных и инструментальных исследований каждому пациенту был поставлен нозологический диагноз — либо БГ, либо ФА. В дальнейшем все расчеты диагностической чувствительности и специфичности отдельных показателей осуществляли, исходя из первичного, установленного таким образом диагноза. При установлении нозологического диагноза исходили из следующего.

1. Пациентам с токсическим зобом и клинически выраженной ЭОП ($n = 70$) независимо от наличия или отсутствия других проявлений диагностировали БГ.

2. При отсутствии ЭОП:

2.1. Пациентам моложе 40 лет при отсутствии в ЩЖ узловых образований диагностировали БГ.

2.2. Пациентам старше 40 лет при отсутствии узловых образований в ЩЖ БГ диагностировали при диффузном и гомогенном повышении захвата ^{99m}Tc всей ЩЖ.

2.3. Пациентам с узловыми образованиями ЩЖ, "горячими" по данным сцинтиграфии, а также при выявлении признаков ФА части ЩЖ, не относящейся к узлам (локальное усиление захвата ^{99m}Tc и подавление перинодулярной паренхимы), ставили диагноз ФА.

Сходные принципы клинической дифференциальной диагностики использовали и в других подобных публикациях [12]. В результате первичный диагноз БГ был поставлен 176, а ФА — 30 (17,0%) пациентам. Диагностическую чувствительность того или иного показателя определяли как долю лиц с положительным результатом теста среди лиц с заболеванием, а специфичность — как долю лиц с отрицательным результатом теста среди лиц без этого заболевания [5].

Лабораторные методы. Уровень ТТГ (норма 0,4—4 мЕд/л) и свободного T_4 (норма 11,5—23,2 пмоль/л) оценивали иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immuline" на автоматическом анализаторе ("Diagnostic Products Corporation", Лос-Анджелес, США). Уровень АТ-ТПО (< 30 мЕд/л) и АТ-ТГ (< 40 мЕд/л) оценивали с помощью иммуноферментного метода набором "Хема-Медика" (Россия). Уровень ТВП оценивали двумя методами: 1) с помощью радиорецепторного анализа (РРА; $n = 206$) набором "CIS bio international" (Франция). Принцип метода основан на конкурентном связывании АТ-рТТГ сыворотки (без дифференцировки на блокирующие и стимулирующие) и бычьего ТТГ, меченного ^{125}I , за связывание со свиным рецептором ТТГ. Рекомендованная точка разделения нормальных и патологических значений (cut-off point) для уровня ТВП составила 11 МЕ/л; 2) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА; $n = 79$) набором "Medizym T. R. A." ("Medipan Diagnostica", Германия) с использованием свиного антигена. Рекомендованная точка разделения (cut-off) для уровня ТВП составила 9 МЕ/л ("серая" зона 4—9 МЕ/л).

Инструментальные методы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ проводили с помощью ап-

парата "Hitachi EUB-405 plus" с линейным датчиком 7,5 МГц. Увеличенным считали объем ЩЖ, превышающий 18 мл, рассчитанный по формуле J. Brunn (1981). Диффузным токсическим зобом (ДТЗ) обозначали диффузное увеличение ЩЖ без узловых образований, узловым (УТЗ) — узловые образования без увеличения объема ЩЖ, смешанным (СТЗ) — сочетание узлового зоба с общим увеличением ЩЖ, многоузловым (МТЗ) — несколько узловых образований в ЩЖ. Клинически значимыми считали узловые образования, превышающие 1 см в диаметре. При обнаружении таких образований всем пациентам выполняли пункционную биопсию; ни у одного из включенных в исследование пациентов данных, свидетельствующих об опухолевом процессе в ЩЖ, не получено. Сцинтиграфию ЩЖ проводили с использованием ^{99m}Tc (30—40 МБк), при этом в связи с тем, что ее проводили не всем пациентам, а по клиническим показаниям, диагностическая чувствительность и специфичность этого метода в работе не анализируются.

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 нескольких групп количественных данных — тест Крускала—Уоллиса (критерий H); множественные сравнения проводили с использованием критерия Данна (Q). Для сравнения относительных показателей использовали критерий χ^2 , для корреляционного анализа — расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Данные в тексте и таблицах представлены в виде Ме [25; 75] (Ме — медиана; 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

1. Сравнительный анализ методов определения ТВП и их дифференциально-диагностическое значение

Определение уровня ТВП методом РРА проведено у 79 пациентов с токсическим зобом (БГ была у 65, ФА — у 14), а методом ИФА — у 206 пациентов (БГ наблюдалась у 176, ФА — у 30). Как следует из рис. 1, уровни ТВП, измеренные двумя методами, статистически значимо положительно коррелируют ($r_s = 0,91$; $p < 0,001$) между собой. Уровни ТВП, измеренные обоими методами, существенно различались у пациентов с БГ и ФА (табл. 1, рис. 2). При использовании предложенных производителем наборов точек разделения нормы и патологии (cut-off points) полученные данные имели примерно одинаковую чувствительность и специфичность. Несколько более чувствительные, но менее специфичные показатели получены при использовании набора "Medizym" (ИФА), но эти различия оказались статистически незначимыми (см. табл. 1). Нужно отметить, что в целом с учетом предлагае-

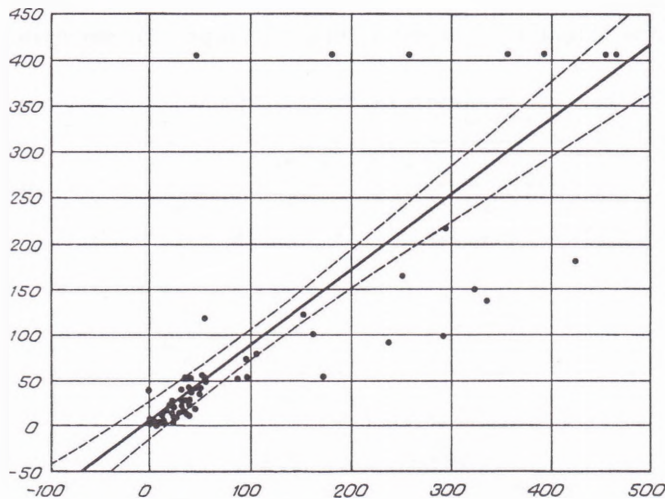


Рис. 1. Сравнение ($r_s = 0,91$; $p < 0,001$) результатов определения уровня ТВП двумя разными методами у больных ФА и БГ ($n = 79$). Здесь и на рис. 2 на графиках представлены линии регрессии и их 95% доверительные области.

По оси ординат — уровень ТВП (в Ед/л), определенный PPA; по оси абсцисс — уровень ТВП (в Ед/л), определенный ИФА.

мых точек разделения специфичность обоих методов была относительно небольшой (64,3 и 71,4% соответственно). Сочетание высокой чувствительности и относительно низкой специфичности теста свидетельствует о том, что повышение уровня ТВП при БГ, как правило, будет определяться, но оно может быть выявлено и при отсутствии БГ (т. е. при ФА). Изменяя точку разделения, как это показано на рис. 3 и в табл. 2, можно достичь оптимального соотношения чувствительности и специфичности. Следует еще раз заметить, что полученные цифры справедливы лишь при правильном разделении групп, которое проводили на основании клинических методов. Возможно, низкая специфичность связана с тем, что в группу пациентов с ФА ошибочно попало какое-то количество больных с БГ.

Увеличение точки разделения для наборов "Medizym" (ИФА) до 20 Ед/л приведет к увеличению специфичности теста до 83,3% (при закономерном снижении чувствительности до 70,8%).

Таблица 1

Сравнение радиорецепторного и иммуноферментного методов определения уровня ТВП (Ме [25; 75]) с использованием рекомендованных точек разделения (11 Ед/л для CIS; 9 Ед/л для "Medizym")

Заболевание, параметры	ТВП (CIS, PPA) ($n = 79$)	ТВП ("Medizym", ИФА) ($n = 206$)
БГ:		
уровень ТВП, Ед/л	40,8 [18,7; 118] ¹	41,5 [22,1; 58,8] ²
уровень повышен, абс. (%)	53 (81,5) из 65 ³	156 (88,6) из 176 ⁴
ФА:		
уровень ТВП, Ед/л	5 [2,3; 14,3] ¹	7,4 [1,0; 13,7] ²
уровень повышен, абс. (%)	4 (28,6) из 14 ³	13 (43,3) из 30 ⁴
Чувствительность, %	81,5 ⁵	88,6 ⁵
Специфичность, %	71,4 ⁶	56,7 ⁶

¹T = 1285; $p < 0,0001$. ³ $\chi^2 = 13,6$; $p < 0,0001$. ⁵ $\chi^2 = 1,5$; $p = 0,22$.
²T = 220,5; $p < 0,001$. ⁴ $\chi^2 = 32,7$; $p < 0,0001$. ⁶ $\chi^2 = 0,37$; $p = 0,55$.

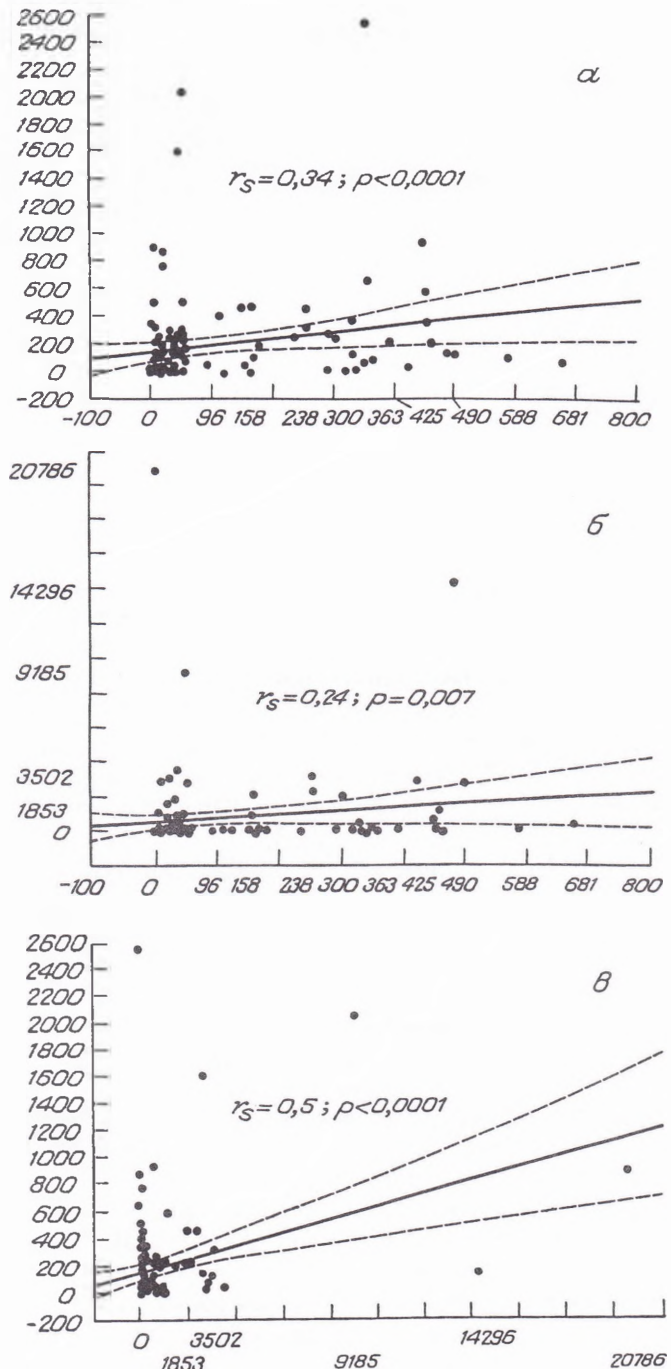


Рис. 2. Сравнение результатов определения уровня ТВП (ИФА) и классических антител к ЩЖ.

а — ТВП (ИФА) и АТ-ТПО; б — ТВП (ИФА) и АТ-ТГ; в — АТ-ТПО и АТ-ТГ. По осям ординат — уровень антител (в мЕд/л); а и в — АТ-ТПО; б — АТ-ТГ; по осям абсцисс: а и б — уровень ТВП (в Ед/л; ИФА); в — уровень АТ-ТГ (в мЕд/л).

Аналогичные показатели при увеличении точки разделения до 20 Ед/л для наборов CIS (PPA) составили 85,7 и 70,8% соответственно. Поскольку считается, что большую общую точность теста (оптимальный компромисс между чувствительностью и специфичностью) имеет тест с большей площадью по характеристической кривой [5], следует признать, что более эффективным оказалось определение уровня ТВП с помощью набора "Medizym" (ИФА). Этот вывод имеет большое практическое значение, поскольку проведение этого теста техни-

Таблица 2

Изменение чувствительности и специфичности (в %) определения уровня ТВП и классических антител к ЩЖ разными методами при увеличении значения точки разделения (cut-off point)

Точка разделения, Ед/л	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность	Специфичность
	CIS (PPA)		"Medizym" (ИФА)	
рекомендованная*	81,5	71,4	88,6	56,7
20	70,8	85,7	77,3 (136 из 176)	83,3 (25 из 30)
30	60	92,9	67,6	83,3
40	52,3	100	52,3	93,3
50	43,0	100	39,2	96,7
60	33,8	100	24,4	100

Точка разделения, мЕд/л	АТ-ТПО***		АТ-ТГ***	
рекомендованная**	65,1 (110 из 169) ($\chi^2 = 5,7$; $p = 0,02$)	83,3 (25 из 30)	63,6 (70 из 110) ($\chi^2 = 5,6$; $p = 0,018$)	50,0 (11 из 21) ($\chi^2 = 5,1$; $p = 0,02$)
100	49,1 (83 из 169) ($\chi^2 = 28,3$; $p < 0,0001$)	93,3 (28 из 30) ($\chi^2 = 0,6$; $p = 0,4$)	46,4 (51 из 110) ($\chi^2 = 27,2$; $p < 0,0001$)	81,0 (17 из 21) ($\chi^2 = 0,02$; $p = 0,9$)

Примечание. * — 11 Ед/л для CIS; 9 Ед/л для "Medizym"; ** 35 мЕд/л для АТ-ТПО; 40 мЕд/л для АТ-ТГ; *** — в скобках — по отношению к аналогичным показателям для ТВП с точкой разделения 20 Ед/л (выделены жирно).

чески существенно проще, чем для CIS (PPA), где используется радиоактивная метка. Наряду с этим известно, что оптимальная точка разделения лежит вблизи "плеча" характеристической кривой [5], в связи с этим таковой, возможно, следует признать уровень ТВП около 20 Ед/л. При этом следует заметить, что в данном случае определяли чувствительность и специфичность в дифференциальной диагностике БГ и ФА, а не расчет этих показателей относительно группы контроля без патологии ЩЖ.

2. Классические антитела к ЩЖ и их роль в дифференциальной диагностике БГ и ФА

Диагностическая чувствительность классических антител к ЩЖ (АТ-ТПО и АТ-ТГ) статистически значимо уступает таковой для ТВП (см. табл. 2.). Специфичность же определения уровня ТВП значимо не отличается от таковой для АТ-ТПО и тем более для АТ-ТГ, в связи с чем можно сделать вывод о преимуществе исследования уровня ТВП для дифференциальной диагностики БГ и ФА.

Как следует из табл. 3, при выделении из общей группы пациентов 130 больных, которым было проведено определение уровня всех 3 антител, выяснилось, что использование для определения уровня ТВП точки разделения в 20 Ед/л имеет специфичность 81,7% при чувствительности 80,9%. Совместное определение уровня ТВП и одного из классических антител существенно не увеличило специфичность ($\chi^2 = 0,91$; $p = 0,341$) дифференциальной диагностики БГ и ФА, но при этом статистически значимо снизило чувствительность ($\chi^2 = 37,3$; $p < 0,0001$). Таким образом, с целью дифференциальной диагностики БГ и ФА достаточно определения только уровня ТВП, а дополнительное исследование уровня классических антител к ЩЖ существенно не отражается на точности

диагностики, но увеличивает затраты на обследование пациента.

Как видно на рис. 2, в, уровни АТ-ТПО и АТ-ТГ статистически значимо положительно коррелируют ($r_s = 0,5$), что, видимо, отражает известную закономерность, в соответствии с которой редки те ситуации, когда при аутоиммунных тиреопатиях определяется изолированное повышение уровня АТ-ТГ без повышения уровня АТ-ТПО. Таким образом, для дифференциальной диагностики аутоиммунных тиреопатий, в том числе БГ, оценивать уровень обоих классических антител нет необходимости. Наряду с этим, как следует из рис. 2, а, б, уровни ТВП и АТ-ТПО, а также АТ-ТГ характеризуется весьма слабой, хотя и статистически значимой положительной корреляцией ($r_s = 0,34$ и $0,24$ соответственно), что подтверждает концепцию о большей специфичности ТВП для дифференциальной диагностики БГ.

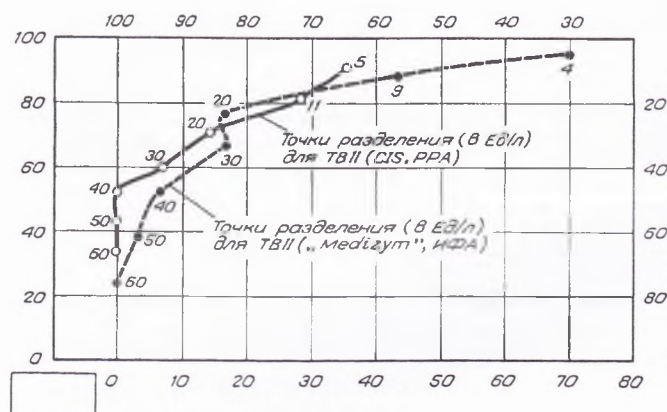


Рис. 3. Характеристические кривые (ROC-curve). Точность определения уровня ТВП (в Ед/л) двумя разными методами в дифференциальной диагностике БГ.

По осям ординат: слева: чувствительность, %, справа — 1-чувствительность, %; по осям абсцисс: сверху — специфичность, %, снизу — 1-специфичность (частота ложноположительных результатов, в %).

Таблица 3

Специфичность и чувствительность совместного определения уровня классических антител и ТВII в дифференциальной диагностике БГ и ФА (n = 130)

Показатель	БГ (n = 109)			ФА (n = 21)		
	+	-	чувствительность, %	+	-	специфичность, %
ТВII ("Medizym", ИФА), точка разделения 20 Ед/л	89	20	81,7 ¹	4	17	80,9 ²
ТВII + АТ – ТПО (> 100 мЕд/л)	44*	65	40,4 ¹	1**	20	95,2 ²
ТВII + АТ – ТГ (> 100 мЕд/л)	44*	65	40,4	3**	18	85,7

Примечание. * — число пациентов с БГ, у которых повышен уровень как ТВII, так и классических антител; ** — число пациентов с ФА, у которых не повышен уровень ТВII, но повышен уровень классических антител. ¹ $\chi^2 = 37,3$; $p < 0,0001$. ² $\chi^2 = 0,91$; $p = 0,341$.

3. Клинические данные в дифференциальной диагностике БГ и ФА

Как указывалось, первичное допущение, которое было сделано в этой работе, заключалось в разделении пациентов на группы с БГ и ФА на основании типичных данных клинической картины и инструментального исследования. Совершенно очевидно, что полученные выше показатели специфичности и чувствительности будут несколько иными, если пациенты с БГ были ошибочно отнесены в группу с ФА, и наоборот. В связи с этим целесообразно рассмотреть проблему носительства ТВII через призму отдельных клинических симптомов.

3.1. Эндокринная офтальмопатия. Как уже указывалось, среди 176 пациентов с предполагаемым диагнозом БГ клинически явная ЭОП имела место у 70. Выраженная ЭОП является однозначным дифференциально-диагностическим маркером БГ. Наряду с этим не у всех пациентов с ЭОП (табл. 4) определялось повышение уровня ТВII, что свидетельствует о том, что диагностическая чувствительность этого метода составляет менее 100% и само по себе отсутствие повышения уровня ТВII не исключает БГ. Разницы по уровню ТВII между груп-

пами пациентов с ЭОП разной тяжести не выявлено ($N = 1,47$; $p = 0,48$). Хотя этот уровень у пациентов с ЭОП III степени кажется более высоким, статистически значимых различий получить не удалось, наиболее вероятно, в связи с малочисленностью этой группы. Поскольку различий не отмечено между достаточно большими группами пациентов с ЭОП I и II степени, можно сделать вывод о том, что определение уровня ТВII рассматриваемыми методами малопригодно для оценки динамики ЭОП, хотя, наиболее вероятно, это связано с несовершенством клинической классификации ЭОП, которая в полной мере не отражает активность аутоиммунного процесса. Последнее предположение косвенно подтверждает тот факт, что распространенность повышения уровня ТВII независимо от выбранной точки разделения (см. табл. 4) и сам уровень ТВII (рис. 4) были статистически значимо выше в группе пациентов с ЭОП. Наиболее вероятно, это связано с тем, что при БГ с ЭОП имеет место более интенсивный и системный аутоиммунный процесс, хотя, с другой стороны, в какой-то мере это может быть обусловлено тем, что в группу пациентов без ЭОП потенциально могло попасть некоторое количество больных с ФА.

Таблица 4

Сравнительная характеристика пациентов с БГ с ЭОП и без нее

Показатель	БГ + ЭОП (n = 70)				БГ без ЭОП (n = 106)
	ЭОП	ЭОП I степени (n = 46)	ЭОП II степени (n = 20)	ЭОП III степени (n = 4)	
Мужчины/женщины	9/61				12/94
Возраст, годы (Me [25; 75])	47 [38,3; 57,8] ⁴				42 [29,3; 52]
Зоб					ДТЗ — 78; УТЗ — 1; МТЗ — 2; СТЗ — 7; зоба нет — 19 (17,9)
		ДТЗ — 43; зоба нет — 16 (22,9); МТЗ — 2; СТЗ — 9			
Объем ЩЖ, мл (Me [25; 75])	28 [20; 37,9]				25,5 [19,7; 33,5]
ТВII (ИФА), Ед/л (Me [25; 75])	57,1 ¹ [37,7; 244,0]	59,6 [37,7; 247,9]	51,4 [35,4; 222,7]	190 [56,1; 331,4]	36,5 ¹ [18,9; 50,9]
ТВII > 9 Ед/л	65 (92,9) ²	43 (93,5)	18 (90)	4 (100)	81 (76,4) ²
ТВII > 20 Ед/л	59 (84,3) ³	38 (82,6)	17 (85,0)	4 (100)	68 (64,2) ³
АТ-ТПО, мЕд/л (Me [25; 75])	74,5 [18,8; 250,0]	108 [21,8; 257,3]	56,5 [3,5; 139,3]	388 [95,5; 705,5]	94 [25,0; 277,5]
АТ-ТГ, мЕд/л (Me [25; 75])	45,0 [20,0; 37,9]	45,0 [19,5; 175,5]	69,0 [1,0; 141,0]	80 [24,9; 135,5]	90 [25,0; 504]

Примечание. В скобках — процент. ¹T = 7222,0; $p < 0,0001$. ² $\chi^2 = 6,94$; $p = 0,005$. ³ $\chi^2 = 7,54$; $p = 0,006$. ⁴T = 6920,5; $p = 0,028$.

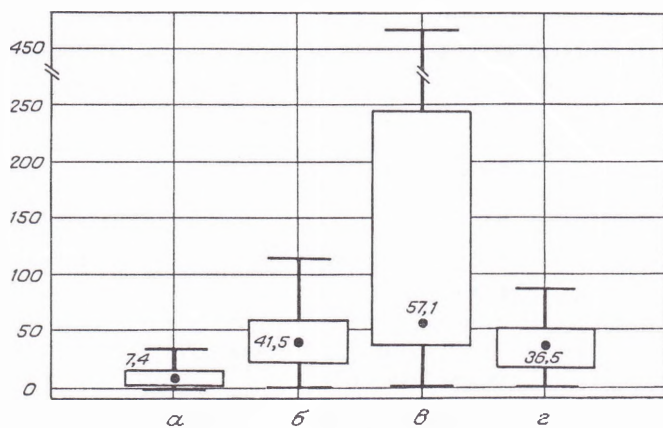


Рис. 4. Уровень ТВП (в Ед/л) у пациентов с ФА, в общей группе больных БГ и у больных БГ с ЭОП и без нее. На "коробочных" графиках представлены медиана, 25-й и 75-й перцентили и размах значений. Различия уровней ТВП значимы между всеми группами вместе ($N = 3131,9$; $p < 0,0001$) и между всеми группами при попарных сравнениях (тест Данна; $p < 0,05$).

а — ФА ($n = 30$); б — общая группа БГ ($n = 176$); в — БГ + ЭОП ($n = 70$); г — БГ без ЭОП ($n = 96$).

Пациенты с БГ без ЭОП были статистически значимо моложе больных с ЭОП ($T = 6920,5$; $p = 0,028$), но, возможно, это определялось большей длительностью заболевания у пациентов второй группы, на протяжении которой манифестировала и/или утяжелялась ЭОП. Значимых различий уровней классических антител к ЩЖ между группами пациентов с ЭОП и без нее, а также с ЭОП различной тяжести не выявлено.

3.2. Макроскопические изменения ЩЖ. Распространенность макроскопических изменений ЩЖ при БГ и ФА представлена в табл. 5. Как и следовало ожидать, при БГ в большинстве случаев (69,9%) имел место ДТЗ. Тем не менее в 18,2% увеличения ЩЖ не выявлено, а в 11,9% случаев при УЗИ определялись узловые образования. Таким образом, не менее чем в 30% случаев БГ речь не

идет о ДТЗ, в связи с чем широко использующийся для обозначения этого заболевания термин "диффузный токсический зоб", на наш взгляд, во-первых, не отражает всего клинического полиморфизма БГ, а во-вторых, что более значимо, не отражает системности аутоиммунного процесса, что принципиально при планировании лечения токсического зоба. Наряду с этим диагностическая чувствительность (88,1%) и специфичность (83,3%) ДТЗ и отсутствия в ЩЖ узловых образований достаточно велики. Хотя, следует заметить, это может быть связано с тем, что на этом признаке базировалось исходное разделение пациентов на группы. Уровень ТВП, измеренный методом ИФА (Medizym), при БГ статистически значимо, но слабopоложительно коррелировал с объемом ЩЖ, который весьма косвенно отражает напряженность аутоиммунного процесса ($r_s = 0,4$; $p < 0,0001$); для ТВП, определенного методом РРА (CIS) коэффициент ранговой корреляции составил всего 0,28 ($p = 0,023$), но в последнем случае была обследована меньшая выборка пациентов.

4. Этиологическая структура токсического зоба в регионе легкого йодного дефицита

В наше исследование включены все пациенты с токсическим зобом, которых за определенный период времени госпитализировали в клинику эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова. Таким образом, речь идет о случайной выборке больных с тиреотоксикозом, активно обращающихся за специализированной медицинской помощью. Как следует из представленных данных, в этиологической структуре госпитализированных больных с токсическим зобом абсолютно доминирует БГ (76,5%). Тем не менее, принимая во внимание тот факт, что Москва является регионом легкого йодного дефицита [3], можно ожидать, что в общепопуляционной этиологической структуре токсического зоба доля ФА несколько больше, поскольку последняя чаще встречается среди лиц старшей возрастной

Таблица 5

Макроскопические изменения ЩЖ с БГ ($n = 176$) и ФА ($n = 30$) некоторые клинические характеристики пациентов и их дифференциально-диагностическое значение

Макроскопическая характеристика ЩЖ (УЗИ)	БГ	ФА	χ^2 ; p	Чувствительность, %	Специфичность, %
ДТЗ	123	5 (16,7)	28,6; $< 0,0001$	69,9	25
СТЗ	16	8 (26,7)	6,1; 0,014	9,1	73,3
УТЗ и МТЗ без увеличения объема	4	18 (60)	83,6; $< 0,0001$	2,3	40
нет зоба и узловых образований > 1 см	32	2 (6,7)	1,7; 0,2	18,2	93,3
узловые образования > 1 см	21	25 (83,3)	71,3;	11,9	16,7
нет узловых образований > 1 см	155	5 (16,7)	$< 0,0001$	88,1	83,3
Возрастно-половые особенности:					
мужчины	21	0	2,8;	11,9	100
женщины	155	30 (100)	0,1	88,1	0
возраст, годы (Ме [25; 75])	44 [33,8; 53]	55 [46,3; 64]	$T = 4235$; $p < 0,0001$		
число лиц в возрасте:					
≤ 40 лет	70	4 (13,3)	6,7;	39,8	86,7
> 40 лет	106	26 (86,7)	0,01	60,2	13,3
> 50 лет	60	20 (66,7)	10,1; 0,01	34,1	33,3
> 60 лет	23	10 (33,3)	6,4; 0,01	13,1	66,7

Примечание. В скобках — процент.

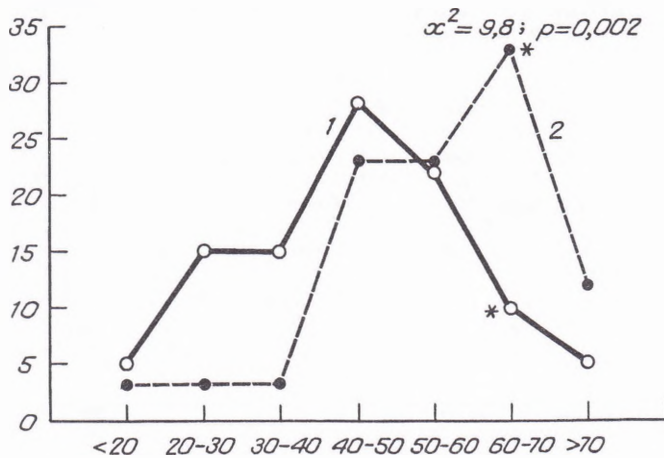


Рис. 5. Возрастная структура пациентов с БГ (1) и ФА (2).

По оси ординат — доля пациентов (в %); по оси абсцисс — возраст (в годах). * — достоверность различий.

группы и протекает значительно менее манифестно. Возрастная структура 2 заболеваний характеризуется типичной закономерностью: пик заболеваемости БГ приходится на 40—50 лет, тогда как ФА — на 60—70 лет (см. табл. 5, рис. 5).

Обсуждение

Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что в целом определение уровня ТВП описанным методом позволяет существенно улучшить точность дифференциальной диагностики БГ и ФА. Его специфичность и особенно чувствительность существенно превосходят таковые для классических антител к ШЖ, которые до последнего времени продолжают широко использоваться для диагностики аутоиммунных тиреопатий. Тем не менее результаты этого теста можно интерпретировать лишь в комплексе с данными клинической картины и инструментальных методов, поскольку он не обладает 100% чувствительностью и специфичностью. Интересно заметить, что то же самое можно сказать и о значении определения уровня АТ-ТПО в диагностике аутоиммунного тиреоидита. Похожие результаты были получены и в ряде других работ [4, 7, 8, 10], подробный обзор которых был нами уже опубликован [2]. Как в нашей, так и в ряде работ показано, что у части пациентов с классическими признаками ФА (многоузловой зоб, "горячие" узлы, отсутствие ЭОП, пожилой возраст) может определяться повышенный уровень ТВП. Так, I. Pedersen и соавт. выявили ТВП у 17% пациентов с типичным МТЗ, что объяснили возможным развитием БГ на фоне предсуществующего многоузлового зоба [12].

В противоположность опубликованной недавно работе Г. А. Герасимова и соавт. [1], в которой определение уровня ТВП проводили с помощью наборов CIS, нами не получено данных о том, что их уровень напрямую коррелирует с тяжестью ЭОП. Изучение этого аспекта проблемы представляется нам, возможно, даже более актуальным, чем определение уровня ТВП, для дифференциальной диагностики различных вариантов токсического зоба:

дело в том, что такая дифференциальная диагностика принципиально осуществима на основании других методов (клиническая картина, УЗИ, сцинтиграфия), тогда как до настоящего времени в клинической практике отсутствует более или менее информативный маркер активности ЭОП, что во многом определяет неудовлетворительные результаты ее лечения.

Наиболее вероятно, невозможность использования уровня ТВП в качестве единственного теста ("золотого стандарта") в дифференциальной диагностике БГ и ФА определяется тем, что эта методика не позволяет разделять стимулирующие и блокирующие АТ-рТТГ, а также тем, что в систему входит гетерологичный (свиной) рецептор ТТГ. Значительно большую чувствительность и специфичность определения уровня ТВП позволяет достичь использование систем с человеческим антигеном, которые компания BRAHMS стала производить с 1999 г. [6]. Тем не менее это исследование, с одной стороны, тоже не обладает 100% диагностической ценностью, но, с другой стороны, значительно дороже. Судя по всему, это опять же связано с тем, что и этот метод не позволяет разделить антитела, стимулирующие и блокирующие рецептор ТТГ, что на сегодняшний день осуществимо только биологическими методами. В связи с этим нельзя исключить, что с позиции соотношения цены и качества использование определения уровня ТВП наборами с гетерологичным антигеном вполне оправдано. Кроме того, относительная дешевизна таких наборов, видимо, определит их достаточно широкое использование на протяжении последующих лет. В связи с этим мы сочли необходимым проведение представленного исследования, которое позволило охарактеризовать дифференциально-диагностическое значение этого теста. Другим и не менее важным аспектом проблемы, который не рассматривается в этой работе, является изучение роли определения уровня ТВП для прогноза рецидива (ремиссии) БГ на фоне консервативной терапии, а также для прогноза развития неонатального тиреотоксикоза у детей, рожденных женщинами с БГ.

Выводы

1. У пациентов с токсическим зобом при отсутствии выраженной ЭОП клинические и традиционные инструментальные и лабораторные методы исследования (УЗИ, определение классических антитиреоидных антител) не позволяют с достаточной точностью дифференцировать БГ и ФА ШЖ.

2. Определение уровня ТВП с помощью тест-систем, содержащих гетерологичный ТТГ, позволяет существенно увеличить точность дифференциальной диагностики и токсического зоба, но его результаты необходимо интерпретировать лишь в комплексе с данными других методов исследования.

3. Определение уровня ТВП с помощью тест-систем, содержащих гетерологичный ТТГ, вероятно, не может использоваться для оценки активности ЭОП.

4. Диагностическая точность результатов определения уровня ТВП с помощью ИФА не уступает таковой для РРА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А., Петунина Н. А., Павлова Т. Л., Трухина Л. В. // Пробл. эндокринолог. — 2001. — № 4. — С. 38—40.
2. Колода Д. Е., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринолог. — 2005. — № 2. — С. 8—13.
3. Назаров А. Н., Майорова Н. М., Свириденко Н. Ю. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1994. — № 4. — С. 11—13.
4. Свириденко Н. Ю., Крюкова И. В., Кеда Ю. М. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1998. — № 1. — С. 21—24.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М., 1998.
6. Costagliola S., Swillens S., Nocoli P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 1540—1544.
7. Gupta M. K. // Clin. Chim. Acta. — 2000. — Vol. 293. — P. 1—29.
8. Kakinuma A., Chazenbalk G. D., Jaume J. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2129—2134.
9. Laurberg P., Pedersen K. M., Hreidarsson A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 3. — P. 765—769.
10. Murakami M., Miyashita K., Kakizaki S. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 133. — P. 80—86.
11. Orgiazzi J. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2000. — Vol. 29. — P. 339—355.
12. Pedersen I. B., Knudsen N., Perrild H. et al. // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 55, N 3. — P. 381—390.
13. Smith Rees B., Hall R. // Lancet. — 1974. — Vol. 2. — P. 427—431.

Поступила 20.10.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.441-008.64-02:615.22]-036.1

Н. В. Молашенко, Н. М. Платонова, Н. Ю. Свириденко, Т. В. Солдатова, С. А. Бакалов, С. Е. Сердюк

ОСОБЕННОСТИ ГИПОТИРЕОЗА, РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ НА ФОНЕ ПРИЕМА КОРДАРОНА

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

Одним из нарушений функции щитовидной железы может быть гипотиреоз, возникающий на фоне приема кордарона (ГК). Мы исследовали клинические особенности этого состояния у 26 пациентов, проживающих в Москве и Московской области (регионы легкого и умеренного йодного дефицита). Определяли уровень ТТГ, свТ₄, свТ₃, антитела к тиреоидной пероксидазе и ТГ, показатели липидного спектра крови, выполняли УЗИ ЩЖ, мониторингирование ЭКГ по Холтеру. Выявлено, что ГК развивается на фоне как патологически измененной (66%), так и интактной ЩЖ (34%). При анализе течения нарушений сердечного ритма (НРС) при развитии ГК установлено, что это состояние не приводит к их рецидивированию. У пациентов с ГК по сравнению с лицами контрольной группы выявлено повышение частоты дислипидемии ($p < 0,05$). Изменения в липидном спектре крови проявлялись повышением показателей ОХС и ХС ЛПНП ($p < 0,05$), также выявлена положительная корреляционная связь между уровнем ТТГ и этими показателями. Назначение заместительной терапии L-тироксином по индивидуальным показаниям на фоне продолжения приема кордарона не привело к рецидивированию предшествующих НРС и способствовало снижению показателей липидного спектра крови. Таким образом, ГК — состояние, не приводящее к утрате антиаритмической эффективности кордарона, проявляется нарушениями липидного спектра крови. При необходимости возможно проведение заместительной терапии L-тироксином на фоне продолжения приема антиаритмика.

Ключевые слова: кордарон, гипотиреоз, нарушения сердечного ритма, дислипидемия.

Hypothyroidism (HT) is one of the thyroid dysfunctions occurring with the use of cordorone. The authors examined the clinical features of this condition in 26 patients living in Moscow and its region (mild and moderate iodine deficiency areas). The blood levels of thyrotropic hormone (TTH), free thyroxine (T₄), free triiodothyronine (T₃), thyroid peroxidase antibodies, and lipid spectrum were estimated. Thyroid ultrasound study and Holter ECG monitoring were performed. HT was found to develop in the presence of the abnormally changed (66%) and intact (34%) thyroid. Examining the course of cardiac arrhythmias (CA) as HT progresses has ascertained that this condition does not lead to their recurrences. As compared with the controls, the patients were found to have higher frequencies of dyslipidemias ($p < 0.05$). Blood lipid changes appeared as the higher levels of total and LDL cholesterol ($p < 0.05$); a positive correlation was also established between these parameters and the levels of TTH. The use of L-thyroxine replacement therapy, as indicated on an individual basis, during ongoing cordorone intake did not result in relapses of prior CA and it contributed to blood lipid spectrum parameters. Thus, HT is a condition that does not cause a loss of the antiarrhythmic effects of cordarone manifests itself as the impaired blood lipid spectrum. L-thyroxine replacement therapy may be, if required, performed during the ongoing use of an antiarrhythmic agent.

Key words: cordarone, hypothyroidism, cardiac arrhythmias, dyslipidemia.

Кордарон (амиодарон) — антиаритмический препарат III класса с высоким содержанием йода — в 1 таблетке (200 мг) препарата содержится 74 мг йода, при метаболизме которого высвобождается около 6—9 мг элемента в сутки. Частота его применения среди всех антиаритмических препаратов в Европе составляет 24,1% [6]. Препарат обладает уникальными фармакологическими свойствами, характерными для всех 4 классов антиаритмических препаратов, что делает его применение эффективным при лечении больных с желудочковыми

ми и наджелудочковыми нарушениями ритма сердца (НРС), резистентными к другим препаратам [1, 2, 6].

Распространенность гипотиреоза на фоне приема кордарона (ГК) колеблется от 6% в странах с низким до 13% — с высоким потреблением йода. Наиболее часто ГК встречается у лиц пожилого возраста и женщин, возможно, как результат повышенной распространенности среди них тиреоидной патологии (отношение полов 1,5:1) [4, 11]. У лиц с сопутствующим хроническим аутоиммунным

тиреоидитом (АИТ) лечение кордароном, как правило, ускоряет развитие гипотиреоза [11, 12]. ГК может быть транзиторным или постоянным, последний почти всегда связан с предшествующими заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) [9].

Возникновение гипотиреоза объясняется длительным блоком органификации йода и нарушением синтеза тиреоидных гормонов в ЩЖ (эффект Вольфа—Чайкова). Кроме того, дополнительный вклад вносят действие препарата на содержание тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови, влияние на течение предшествующих аутоиммунных процессов в ЩЖ и, возможно, запуск апоптоза.

В клинической картине, как правило, отмечаются классические признаки: утомляемость, сухость кожи, зябкость, запоры, сонливость, ухудшение внимания, отечный синдром, брадиаритмии и др. Субклинический гипотиреоз (СГ) протекает бессимптомно, но возможны нарушения липидного обмена, психические расстройства (ухудшение памяти, депрессия) [3, 5, 7].

Диагностика ГК основана на определении сниженного уровня свободного T_4 (св T_4) и повышенного содержания ТТГ либо изолированного повышения уровня ТТГ при СГ.

Для коррекции ГК можно назначить заместительную терапию тиреоидными гормонами либо отменить кордарон. После отмены препарата эутиреоз, как правило, восстанавливается в течение нескольких месяцев в связи с длительным периодом выведения лекарства. Часто на практике отмена кордарона невозможна, так как препарат применяют по жизненным показаниям, особенно для лечения тяжелых желудочковых тахикардий. В таких случаях лечение кордароном продолжают и пациентам назначают L-тироксин для нормализации уровня ТТГ [4, 10].

Вопрос о терапии СГ у пациентов пожилого возраста с кардиальной патологией остается дискуссионным. Не проведено крупных рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности заместительной терапии у этой группы больных, и как следствие нет четких рекомендаций по этому вопросу. Большинство зарубежных авторов рекомендуют индивидуальный подход к пациенту, взвешивание риска за и против и тщательный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы при проведении заместительной терапии. Целью терапии у лиц пожилого возраста является улучшение качества жизни, что можно достигнуть при использовании минимальных доз L-тироксина [3, 8, 13].

В настоящей работе представлены данные об особенностях ГК у пациентов, проживающих в Москве и Московской области, и подходах к диагностике и коррекции этого состояния.

Материалы и методы

Обследовано 26 человек с ГК (24 пациента с СГ и 2 — с манифестным гипотиреозом), из них 6 женщин и 20 мужчин; средний возраст обследованных $60 \pm 9,8$ года. Уровни гормонов ($Me [X_{1/4}; X_{3/4}]$): ТТГ — $9,9 [4,9; 10,3]$ мЕд/л; св T_4 — $14,7 [11,4; 18,2]$

пмоль/л; свободный T_3 (св T_3) — $5,8 [5,3; 6,8]$ пмоль/л; длительность приема кордарона — $24 [12; 66]$ мес. По данным зарубежных исследователей, транзиторное повышение уровня ТТГ на фоне приема кордарона встречается в первые 3 мес приема препарата [9]. В нашем исследовании длительность терапии составила 12—66 мес; для исключения транзиторного характера повышения уровня ТТГ его определение проводили исходно и через 6 мес в наблюдаемой группе пациентов с СГ, после чего принимали решение о необходимости назначения L-тироксина. По данным анализа историй болезни пациентов, до назначения кордарона нарушений функции ЩЖ не было. Структура сопутствующей патологии ЩЖ, сердечно-сосудистой системы и показания к терапии кордароном представлены в табл. 1.

В процессе проведения данной работы 15 пациентам с СГ на фоне приема кордарона назначали заместительную терапию L-тироксином.

Определяя показания к заместительной терапии при СГ, мы пользовались рекомендациями Американской коллегии врачей, а также J. Folder, P. Singer [8, 13]: 1) уровень ТТГ выше 10 мЕд/л; 2) диффузное увеличение ЩЖ по данным УЗИ; 3) изменения биохимических показателей липидного спектра крови — увеличение хотя бы одного из показателей (общего холестерина — ОХС, триглицеридов — ТГ, холестерина липопротеидов низкой плотности — ХС ЛПНП) выше нормативных для использованного метода определения.

Начальная доза L-тироксина составила 12,5 мкг с повышением ее на 12,5 мкг каждые 4—8 нед под контролем ТТГ. Подбор и увеличение дозы L-тироксина проводили под контролем ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, жалоб больных. Ни в одном случае не зафиксировано отрицательной динамики сегмента ST и увеличения частоты сердечных сокращений. Больные не предъявляли жалоб на боли за грудиной и возникновение

Таблица 1

Структура сопутствующей патологии ЩЖ, сердечно-сосудистой системы и НРС у пациентов с гипотиреозом, развившимся на фоне приема кордарона ($n = 26$)

Вид патологии	Число пациентов	
	абс.	%
Патология ЩЖ:		
АИТ	11	42
узловой и многоузловой зоб	2	8
сочетание АИТ и узлового зоба	2	8
диффузное увеличение ЩЖ	2	8
отсутствие патологии ЩЖ	9	34
Патология сердечно-сосудистой системы:		
инфаркт миокарда в анамнезе	18	68
дилатационная кардиомиопатия	1	4
аритмогенная дисплазия левого желудочка	1	4
пороки сердца	2	8
гипертоническая болезнь	2	8
отсутствие органической патологии сердца	2	8
Показания к терапии кордароном (НРС):		
пароксизмальная желудочковая тахикардия	8	31
желудочковая экстрасистолия	10	38
пароксизмальная мерцательная аритмия	8	31

НРС. Целью терапии было достижение уровня ТТГ до верхней границы нормы или выше верхней границы нормы (до 5–6 мЕд/л; по индивидуальной переносимости).

У пациентов с СГ, развившимся на фоне приема кордарона, проводили сравнительный анализ показателей липидного спектра крови. В контрольную группу вошли 24 пациента (4 женщины и 20 мужчин, средний возраст $60,5 \pm 9,5$ года): 18 — с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом, 4 — с пороками сердца, 1 — с гипертонической болезнью и 1 — с постмиокардитическим кардиосклерозом, получающие кордарон (длительность приема 24 [12; 42] мес), но находящиеся в состоянии эутиреоза (уровни гормонов: ТТГ — 1,5 [1,1; 1,9] мЕд/л, свТ₄ — 18,1 [16,6; 19,1] пмоль/л, свТ₃ — 6,4 [5,7; 6,8] пмоль/л. Пациенты обеих групп не различались по возрасту, длительности терапии кордароном, показателям свТ₄ и свТ₃ ($p > 0,05$; метод Манна—Уитни).

Оценивали также динамику показателей липидного спектра на фоне заместительной терапии. Исследовали характер течения нарушений сердечного ритма.

Комплексное клинико-лабораторное обследование включало в себя осмотр эндокринолога и кардиолога, УЗИ ЩЖ с цветным доплеровским картированием (на ультразвуковом сканере "Hewlett Packard Image Point HX"), суточное ЭКГ-мониторирование по Холтеру (с использованием регистрирующего устройства "Rozin", модель 151, США; дешифрацию записей производили на системе Astrocord® HS-2, ЗАО "Медитек", Россия), оценку содержания в крови натошак свТ₄, свТ₃, ТТГ (методом усиленной люминесценции на автоматическом анализаторе "Vitros" ("Johnson and Johnson")), определение уровня антител к тиреоидной пероксидазе и ТГ (методом усиленной хемилюминесценции на автоматическом анализаторе "Immolute"; "Diagnostic Production Corporation", США), показателей липидного спектра: ОХС, ТГ (калориметрическим, энзиматическим методом), ХС липопротеидов высокой плотности — ХС ЛПВП (методом осаждения фосфорно-вольфрамовой кислоты) — на биохимическом селективном анализаторе "Спектр", фирмы "Эббот" (США); содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда

$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{триглицериды}/2,2 + \text{ХС ЛПВП})$.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft, США, версия 6.0). Количественные признаки описывали в виде $M \pm SD$ либо медианой и интерквартильным размахом — $Me [X_{1/4}; X_{3/4}]$. Оценку значимости различий проводили с использованием критериев Манна—Уитни и Вилкоксона и дисперсионного анализа. Для оценки корреляции применяли метод Спирмена, для сравнения относительных частот признаков в независимых выборках — расчет отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ), критерий Фишера. Сравнение связанных групп по частоте признаков проводили методом построения таблиц абсо-

лютных частот для парных наблюдений, расчета ДИ и критерия Мак-Немара. За критический уровень значимости принимали значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

ГК регистрировали у пациентов как с исходной патологией ЩЖ (у 17 из 26, или у 66%), так и без таковой (у 9 из 26, или у 34%). При проведении УЗИ ЩЖ с цветным доплеровским картированием у всех пациентов выявлено визуальное снижение кровотока.

Проведена оценка влияния ГК на изменение течения нарушений сердечного ритма.

При анализе антиаритмической эффективности кордарона у пациентов до развития гипотиреоза установлено, что назначение препарата привело к коррекции НРС ($p < 0,05$ по критерию Мак-Немара).

По сравнению с данными о характере нарушений сердечного ритма у пациентов до назначения кордарона при развитии ГК не произошло рецидивирования предшествующих НРС ($p < 0,05$ по критерию Мак-Немара) (табл. 2).

При оценке динамики показателей желудочковой эктопической активности установлено, что у пациентов с ГК сохранялось статистически значимое снижение ОЖЭС, парных желудочковых экстрасистол (ЖЭ) и пробежек ЖТ ($p < 0,05$; метод Фридмана ANOVA). Также не произошло увеличения показателей желудочковой эктопической активности по сравнению с данными пациентов в состоянии эутиреоза ($p > 0,05$; метод Вилкоксона) (рис. 1, 2).

Таким образом, результаты работы свидетельствуют о том, что ГК не приводит к утрате антиаритмической эффективности препарата и возобновлению предшествующих нарушений сердечного ритма.

Таблица 2

Показатели качественной оценки течения НРС у пациентов с гипотиреозом ($n = 26$), развившимся на фоне приема кордарона

НРС исходно (число пациен- тов)	Симптомы НРС, число пациентов				ДИ	p
	исчез- ли	появи- лись	не было и не воз- никло	были и оста- лись		
<i>Прием кордарона</i>						
ЖТ (8)	8	0	18	0	[0,16; 0,46]	—
МА (8)	8	0	18	0	[0,16; 0,46]	—
ОЖЭС (10)	8	0	16	2	[0,16; 0,46]	0,002
ПАРН (8)	8	0	18	0	[0,16; 0,46]	—
ПРОБ (6)	5	0	20	1	[0,1; 0,33]	< 0,001
<i>Гипотиреоз, развившийся на фоне приема кордарона</i>						
ЖТ (8)	8	0	18	0	[0,16; 0,46]	—
МА (8)	8	0	18	0	[0,16; 0,46]	—
ОЖЭС (10)	8	0	16	2	[0,16; 0,46]	0,002
ПАРН (8)	8	0	18	0	[0,16; 0,46]	—
ПРОБ (6)	6	0	20	0	[0,1; 0,37]	—

Примечание. Здесь и в табл. 3: ЖТ — пароксизмальная желудочковая тахикардия, МА — мерцательная аритмия, ОЖЭС — общее количество желудочковых эктопических сокращений, ПАРН — парные желудочковые экстрасистолы, ПРОБ — пробежки ЖТ.

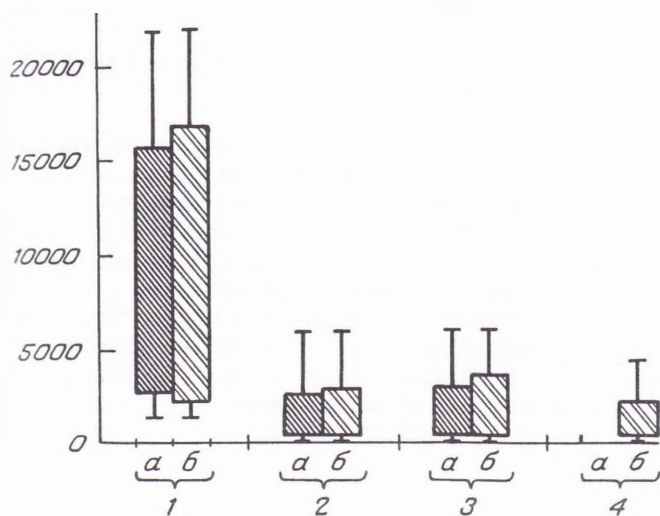


Рис. 1. Изменение числа ОЖЭС у пациентов с ГК и у пациентов на фоне заместительной терапии L-тироксина.

Здесь и на рис. 2: p_{1-3} и p_{1-4} — метод Фридмана ANOVA; p_{13} , p_{14} , p_{34} — метод Вилкоксона. 1 — до приема кордарона; 2 — кордарон, эутиреоз; 3 — кордарон, гипотиреоз; 4 — кордарон, L-тироксин. По осям ординат — число комплексов. а — ОЖЭС, пациенты с ГК ($n = 10$); $p_{1-3} < 0,001$; $p_{13} = 0,39$. б — ОЖЭС, прием L-тироксина ($n = 8$); p_{23} , p_{24} , $p_{34} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,004$. а, б — Mc [1/4; 3/4].

Проведен анализ показателей липидного спектра крови (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) у 24 пациентов (5 женщин и 19 мужчин, средний возраст $59 \pm 9,6$ года, длительность приема кордарона $21 [12; 54]$ мес) с СГ, развившимся на фоне приема кордарона. По сравнению с контрольной группой (К) в группе пациентов с СГ отмечалось статистически значимое повышение уровня ОХС и ХС ЛПНП: ОХС_{СГ} = 6,5 [5,8; 6,9], ОХС_К = 5,4 [4,7; 5,7], ХС ЛПНП_{СГ} = 4,2 [3,8; 4,8], ХС ЛПНП_К = 3,2 [2,6; 3,8] ($p < 0,05$). Уровни ТГ и ХС ЛПВП не различались: ТГ_{СГ} = 1,6 [1,2; 2,3], ТГ_К = 1,6 [1,0; 2,5], ХС ЛПВП_{СГ} = 1,3 [1,1; 1,5], ХС ЛПВП_К = 1,3 [0,9; 1,6] ($p > 0,05$; метод Манна—Уитни).

Выявлена умеренная положительная корреляционная связь между уровнем ТТГ ($r = 0,48$; $p = 0,0005$) и показателями ОХС, ХС ЛПНП ($r = 0,56$; $p = 0,00003$), что позволяет предположить влияние СГ на прогрессирование атеросклеротического процесса. Отмечено также статистически значимое повышение частоты дислипидемии в группе пациентов с СГ на фоне приема кордарона (22 из 24 человек против 15 из 24 пациентов контрольной группы; $p = 0,036$, тест Фишера). ОШ развития дислипидемии у больных с СГ составило 6,4, ДИ ОШ больше 1 — [1,2; 35,6].

15 пациентам с СГ (4 женщины, 11 мужчин, возраст 58 ± 11 года) назначали заместительную терапию L-тироксинам ("Берлин-Хеми"). Заместительную терапию также назначали пациентам с манифестным гипотиреозом ($n = 2$). Остальным больным с СГ ($n = 9$) было рекомендовано динамическое наблюдение: контроль ТТГ 1 раз в 6 мес, УЗИ 1 раз в год.

Перед началом заместительной терапии уровни гормонов у пациентов были следующими: ТТГ — 10,2 [10; 10,6] мЕд/л, свТ₄ — 12,9 [10,9; 17,5] пмоль/л, свТ₃ — 6,0 [5,3; 6,9] пмоль/л, объем ЩЖ (V) — 21,8 [14,7; 27] мл; доза L-тироксина составила 37,5 [25;

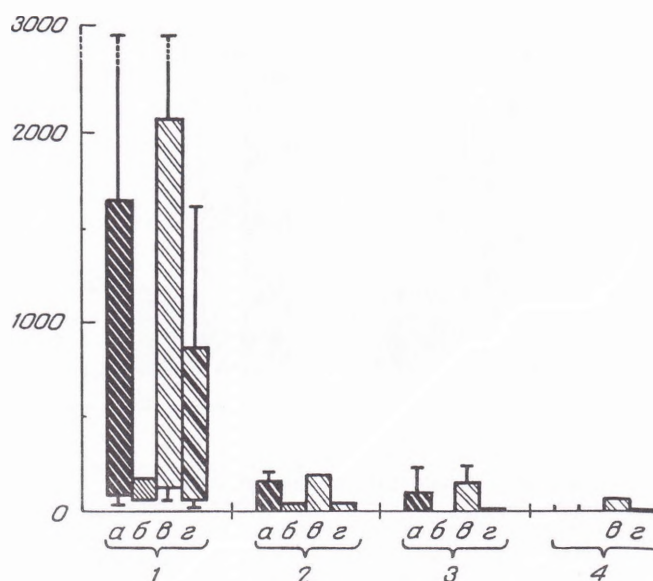


Рис. 2. Показатели желудочковой эктопической активности у пациентов с ГК и пациентов, получавших заместительную терапию L-тироксина.

Пациенты с ГК: а — ПАРН ($n = 8$); $p_{1-3} < 0,001$; $p_{23} = 0,1$; б — ПРОБ ($n = 6$); $p_{1-3} < 0,003$; $p_{23} = 0,05$. Прием L-тироксина: а — ПАРН ($n = 6$); p_{23} , p_{24} , $p_{34} = 0,07$; $p_{1-3} < 0,001$; в — ПРОБ ($n = 4$); p_{23} , p_{24} , $p_{34} > 0,5$; $p_{1-3} < 0,004$. а-г — Mc [1/4; 3/4].

50] мкг, целевой уровень ТТГ — 3,3 [2,9; 4,2] мЕд/л, компенсация достигалась в среднем через 6 [4,0; 9,0] мес.

Необходимо отметить, что заместительную терапию L-тироксина проводили на фоне продолжения приема кордарона, так как в группе больных с ГК не отмечено утраты антиаритмической эффективности кордарона, и подбор альтернативной антиаритмической терапии в этом случае нецелесообразен.

При анализе течения предшествующих желудочковых нарушений сердечного ритма на фоне терапии L-тироксина после достижения целевого уровня ТТГ не выявлено рецидивирования предшествующих НРС по сравнению с данными до назначения кордарона (табл. 3). У 2 пациентов с пароксизмальной мерцательной аритмией на фоне коррекции гипотиреоза также не отмечено рецидивирования пароксизмов.

При оценке динамики показателей желудочковой эктопической активности на фоне заместительной терапии L-тироксина не выявлено статистически значимого изменения числа ОЖЭС, парных ЖЭ, пробежек ЖТ (см. рис. 1, 2).

Таблица 3

Показатели качественной оценки течения НРС у пациентов ($n = 15$) до назначения кордарона и на фоне приема L-тироксина

НРС исходно (число пациентов)	Симптомы, число пациентов				ДИ
	исчезли	появились	не было и не возникло	были и остались	
ЖТ (5)	5	0	10	0	[0,1; 0,55]
ОЖЭС (8)	8	0	7	0	[0,3; 0,76]
ПАРН (6)	6	0	9	0	[0,2; 0,6]
ПРОБ (4)	4	0	11	0	[0,1; 0,47]

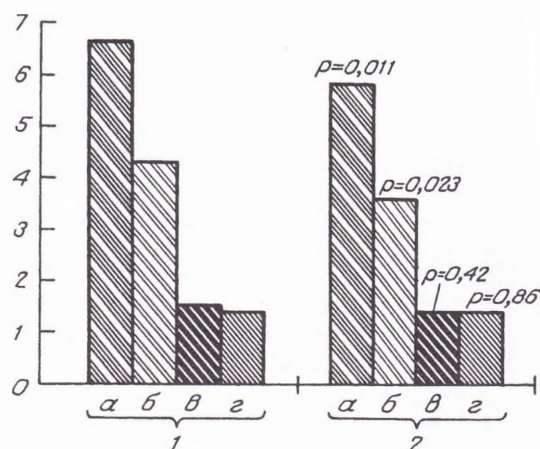


Рис. 3. Динамика показателей липидного спектра крови у пациентов ($n = 15$) с СТ, развившимся на фоне приема кордарона, до и на фоне приема L-тироксина.

p — метод Вилкоксона. 1 — исходные данные; 2 — на фоне приема L-тироксина. а — ОХС; б — ХС ЛПНП; в — ХС ЛПВП; з — ТГ.

Таким образом, проведение заместительной терапии L-тироксином с использованием минимально-эффективных доз препарата не приводит к рецидивированию предшествующих НРС и не ухудшает состояние пациентов. Подбор дозы препарата необходимо проводить медленно, под контролем ТТГ, ЭКГ или мониторингирования ЭКГ по Холтеру, анализа жалоб пациента.

На фоне заместительной терапии L-тироксином проводили динамическую оценку показателей липидного спектра и объема ЩЖ. Выявлено статистически значимое снижение показателей ОХС и ХС ЛПНП, V ЩЖ: $V(ЩЖ)_i = 21,8$ [14,7; 27], $V(ЩЖ)_{L-тироксин} = 17,4$ [13,9; 18,6] ($p < 0,05$), показатели ТГ и ХС ЛПВП не претерпели существенных изменений ($p > 0,05$) (рис. 3).

Выводы

1. Развитие гипотиреоза на фоне приема кордарона не сопровождается утратой антиаритмической активности кордарона.

2. Показатели липидного спектра крови при СТ на фоне приема кордарона характеризуются повышением уровня ОХС, ХС ЛПНП. Проведение заместительной терапии L-тироксином позволяет улучшить эти показатели и не влияет на антиаритмическую эффективность кордарона.

3. При жизнеугрожающих или рефрактерных к другим антиаритмическим препаратам формам нарушений сердечного ритма возможно проведение заместительной терапии L-тироксином на фоне продолжения приема кордарона.

ЛИТЕРАТУРА

- Голицын С. П. // Клин. фармакол. и тер. — 1997. — Т. 6, № 3. — С. 14–16.
- Голицын С. П. // Международ. журн. мед. практики. — 2000. — № 10. — С. 56–64.
- Левченко И. А., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринол. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 13–22.
- Стокинг Ж. Р. // Thyroid Int. — 2000. — № 2. — С. 4–13.
- Arem R., Escalante D. // Adv. Int. Med. — 1996. — Vol. 41. — P. 213–250.
- Connolly S. J. // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 2025–2034.
- Cooper D. S. // Advances in Endocrinology and Metabolism / Ed. E. L. Mazzaferri. — St. Louis, 1991. — Vol. 2. — P. 77–88.
- Folger J. // Thyroid and Tissues: Merck European Thyroid Symposium / Ed. J. Orgiazzi. — Strasbourg, 1994. — P. 201–213.
- Loh K. // Postgrad. Med. J. — 2000. — Vol. 76. — P. 133–140.
- Lombardi A., Martino E., Braverman L. E. // Thyroid Today. — 1990. — Vol. 13. — P. 1–7.
- Martino E., Aghini Lombardi F., Bartalena L. et al. // Arch. Intern. Med. — 1994. — Vol. 154, N 12/26. — P. 2722–2726.
- Nademanee K., Piwonka R. W., Singh B. N., Hershman J. M. // Progr. Cardiovasc. Dis. — 1989. — Vol. 31, N 6. — P. 427–437.
- Singer P. A., Cooper D. S., Levy E. G. et al. // J. A. M. A. — 1995. — Vol. 273. — P. 808–812.

Поступила 27.10.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.453.007.61-053.1-07

И. П. Серебрякова¹, Л. И. Великанова², Н. В. Ворохобина¹, П. А. Сильницкий¹,
Е. Г. Стрельникова²

ОСОБЕННОСТИ АДРЕНАЛОВОГО СТЕРОИДОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФЕКТА 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ

¹Кафедра эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова (зав. — проф. Н. В. Ворохобина), ²НИО лабораторной диагностики (зав. — канд. биол. наук Л. И. Великанова) Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования МЗ и СР РФ

Обследовано 42 пациента с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) вследствие дефекта 21-гидроксилазы (22 пациента с сольтеряющей и 20 — с простой виральной формой) и 29 женщин со стертой формой заболевания. Пациенты с классической ВДКН получали терапию глюко- и минералокортикоидными препаратами. Исследовали уровни 17-ОН-прогестерона, активности ренина плазмы, кортикотропина, альдостерона, дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерона сульфата, андростендиона в сыворотке крови радиоиммунным и иммуноферментным методами, содержание кортизола, кортизона, кортикостерона (В), 11-дезоксикортикостерона (ДОС), 11-дезоксикортизола (S) в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Обнаружено повышение уровня В и ДОС у пациентов с простой формой ВДКН в стадии декомпенсации, а также повышение содержания ДОС у больных с простой формой в стадии компенсации, что указывает на активацию ренин-ангиотензиновой системы. Отмечалось

повышение уровня В у 35,8% и ДОС у 33% пациентов со стертой формой ВДКН, а также достоверное повышение содержания S. Исследование профилей кортикостероидов методом ВЭЖХ у больных с ВДКН вследствие дефекта 21-гидроксилазы является дополнительным методом оценки компенсации заболевания у пациентов с классической ВДКН и в диагностике стертой формы заболевания.

Ключевые слова: врожденная гиперплазия коры надпочечников, 21-гидроксилаза, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Forty-two patients with classical forms of congenital adrenal cortical dysfunction (CACD) (22 patients with salt-losing form and 20 patients with simple virile form) caused by 21-hydroxylase deficiency and 29 female with an obscure form of the disease were examined. The patients with classical CACD received therapy with gluco- and mineralocorticoids. Radioimmunoassay and enzyme immunoassay were employed to estimate the levels of 17-OH-progesterone and the activities of plasma renin and serum corticotropin, aldosterone, dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and androstenedione. High performance liquid chromatography (HPLC) was used to measure the blood levels of cortisol, cortisone, corticosterone (B), 11-deoxycorticosterone (DOC), and 11-deoxycortisol (S). There were increases in the levels of B and DOC in patients with the simple form at the decompensation stage and in those of DOC in patients with the simple form at the compensation stage, which is indicative of activation of the renin-angiotensin system. There were also rises in B and DOC in 35.8 and 33.0% of the patients with obscure CACD, respectively, as well as a significant elevation of the content of S. A study of the profiles of corticosteroids by HPLC in patients with 21-hydroxylase deficiency-related CACD is an additional method for assessing the compensation of the disease in patients with classical CACD and for diagnosing the obscure form of the disease.

Key words: congenital adrenal cortical dysfunction, 21-hydroxylase, high performance liquid chromatography.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект ферментов стероидогенеза коры надпочечников. В 90—95% случаев развитие заболевания обусловлено дефектом 21-гидроксилазы [12]. Распространенность классических форм заболевания в большинстве популяций составляет 1:10 000 — 1:18 000 [6, 8, 10]. Неклассическая форма встречается гораздо чаще — 1:40—1:300 [5]. Многие авторы считают ВДКН самым распространенным генетическим заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования [5, 13].

При динамическом наблюдении пациентов с классическими формами ВДКН большое значение имеет определение уровней 17-ОН-прогестерона (17-ОН-П) и активности ренина (АРП) в плазме крови [4, 12]. Предлагают также определять содержание альдостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С) [2, 3]. Однако поиск эффективных методов оценки компенсации требует дальнейших исследований.

Большую трудность для диагностики представляет стертая форма ВДКН, которая дебютирует различными симптомами гиперпродукции андрогенов, но ни один из них не является характерным для данного заболевания [5, 14]. Высокая распространенность синдрома гиперандрогении у женщин нередко ставит перед врачом задачу дифференциальной диагностики состояний, сопровождающихся развитием вирилизации. Особое значение в диагностике ВДКН приобретают хроматографические методы исследования, позволяющие получать профили кортикостероидов и оценивать количество не только конечных продуктов адреналового стероидогенеза, но и их предшественников в различных биологических жидкостях [11].

Целью настоящего исследования являлась оценка функционального состояния гипоталамо-адrenalовой системы у больных с различными формами ВДКН вследствие дефекта 21-гидроксилазы.

Материалы и методы

Обследовано 42 пациента (17 мужчин и 25 женщин) с классическими формами ВДКН: 22 — с сольтеряющей формой, из них 11 мужчин и 11 женщин (средний возраст $18,7 \pm 2,67$ года), 20 — с простой вирильной формой, из них 6 мужчин и 14 женщин (средний возраст $22,1 \pm 8,2$ года), и 29 женщин со стертой формой заболевания (средний возраст $23,6 \pm 5,91$ года). Диагноз явных форм был поставлен в детском возрасте (в $0,5 \pm 0,2$ и $3,3 \pm 0,7$ года соответственно для сольтеряющей и простой форм ВДКН) на основании клинических проявлений вирильного синдрома у девочек, преждевременного полового созревания, наличия кризов острой надпочечниковой недостаточности, повышения уровней 17-кетостероидов в суточной моче или 17-ОН-П, АРП в крови. Все пациенты с классическими формами заболевания получали заместительную терапию: 20 больных с сольтеряющей и 14 — с простой формой принимали кортизона ацетат ("Акрихин", Россия) в 2—3 приема в дозе 37,5—100 мг/сут, 2 пациента с сольтеряющей и 6 — с простой формой заболевания — преднизолон в 2 приема в дозе 10—12,5 мг/сут. Все больные с сольтеряющей формой и 4 больных с простой вирильной формой дополнительно принимали флудрокортизон (кортинэфф, "Polfa", Польша) в 1—2 приема в дозе 50—125 мкг/сут.

Диагноз стертой формы ВДКН был установлен женщинам с различными проявлениями синдрома гиперандрогении после исследования фоновых уровней 17-ОН-П и проведения пробы с тетракозактидом (синактен депо; "Novartis", Швейцария) по методике, предложенной И. Г. Дзенис и соавт. [1]. Контрольную группу составили 39 практически здоровых лиц (26 женщин и 13 мужчин 16—44 лет; средний возраст $28,4 \pm 6,7$ года).

Все пациенты проходили общее клиническое обследование. Сбор анамнеза включал в себя анализ медицинской документации у пациентов с классическими формами ВДКН, также оценивали общее состояние, показатели физического и полового развития, измеряли АД до и после физической нагрузки. В плазме крови определяли уровни АКТГ, 17-ОН-П, тестостерона, Δ^4 -андростендио-

на, дегидроэпиандростерона (ДЭА), ДЭА-С иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов фирм DRG (США), VEDA. LAB (Франция), наборов отечественного производства. АРП, содержание альдостерона исследовали радиоиммунным методом с использованием наборов фирмы "Immunotech" (Чехия). Коэффициенты вариации для всех наборов были менее 8%.

Для представления полученных данных гормональных исследований в единицах СИ использовали следующие формулы пересчета: для АКТГ: $\text{пг/мл} \cdot 0,2202 = \text{пмоль/л}$; для 17-ОН-П: $\text{нг/мл} \cdot 3,03 = \text{нмоль/л}$; для АРП: $\text{нг/мл} \cdot 0,2778 = \text{нг/л/с}$; для альдостерона: $\text{нг/мл} \cdot 2,77 = \text{нмоль/л}$; для андростендиона: $\text{нг/мл} \cdot 3,49 = \text{нмоль/л}$; для ДЭА: $\text{нг/мл} \cdot 3,47 = \text{нмоль/л}$; для ДЭА-С: $\text{мкг/мл} \cdot 2,7 = \text{мкмоль/л}$.

Методом фазово-обращенной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) определяли уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дезоксикортикостерона (DOC), 11-дезоксикортизола (S) в сыворотке крови. Использовали жидкостный хроматограф (Чехия), насос HPP-4001, УФ-детектор LCD2563 с длиной волны (λ) 254 нм, колонку "Kromafil C18" (длина 1032 мм). Режим элюирования изократический, подвижная фаза 30 и 45% ацетонитрил—вода, скорость 0,3 мм/мин. Для улучшения разделения стероидов применяли временное удерживание β -циклодекстрином. Предел детектирования стероидов — 2 нг/мл.

Кровь для исследования гормональных показателей брали с 8 ч 30 мин до 9 ч 30 мин натощак, через 2—2,5 ч после приема препаратов у пациентов с классическими формами ВДКН. Женщин со стертой формой обследовали на 3—7-й день менструального цикла. Пациенткам с неклассической ВДКН проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) области надпочечников и малого таза для исключения новообразований этих органов.

Группы больных были сформированы на основании клинко-лабораторных данных. В 1-ю группу вошли 13 пациентов с сольтеряющей формой ВДКН в стадии компенсации, во 2-ю — 9 пациентов с декомпенсированной сольтеряющей формой, в 3-ю — 10 пациентов с простой вирильной формой в стадии декомпенсации, в 4-ю — 10 пациентов с простой формой ВДКН в стадии компенсации, в 5-ю — 29 женщин со стертой формой ВДКН.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 5.11).

Таблица 1
Содержание 17-ОН-П, АРП, АКТГ, альдостерона в сыворотке крови у пациентов с классическими формами ВДКН и лиц контрольной группы

Показатель	Группа обследованных											
	1-я (n = 13)			2-я (n = 10)			3-я (n = 9)			4-я (n = 10)		
	M (IQR)	U	p	M (IQR)	U	p	M (IQR)	U	p	M (IQR)	U	p
17-ОН-П, нмоль/л	11,3 (3,0–19,7)	66,5	0,04*	72,8 (31,5–75,6)	0	< 0,0001***	103,5 (45,5–121,2)	0	< 0,0001***	13,9 (6,4–20,6)	22	0,02*
АРП, нг/л/с	0,7 (0,2–1,4)	51	0,03*	2,4 (1,2–2,2)	4	0,0002***	0,7 (0,5–0,8)	29,5	0,02**	0,3 (0,3–0,5)	48,5	0,38
АКТГ, пмоль/л	3,6 (2,3–4,9)	58,5	0,04*	32,6 (3,7–45,8)	43,5	0,09	26,3 (6,4–30,8)	55,5	0,06	3,5 (0,9–3,9)	33	0,17
Альдостерон, нмоль/л	159,0 (35,7–221,6)	27,5	0,04*	239,6 (93,3–253,2)	51	0,6	726,8 (203,9–997,2)	36	0,14	150,7 (42,7–243,8)	44,5	0,34
												193,9 (110,8–227,1)

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: M — среднее; IQR — межквартильный размах; U — критерий Манна—Уитни. Значимость различий по сравнению с контрольной группой: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Таблица 2

Содержание ДЭА, ДЭА-с, андростендиона в крови у пациентов с классическими формами ВДКН и лиц контрольной группы

Показатель	Группа обследованных											
	1-я (n = 13)			2-я (n = 10)			3-я (n = 9)			4-я (n = 10)		
	M (IQR)	U	p	M (IQR)	U	p	M (IQR)	U	p	M (IQR)	U	p
ДЭА, нмоль/л	9,9 (1,6–15,3)	16,0	0,0013**	8,7 (2,8–11,5)	11,0	0,0016**	27,3 (1,3–29,3)	48,0	0,037*	5,6 (4,2–5,0)	17,0	0,0008***
ДЭА-с, мкмоль/л	2,0 (0,3–2,0)	14,0	0,016*	1,4 (0,5–2,4)	6,5	0,0012**	3,1 (0,8–3,5)	17,5	0,081	0,9 (0,4–0,9)	17,0	0,0019**
Андростендион, нмоль/л	2,8 (0,7–4,2)	2,0	0,0018**	4,9 (1,7–8,7)	8,0	0,0013**	6,5 (3,1–11,2)	9,0	0,072	3,6 (1,4–4,9)	41,0	0,0029**
												31,3 (23,6–38,2)
												6,6 (3,9–8,1)
												11,7 (7,3–16,1)

Таблица 3

Содержание В, DOC, S, исследованных методом ВЭЖХ, у пациентов с классическими формами ВДКН и лиц контрольной группы

Показатель	Группа обследованных												
	1-я (n = 13)			2-я (n = 10)			3-я (n = 9)			4-я (n = 10)			контрольная (n = 39)
	M (IQR)	U	p	M (IQR)	U	p	M (IQR)	U	p	M (IQR)	U	p	
В, нг/мл	3,0 (2,0—3,0)	68,5	0,045*	5,3 (3,0—7,5)	49	0,15	30,1 (3,0—41,2)	58	0,03*	3,2 (2,0—3,0)	48	0,14	3,7 (3,0—4,1)
DOC, нг/мл	5,3 (2,0—9,0)	131	0,68	4,4 (2,0—6,3)	89,5	0,67	24,0 (8,9—22,1)	13,5	0,0002***	3,1 (2,0—3,0)	43,5	0,02**	4,8 (3,0—5,5)
S, нг/мл	3,3 (2,0—4,7)	122	0,71	3,3 (1,5—6,0)	96	0,9	2,8 (1,3—4,5)	82	0,8	2,7 (2,0—3,0)	89	0,66	2,6 (2,0—3,0)

Результаты и их обсуждение

У пациентов с классическими формами ВДКН в стадии декомпенсации (2-я и 3-я группы) отмечалось повышение содержания 17-ОН-П и АРП по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы. Уровни этих гормонов были повышены у пациентов 1-й и 4-й групп с заболеванием в стадии компенсации (табл. 1). При ведении больных классической ВДКН рекомендуется поддерживать уровень 17-ОН-П в пределах 30 нмоль/л при нормальном содержании АРП, что позволяет избежать передозировки глюкокортикоидов [7, 12]. АРП у всех пациентов 1-й группы укладывалась в пределы нормальных значений, но была несколько выше по сравнению с таковой у лиц контрольной группы. У больных 1-й группы отмечалось снижение уровня АКТГ, что объясняется подавлением кортикотрофов гипофиза и свидетельствует о достаточной дозе глюкокортикоидов.

Содержание альдостерона у больных с компенсированной сольтеряющей формой ВДКН (1-я группа) было снижено по сравнению с таковым у здоровых лиц. Несмотря на отсутствие достоверных различий, средний уровень альдостерона был самым высоким у больных с простой формой ВДКН в стадии декомпенсации (см. табл. 1). Наши данные подтверждают выводы других авторов о возможности синтеза альдостерона даже при сольтеряющей форме ВДКН. Высокий уровень альдостерона при декомпенсированной простой форме свидетельствует о повышенной активации ренин-ангиотензиновой системы с развитием компенсаторного гиперальдостеронизма [2, 3].

У большинства пациентов с явными формами ВДКН уровни ДЭА, ДЭА-С, андростендиона были снижены по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы. Только у больных с простой формой ВДКН в стадии декомпенсации содержание ДЭА-С, андростендиона в крови не отличалось от показателей контрольной группы (табл. 2). По нашему мнению, снижение уровней надпочечниковых андрогенов свидетельствует о выраженном подавлении клеток сетчатой зоны коры надпочечников глюкокортикоидами независимо от стадии компенсации заболевания.

В результате изучения профилей кортикостероидов в сыворотке крови методом ВЭЖХ было отмечено снижение уровня В у больных 1-й группы (табл. 3). У больных с простой формой ВДКН в стадии декомпенсации (3-я группа) обнаружено повышение содержания предшественников альдостерона — В и DOC, а у пациентов с простой формой в стадии компенсации — только DOC. Эти результаты подтверждают выводы, сделанные другими авторами, о том, что характер нарушений синтеза минералокортикоидов различен при сольтеряющей и простой формах недостаточности 21-гидроксилазы [3]. При декомпенсированной простой форме ВДКН происходит активация ренин-ангиотензиновой системы и развивается компенсаторный гиперальдостеронизм. Это препятствует клинической манифестации синдрома потери соли [3]. Повышение уровня DOC у пациентов 4-й группы свидетельствует о субклинической активации ренин-ангиотензиновой системы при нормальных уровнях АРП. Отметим также, что 8 из 10 пациентов 4-й

Таблица 4

Содержание гормонов в крови у женщин со стертой формой ВДКН (n = 29) и здоровых женщин (n = 26)

Показатель	Стертая форма ВДКН (n = 29)	Здоровые женщины (n = 26)	U	p
		M (IQR)		
17-ОН-П, нмоль/л	9,8 (3,3—10,9)	3,2 (1,8—3,3)	130	0,0041**
ДЭА, нмоль/л	55,7 (46,98—66,97)	31,7 (21,7—38,2)	111,5	< 0,0001***
ДЭА-С, нмоль/л	14,9 (6,5—19,3)	5,4 (3,8—6,8)	22	0,0017**
Андростендион, нмоль/л	25,3 (18,8—32,1)	11,7 (7,3—16,1)	5	0,0011**
Тестостерон, нмоль/л	3,2 (2,1—4,0)	1,6 (1,0—1,9)	14	0,52
АКТГ, пмоль/л	7,6 (4,2—10,9)	5,4 (3,6—6,8)	163	0,15
F, нг/мл	81,2 (53,9—111,3)	63,2 (48,8—83,2)	225	0,1
E, нг/мл	25,6 (15,1—27,5)	19,4 (15,5—22,1)	283	0,82
B, нг/мл	6,2 (3,0—9,8)	3,7 (3,0—4,1)	199	0,07
DOC, нг/мл	5,2 (3,0—8,9)	4,8 (3,0—5,5)	188	0,094
S, нг/мл	5,7 (3,0—8,0)	2,6 (2,0—3,0)	103	0,0004***
F/E	3,7 (2,4—5,2)	3,4 (2,7—3,6)	292	0,97

группы принимали только глюкокортикоидные препараты (4 человека — преднизолон и 4 — Е). По-видимому, пациенты данной группы нуждаются в коррекции терапии и в ряде случаев — в присоединении минералокортикоидных препаратов.

У женщин со стертой формой ВДКН наиболее частыми проявлениями гиперандрогении были гирсутизм (у 26), нарушения менструального цикла по типу олиго-, опсоменореи (у 19), поликистозные изменения яичников при проведении УЗИ (у 18), первичное бесплодие (у 9), аспе *vulgaris* (у 8). Редкими симптомами были жирная себорея (у 6) и вторичное бесплодие (у 1). Повышение фоновых значений 17-ОН-П более 15 нмоль/л отмечено у 4 (13,8%) женщин, что позволило диагностировать стертую форму ВДКН без проведения пробы с тетракозактидом. 25 женщинам диагноз был поставлен после проведения пробы с синактеином депо [1, 14].

Фоновые уровни 17-ОН-П, ДЭА, ДЭА-С, андростендиона в крови были достоверно выше, чем таковые у лиц контрольной группы. Содержание АКТГ, тестостерона не отличалось от показателей контрольной группы (табл. 4).

Повышение содержания В отмечено у 10 (38,5%) человек, ДОС — у 8 (33%) пациентов со стертой формой ВДКН, хотя достоверных различий по сравнению с контрольной группой не выявлено (см. табл. 4). Повышение уровней предшественников альдостерона указывает на возможное наличие скрытых нарушений синтеза минералокортикоидов у пациентов со стертой формой ВДКН. Мы получили достоверное повышение уровня S. Избыточное содержание этого стероида является маркером дефицита 11 β -гидроксилазы [13]. Подобные результаты были получены и в исследованиях других авторов [9]. На наш взгляд, повышение уровня S при неклассической 21-гидроксилазной недостаточности можно объяснить с 2 позиций. Во-первых, длительно существующая гиперандрогения приводит к функциональному снижению активности надпочечниковых ферментов, в частности 11 β -гидроксилазы, что поддерживает и усугубляет нарушения адrenaлового стероидогенеза [8]. Во-вторых, обсуждается возможность синтеза этого предшественника из андростендиона, такой путь метаболизма описан в опытах *in vitro* [9]. Данная проблема требует дальнейших исследований.

Выводы

1. Повышение содержания в крови ДОС, В и альдостерона у пациентов с простой формой ВДКН

в стадии декомпенсации отражает активацию ренин-ангиотензиновой системы.

2. Повышение уровня ДОС при нормальной АРП у пациентов с простой формой ВДКН свидетельствует о наличии скрытых нарушений синтеза минералокортикоидов и требует коррекции лечения.

3. Повышение уровня В у 38,5% и ДОС у 33% пациентов с неклассической ВДКН свидетельствует о наличии скрытых нарушений синтеза минералокортикоидной функции коры надпочечников.

4. Повышение уровня S у 45,8% пациентов со стертой формой ВДКН вследствие дефекта 21-гидроксилазы подтверждает умеренное снижение активности 11 β -гидроксилазы у части больных.

5. Исследование профиля кортикостероидов методом ВЭЖХ является дополнительным методом как в оценке компенсации у пациентов с классическими формами недостаточности 21-гидроксилазы, так и в диагностике стертой формы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзенис И. Г., Юдина Т. Н., Брыкова Е. К. и др. // Акуш. и гин. — 1995. — № 1. — С. 21—23.
2. Плотникова Е. В. Клинические варианты недостаточности 21-гидроксилазы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1991.
3. Тюльпаков А. Н. Ренин-ангиотензиновая и гипоталамическая системы у детей, страдающих врожденной гиперплазией коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
4. Bode H. H., Rivkees S. A., Cowley D. M. et al. // J. Pediatr. — 1999. — Vol. 134. — P. 185—189.
5. Dewailly D. // Semin. Reprod. Med. — 2002. — Vol. 20, N 3. — P. 243—248.
6. Kovacs J., Votava F., Heinze G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 7. — P. 2958—2964.
7. Merke D. P., Bornstein S. R., Avila N. A. et al. // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 136, N 4. — P. 320—335.
8. Pang S. Y., Wallace M. A., Hofman L. et al. // Pediatrics. — 1998. — Vol. 81. — P. 866—874.
9. Ramsay B., Alaghband-Zadeh J., Carter G. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 305—310.
10. Therrell B. L. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30, N 1. — P. 15—30.
11. Volin P. // J. Chromatogr. — 1995. — Vol. 671. — P. 319—340.
12. White P. C., Speiser P. W. // Endocr. Rev. — 2000. — Vol. 21, N 3. — P. 245—291.
13. White P. C. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30, N 1. — P. 61—79.
14. Witchel S. F., Lee P. A., Suda-Hartman M. et al. // Biochem. Mol. Med. — 1997. — Vol. 62. — P. 151—158.

Поступила 13.02.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.357:577.175.322].03:616-053.6

В. А. Петеркова, О. В. Фофанова, Е. В. Нагаева

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ РЕКОМБИНАНТНОГО ГОРМОНА РОСТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ НИЗКОРОСЛОСТИ У ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ¹

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

Целью работы явилось изучение эффективности и безопасности применения рекомбинантного гормона роста (рГР) "Нордитропин-Симплекс" ("Ново Нордиск", Дания) в течение 12 мес у детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и выраженной низкорослостью в постнатальном периоде. Группа обследованных включала в себя 15 детей с ЗВУР препубертатного возраста с исключенным дефицитом гормона роста. Критериями оценки являлись показатели роста (абсолютного и SDS), скорости роста (абсолютной и SDS), динамика костного созревания, показатели гормонального и биохимического статусов. Лечение включало в себя подкожные ежедневные инъекции рГР "Нордитропин-Симплекс" ("Ново Нордиск", Дания) в дозе 0,067 мг/кг в вечернее время. Контрольные обследования проводили каждые 3 мес. В среднем по группе SDS длины тела при рождении составил $3,61 \pm 1,15$, SDS массы тела $-3,65 \pm 0,71$. На момент начала лечения средний хронологический возраст составлял $5,46 \pm 1,65$ года, костный возраст отставал от хронологического в среднем на $1,42 \pm 0,70$ года, SDS роста составлял $3,24 \pm 0,81$, SDS скорости роста $-1,24 \pm 1,10$. Через 12 мес лечения рГР SDS скорости роста увеличилась до $4,98 \pm 2,65$ ($p < 0,0005$), Δ SDS роста для хронологического возраста составила в среднем $1,02 \pm 0,39$ с динамикой от $-3,24 \pm 0,81$ до $-2,22 \pm 0,78$ ($p < 0,0005$). Костный возраст за 12 мес лечения прогрессировал в среднем на $0,91 \pm 0,42$ года. Терапию рГР в дозе, в 2 раза превышающей заместительную, больные переносили хорошо, серьезных побочных эффектов не выявлено. Терапия рГР "Нордитропин-Симплекс" у детей с ЗВУР с выраженной постнатальной задержкой роста в дозе 0,067 мг/кг/сут в течение 12 мес способна индуцировать ускорение темпов роста без выраженных побочных эффектов. Для анализа влияния терапии рГР на конечный рост, метаболические эффекты, а также оценки ее безопасности при многолетнем применении необходимо проведение длительных многоцентровых исследований.

Ключевые слова: гормон роста, низкорослость, задержка внутриутробного развития, гормонотерапия.

The study was undertaken to investigate the effectiveness and safety of 12-week use of the recombinant growth hormone (rGH) Norditropin-Simplex (NovoNordisk, Denmark) in children with retarded intrauterine development (RIUD) and significant postnatal shortness. A group of examinees comprised 15 prepubescent children with RIUD without hormone growth hormone deficiency. The evaluation criteria were growth (absolute and SDS), the rate of growth (absolute and SDS), and the time course of changes in bone maturation, hormonal and biochemical parameters. Treatment included subcutaneous daily injections of Norditropin-Simplex, 0.067 mg/kg, at night. Control examinations were made every 3 months. Intragroup birth height SDS averaged 3.61 ± 1.15 ; body mass SDS was 3.65 ± 0.71 . Before treatment, the mean chronological age was 5.46 ± 1.65 years; the bone age averaged 1.42 ± 0.70 years less than the chronological one; growth SDS was 3.24 ± 0.81 ; and growth rate SDS was -1.24 ± 1.10 . After 12-month rGH treatment, growth rate SDS increased up to 4.98 ± 2.65 ($p < 0.0005$), growth Δ SDS for chronological age averaged 1.02 ± 0.39 with variations from -3.24 ± 0.81 to -2.22 ± 0.78 ($p < 0.0005$). During 12-month therapy, bone age increase by, on the average, 0.91 ± 0.42 years. Two-fold dose rGH therapy, as compared with replacement therapy, was well tolerated and produced no serious side effects. It is concluded that 12-month therapy with Norditropin-Simplex in a dose of 0.067 mg/kg/day in children with RIUD and significant postnatal growth retardation can induce acceleration of growth rates without causing a significant adverse reactions. Long-term multicenter centers are required to analyze the impact of rGH therapy on final growth, metabolic effects and to evaluate the safety of its long-term use.

Key words: growth hormone, shortness, intrauterine development retardation, hormone therapy.

Около 5% новорожденных рождаются с низкой массой тела и/или длиной тела (менее 2 SDS) относительно своего гестационного возраста. Такое состояние принято обозначать термином "задержка внутриутробного развития (ЗВУР)". Дети, рожденные с ЗВУР, представляют собой особую группу новорожденных и могут быть как доношенными, так и недоношенными. Хотя фетальные, плацентарные, материнские факторы и факторы окружающей среды признаны основными детерминантами, влияющими на рост плода, часто этиология ЗВУР остается не вполне ясной. Показано, что при ЗВУР, ассоциированной с задержкой роста в постнатальном периоде, могут наблюдаться нарушения в системе гормон роста—инсулиноподобный фактор I (ГР—ИРФ-I): до 60% низкорослых детей с ЗВУР имеют патологическую секрецию ГР и/или

сниженные уровни инсулиноподобных ростовых факторов [1, 2, 18].

У большинства детей, родившихся с ЗВУР, в первые 6—24 мес жизни отмечается период бурного роста, быстрого увеличения ростовесовых показателей. В литературе данный феномен получил название "ранний скачок роста". Ростовый скачок позволяет детям вернуться на свою генетическую траекторию после периода внутриутробной задержки роста.

Тем не менее примерно 15—20% детей с ЗВУР сохраняют низкие темпы роста и в постнатальном периоде. В результате неадекватного ростового скачка (его выраженности и/или длительности) у таких детей уже к 2-летнему возрасту отмечаются низкие темпы роста [4, 14, 25] и как следствие отставание в росте [5, 8, 9, 19]. Данный дефицит роста наблюдается на протяжении всего детства и подросткового периода, что в конечном итоге приводит к низкорослости во взрослом состоянии [11, 15—17, 23].

Основной целью назначения препаратов ГР при низкорослости у детей является увеличение линейного роста. Появление рекомбинантных препара-

¹ Коллектив авторов благодарит фирму "Ново Нордиск" за предоставление рекомбинантного гормона роста "Нордитропин-Симплекс" для лечения низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития.

тов ГР человека (рГР), промышленные объемы его производства, сделали ГР более доступным, а границы применения — более широкими. На сегодняшний день в мире накапливается опыт применения рГР у низкорослых детей с ЗВУР, изучаются вопросы эффективности и безопасности данной терапии.

В настоящей работе представлены результаты длительного (12 мес) лечения растворимой формой рГР "Нордитропин-Симплекс" ("Ново Нордиск", Дания) у детей с ЗВУР и выраженной постнатальной задержкой роста, показаны ее эффективность и безопасность.

Материалы и методы

В исследование был включен 21 ребенок, из них 15 закончили 12-месячный курс лечения ГР, 5 продолжают лечение, у 1 ребенка терапия была прекращена в связи с присоединением острого гломерулонефрита, нефротической формы.

Данная статья представляет собой анализ лечения 15 детей (7 мальчиков и 8 девочек) с ЗВУР и выраженной постнатальной задержкой роста, получавших терапию рГР "Нордитропин-Симплекс" в течение 12 мес. Группу составляли 10 детей с синдромальным генезом ЗВУР (синдром Сильвера—Рассела) и 5 детей с ЗВУР, не обусловленной генетической патологией, из них 3 из многоплодной беременности.

Критерии включения в исследование были следующими: 1) рост при рождении < -2 SDS для гестационного возраста и пола при сроке гестации 37 нед; 2) рост при включении в исследование < -2 SDS для хронологического возраста и пола; 3) скорость роста (HV) до лечения (год, предшествующий исследованию) $< +0,5$ HV SDS для хронологического возраста и пола; 4) хронологический возраст на момент начала исследования 3—8 лет; 5) костный возраст на момент начала исследования < 7 лет; 6) I стадия пубертата по Таннеру; 7) пик ГР при стимуляции (клофелин) $> 10,0$ нг/мл; 8) информированное согласие, подписанное родителями. Пациентов не включали в исследование согласно следующим критериям: 1) эндокринные или сопутствующие тяжелые хронические заболевания; 2) скелетные аномалии; 3) хромосомная патология (кро-

ме синдрома Сильвера—Рассела); 4) выраженная задержка психомоторного развития; 5) лечение ГР и/или анаболическими стероидами в анамнезе; 6) химиотерапия и облучение в анамнезе.

Рост измеряли с помощью механического ростомера (Harpender stadiometer, Holtain Ltd, UK) с точностью до 0,1 см. Коэффициент стандартного отклонения SDS (Standard Deviation Score) рассчитывали по формуле

$$SDS = X - X'/SD,$$

где X — рост ребенка; X' — средний рост для данного хронологического возраста и пола; SD — стандартное отклонение для данного хронологического возраста и пола по стандартам J. Tanner и R. Whitehouse [23]. Оценку внутриутробного развития проводили согласно гестационному возрасту по стандартам A. Niklasson и соавт. [17]. Костный возраст оценивали по методу W. Greulich и S. Pyle [11]. Стадию пубертата определяли по методу W. Marshall и J. Tanner [15, 16].

Лечение включало в себя подкожные ежедневные инъекции растворимого рГР "Нордитропин-Симплекс" ("Ново Нордиск", Дания) в дозе 0,067 мг/кг (0,2 Ед/кг) в вечернее время. Препарат вводили шприц-ручкой "НордиПен5" в графической линии дизайна. Для подкожных инъекций использовали одноразовые иглы "НордиФайн" 30G. Контрольные обследования проводили каждые 3 мес. До начала исследования родителями каждого ребенка было подписано письменное информированное согласие.

Статистический анализ осуществляли с использованием пакета статистических программ "Statistica". Данные приведены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение.

Результаты

Рост и костный возраст. Все дети характеризовались выраженным дефицитом как длины тела ($-3,61 \pm 1,15$), так и массы ($-3,65 \pm 0,71$) при рождении при сроке гестации в среднем $37,93 \pm 1,21$ нед, целевой рост составлял $-0,23 \pm 0,68$ см. Основные антропометрические характеристики пациентов представлены в табл. 1. На момент начала ис-

Таблица 1

Ауксологические характеристики детей с ЗВУР до и на фоне лечения рГР "Нордитропин-Симплекс"

Показатель	До лечения	Продолжительность лечения, мес			
		3	6	9	12
ХВ, годы	$5,46 \pm 1,65$	—	—	—	$6,46 \pm 1,92$
КВ, годы	$4,41 \pm 1,79$	—	—	—	$5,39 \pm 2,22$
КВ/ХВ	$0,74 \pm 0,13$	—	—	—	$0,73 \pm 0,17$
SDS роста	$-3,24 \pm 0,81$	$-2,94 \pm 0,81^*$	$-2,71 \pm 0,78^*$	$-2,42 \pm 0,74^*$	$-2,22 \pm 0,78^*$
p		$< 0,0005$	$< 0,0005$	$< 0,0005$	$< 0,0005$
SDS скорости роста	$-1,24 \pm 1,10$	—	—	—	$4,98 \pm 2,65^*$
p					$< 0,0005$
ИМТ, кг/м ²	$12,66 \pm 0,95$	$12,71 \pm 0,89$	$12,79 \pm 1,12$	$12,93 \pm 1,23$	$12,97 \pm 1,22$

Примечание. ХВ — хронологический возраст; КВ — костный возраст. Здесь и в табл. 2: * — достоверность различий с исходными значениями.

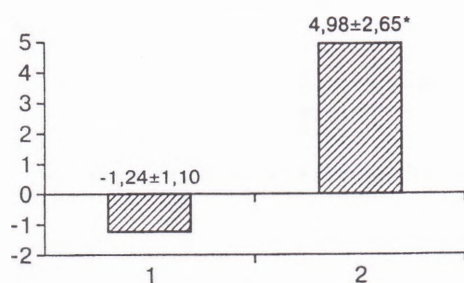


Рис. 1. Динамика SDS скорости роста у детей с ЗВУР на фоне терапии рГР "Нордитропин-Симплекс".

По оси ординат — SDS скорости роста; по оси абсцисс: 1 — до лечения; 2 — через 12 мес лечения рГР.

следования дети имели выраженную задержку роста (SDS роста в среднем $-3,24 \pm 0,81$) и низкую скорость роста (SDS скорости роста в среднем $-1,24 \pm 1,10$).

В течение 12 мес терапии рГР "Нордитропин-Симплекс" было отмечено значительное достоверное увеличение скорости роста (SDS скорости роста $4,98 \pm 2,65$) по сравнению с ее исходным уровнем (рис. 1). Максимальное ускорение темпов роста наблюдалось в первые 3 мес терапии рГР (в среднем $3,0 \pm 0,79$ см; рис. 2). В дальнейшем отмечалось некоторое снижение показателей абсолютной прибавки роста, которое, однако, не было статистически значимым ($p > 0,05$). Увеличение скорости роста способствовало увеличению абсолютных показателей роста и соответственно уменьшению отрицательных значений SDS роста в среднем на $1,02 \pm 0,39$ (Δ SDS) с динамикой от $-3,24 \pm 0,81$ исходно до $-2,22 \pm 0,78$ через 12 мес терапии ($p < 0,0005$) (рис. 3). К концу наблюдаемого периода 30% детей изучаемой когорты достигли нормальных показателей роста согласно хронологическому возрасту и полу.

На момент начала терапии рГР костный возраст отставал от хронологического в среднем на $1,42 \pm 0,70$ года и составлял $5,46 \pm 1,65$ года, коэффициент костный возраст/хронологический возраст составлял $0,74 \pm 0,13$ (см. табл. 1). Через 12 мес терапии рГР костный возраст увеличился в среднем на 0,98 года, а коэффициент костный возраст/хронологический возраст составил $0,73 \pm 0,17$.

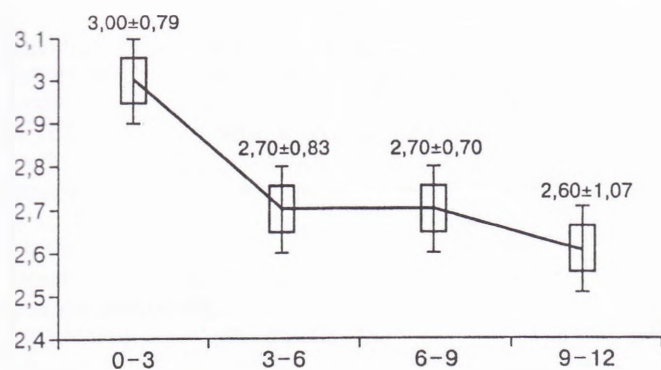


Рис. 2. Динамика абсолютной прибавки роста по триместрам лечения рГР "Нордитропин-Симплекс" у детей с ЗВУР.

По оси ординат — абсолютная прибавка роста (в см); по осям абсцисс здесь и на рис. 3 — месяцы лечения.

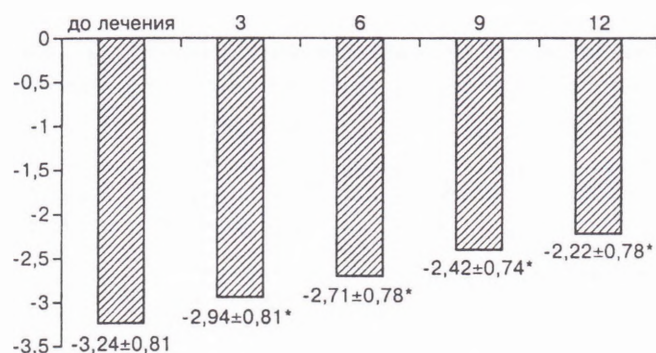


Рис. 3. Динамика SDS роста у детей с ЗВУР на фоне терапии "Нордитропин-Симплекс".

По оси ординат — SDS роста, звездочка — $p < 0,0005$.

Пубертат. К концу 1-го года лечения рГР все дети оставались в допубертатном периоде (I стадия пубертата по Таннеру).

Индекс массы тела (ИМТ)

Статистически значимых изменений ИМТ на протяжении 12 мес лечения рГР не отмечено (см. табл. 1).

Лабораторные показатели. На фоне терапии рГР не выявлено значимых изменений гематологических показателей, липидного профиля, а также тиреоидного статуса. У 1 ребенка после 6 мес лечения развился субклинический гипотиреоз (ТТГ 10,1 мЕд/л, свТ₄ 15,7 пмоль/л) аутоиммунного генеза, однако повышенный уровень аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, а также характерные изменения ультразвуковой картины щитовидной железы наблюдались еще до начала терапии рГР.

Через 6 и 9 мес терапии рГР было отмечено статистически значимое увеличение среднего показателя Hb A_{1c} ($p = 0,03$) в пределах нормальных значений (табл. 2). Изменений показателей гликемии натощак и уровней инсулина в сыворотке крови не выявлено.

Побочные эффекты. Побочные эффекты тщательно отслеживали при проведении регулярных обследований во время каждого визита.

Серьезных побочных эффектов в процессе 12-месячного лечения рГР "Нордитропин-Симплекс" не отмечено.

У 1 ребенка через 6 мес терапии был зафиксирован повышенный уровень Hb A_{1c} (6,9%; норма $< 6,4\%$). При этом значения гликемии натощак, а также результаты проведенного стандартного орального глюкозотолерантного теста были в пределах нормы. К следующему визиту (через 3 мес) уровень Hb A_{1c} нормализовался (6,1%).

У 1 ребенка на фоне проводимой терапии развился субклинический гипотиреоз аутоиммунного характера, хотя явления хронического аутоиммунного тиреоидита (стадия эутиреоза) были выявлены на стадии обследования до начала терапии рГР.

Терапия ГР у детей с ЗВУР была расценена как хорошо переносимая. Ни у одного ребенка лечение рГР не было прекращено досрочно по каким-либо медицинским показаниям либо по желанию родителей.

Таблица 2

Показатели углеводного обмена и тиреоидного статуса у детей с ЗВУР

Показатель	До лечения	Продолжительность лечения, мес			
		3	6	9	12
Гликемия натощак, ммоль/л	4,28 ± 0,91	4,61 ± 0,56	4,44 ± 0,57	4,67 ± 0,60	4,30 ± 0,64
Hb A _{1c} , %	5,54 ± 1,40	5,77 ± 0,370	5,83 ± 0,78*	5,85 ± 0,40*	5,73 ± 0,36
p			0,03	0,03	
Инсулин, мкЕд/мл	5,47 ± 5,37	7,33 ± 7,98	9,28 ± 7,07	8,25 ± 6,17	5,75 ± 2,68
ТТГ, мЕд/л	2,75 ± 1,04	—	3,03 ± 2,27	—	2,98 ± 0,67
СвТ ₄ , пмоль/л	15,05 ± 2,86	—	15,07 ± 2,65	—	14,23 ± 2,14

Обсуждение

В настоящее время основными показаниями к терапии ГР в России являются соматотропная недостаточность и низкорослость при синдроме Шерешевского—Тернера. Помимо этих нозологий, за рубежом одобрены Комиссией по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США (FDA) показаниями к лечению ГР у детей являются также низкорослость при хронической почечной недостаточности до трансплантации почки, ЗВУР, синдром Прадера—Вилли. Ретроспективный анализ свидетельствует о том, что среди низкорослых взрослых 20—25% имели ЗВУР [10, 13]. Таким образом, низкорослые дети вследствие ЗВУР представляют большую потенциальную когорту для изучения влияния препаратов ГР на скорость роста и показатели конечного роста.

При наличии ЗВУР спонтанный ростовой скачок развивается, как правило, в первые 2 года жизни ребенка, тогда как после 2-летнего возраста это происходит крайне редко [4]. В связи с этим начинать терапию рГР у детей младше 2 лет считается преждевременным. С целью исключения вероятности развития раннего спонтанного ускорения роста в данном исследовании приняли участие дети, хронологический возраст которых на момент начала терапии превышал 3 года. Прибавка в росте, наблюдаемая у обследованных нами детей с ЗВУР на фоне терапии рГР, была аналогична темпам роста, отмеченным на фоне терапии рГР у детей с низкорослостью вследствие неадекватной секреции ГР [5].

Скорость роста через 12 мес терапии рГР "Нордитропин-Симплекс" в дозе 0,067 мг/кг/сут у детей с ЗВУР увеличилась в среднем в 5 раз, при этом прибавка SDS роста (Δ SDS) составила $1,02 \pm 0,39$.

Ростстимулирующий эффект рГР у обследованных детей с ЗВУР, полученный нами, был аналогичен показателям других исследований, в которых применяли подобные дозы рГР [3, 12, 20, 27]. В настоящем исследовании исходно дети имели небольшой хронологический возраст (в среднем 5,5 лет), выраженное отставание роста (SDS -3,24) и низкую скорость роста (SDS -1,24). Вероятно, клинический статус пациентов на момент включения в исследование в сочетании с достаточно высокой дозой рГР (0,067 мг/кг/сут) могут объяснить высокий ростстимулирующий эффект рГР "Нордитропин-Симплекс", полученный в данном исследовании.

В течение изучаемого периода лечения рГР нами не было отмечено значительного прогрессиро-

вания костного возраста. Степень отставания костного возраста от хронологического через 12 мес терапии рГР оставалась прежней. Тем не менее в некоторых работах при более длительном применении ГР (3—4 года) было отмечено ускорение костного созревания. Так, J. Job и соавт. показали увеличение костного возраста на 3,8 года за 3 года лечения ГР [12], но даже несмотря на это, в работе был достигнут прогнозируемый конечный рост, а у некоторых детей он был даже улучшен. С другой стороны, в ряде исследований данной категории детей было показано спонтанное ускорение костного созревания в периоде позднего детства, даже без проведения терапии ГР [7, 22]. Тот факт, что мы не получили ускорения костного созревания, по-видимому, может быть объяснен двумя причинами: относительно непродолжительным периодом терапии, а также малым хронологическим возрастом детей, принявших участие в исследовании.

Поскольку дети, не имеющие дефицита ГР, получали достаточно высокие дозы ГР (в 2 раза превышающие физиологические), существовал потенциальный риск развития резистентности к инсулину и гипергликемии на фоне терапии. Тем не менее в течение всего периода лечения эти эффекты обнаружены не были. Единичный эпизод повышения уровня Hb A_{1c} был непостоянным, и его уровень нормализовался самостоятельно через 3 мес. Наши данные согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых сообщалось либо о нормальной толерантности к глюкозе, либо о повышении средних уровней инсулина, глюкозы и Hb A_{1c} на фоне проводимой терапии рГР, однако после ее прекращения данные показатели возвращались к норме [21—27].

Целью данной статьи не является представление расширенного анализа метаболических эффектов терапии рГР при ЗВУР. Согласно данным литературы, ИМТ, как маркер ожирения у детей с ЗВУР изначально значительно ниже, чем у детей с дефицитом соматотропного гормона [5]. Увеличение массы тела у детей как с дефицитом ГР, так и с ЗВУР на фоне терапии ГР преимущественно происходит за счет увеличения костной и мышечной масс и в меньшей степени за счет жировой ткани. В нашей работе тем не менее не было получено значимого увеличения ИМТ, хотя тенденция к таковой была отмечена.

Результаты нашей работы показывают, что у детей с ЗВУР и значительным отставанием роста в постнатальном периоде терапия рГР "Нордитро-

"Нордитропин-Симплекс" в дозе 0,067 мг/кг/сут в течение 12 мес является эффективной и безопасной. Тем не менее, для анализа влияния терапии рГР на конечный рост, метаболические эффекты, а также оценки ее безопасности при многолетнем применении необходимо проведение длительных многоцентровых исследований.

Выводы

Терапия растворимым препаратом рГР человека "Нордитропин-Симплекс" в дозе 0,067 мг/кг/сут в течение 12 мес дает выраженный ростстимулирующий эффект у детей с ЗВУР и выраженной задержкой постнатального роста.

2. Лечение низкорослости, обусловленной ЗВУР, рГР "Нордитропин-Симплекс" в дозе 0,067 мг/кг/сут характеризуется хорошей переносимостью даже у детей младшего возраста и отсутствием серьезных побочных эффектов.

3. Применение рГР в течение 12 мес в дозе 0,067 мг/кг/сут у детей с ЗВУР не вызывает значительного ускорения костного созревания.

4. Применение рГР у детей с отставанием роста вследствие ЗВУР безопасно при условии тщательного регулярного наблюдения педиатром-эндокринологом.

ЛИТЕРАТУРА

- Демин В. Ф., Винницкий Л. И., Ширяева Т. Ю. и др. // Педиатрия. — 1993. — № 3. — С. 19–20.
- Логачев М. Ф., Ширяева Т. Ю. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 4. — С. 10–11.
- Albanese A., Stanhope R. // Horm. Res. — 1993. — Vol. 39. — P. 8–12.
- Albertson-Wikland K., Wennergren G., Wennergren M. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1993. — Vol. 82. — P. 438–443.
- Blethen S. L., Compton P., Lippe B. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76. — P. 574–579.

- Boguszewski M., Jansson C., Rosberg S., Albertsson-Wikland K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 3902–3908.
- Davies P. S. W., Valley R., Preece M. A. // Arch. Dis. Childh. — 1988. — Vol. 63. — P. 130–135.
- Fancourt R., Campbell S., Harvey D., Normal A. P. // Br. Med. J. — 1976. — Vol. 1. — P. 1435–1437.
- Firzhardinge P. M., Inwood S. // Acta Paediatr. Scand. — 1989. — Suppl. 349. — P. 27–33.
- Fjellestad-Paulsen A., Czernichow P., Brauner R. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1998. — Vol. 87. — P. 511–517.
- Greulich W. W., Pyle S. I. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. — 2-nd Ed. — Stanford, 1959.
- Job J. C., Chaussain J. L., Job B. et al. // Pediatr. Res. — 1996. — Vol. 39. — P. 354–359.
- Karlberg J., Albertsson-Wikland K. // Pediatr. Res. — 1995. — Vol. 38. — P. 733–739.
- Leger J., Limoni C., Czernichow P. // Early Hum. Dev. — 1997. — Vol. 48. — P. 211–223.
- Marshall W. A., Tanner J. M. // Arch. Dis. Childh. — 1969. — Vol. 44. — P. 291–303.
- Marshall W. A., Tanner J. M. // Arch. Dis. Childh. — 1970. — Vol. 45. — P. 13–23.
- Niklasson A., Ericson A., Fryer G. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1991. — Vol. 80. — P. 756–762.
- Omar A., Pinchas C. // Horm. Res. — 2003. — Vol. 60. — Suppl. 3. — P. 115–123.
- Ounsted M., Moar V., Scott A. // Early Hum. Dev. — 1982. — Vol. 7. — P. 29–39.
- Rosilio M., Carel J. C., Blazy D., Chaussain J. L. // Horm. Res. — 1997. — Vol. 48. — Suppl. — P. 23–28.
- Sas T., Mulder P., Aanstoot H. J. // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 54. — P. 243–251.
- Tanner J. M., Lejarriaga H., Cameron N. // Pediatr. Res. — 1975. — Vol. 9. — P. 611–623.
- Tanner J. M., Whitehouse R. // Arch. Dis. Childh. — 1976. — Vol. 51. — P. 170–179.
- Tenovo A., Kero P., Piekkala P. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1987. — Vol. 76. — P. 636–646.
- Thizon de Gaulle I., Leger J., Czernichow P. // Journees Parisiennes de Pediatrie. — Paris, 1992. — P. 63–70.
- Van Pareren Y., Sas T., Hokken-Koelega A. // Pediatr. Res. — 2001. — Vol. 49. — Suppl. 6. — P. 74A.
- De Zegher F., Albertsson-Wikland K., Wilton P. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1996. — Suppl. 417. — P. 27–31.

Поступила 17.01.05

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© М. И. БАЛАБОЛКИН, 2005

УДК 616.441-003.822-008.921-008.64

М. И. Балаболкин

РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА И ЙОДДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ (ЛЕКЦИЯ)

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

В 2003 г. отечественная эндокринология отметила 100-летие со дня рождения О. В. Николаева — одного из основоположников научно обоснованной системы организационных мероприятий по борьбе с эндемическим зобом в нашей стране. Борьба с эндемическим зобом в СССР благодаря активной позиции проф. О. В. Николаева была поставлена на уровень задач государственного значения.

В 1961 г. в монографии, посвященной заболеваниям щитовидной железы, О. В. Николаев отме-

чал, что "эндемическим зобом называется заболевание организма, сопровождающееся увеличением щитовидной железы и встречающееся только в определенных географических границах или так называемых биогеохимических провинциях, характеризующихся йодной недостаточностью в природе. Это заболевание поражает более или менее значительные массы населения и имеет свои особые закономерности развития, отличающие его от других сопровождающихся увеличением щитовидной же-

лезы заболеваний инфекционного происхождения, первичного тиреотоксического диффузного зоба или базедовой болезни и злокачественных опухолей. Связь его со специфическими условиями внешней среды твердо установлена и в этом заключается главная и существенная особенность эндемического зоба как заболевания".

В настоящее время наряду с термином "эндемический зоб" часто используют термин "йоддефицитные заболевания". К ним относятся патологические состояния, связанные с нарушением функции щитовидной железы, обусловленной снижением потребления йода. Наиболее часто из этой группы заболеваний встречается йоддефицитный, или эндемический зоб, или увеличение щитовидной железы, которое развивается вследствие йодной недостаточности у лиц, проживающих в йоддефицитных регионах. Йоддефицитной, или эндемической по зобу, местность считается в том случае, если распространенность увеличения щитовидной железы среди детей и подростков, проживающих в данной географической зоне, достигает 5% и более. Для характеристики степени выраженности дефицита йода на территории использовали показатель напряженности, предложенный М. Г. Коломийцевой (1963), т. е. соотношение распространенности увеличения щитовидной железы I и II степени (в %) к распространенности зоба III–IV степени (в %). При коэффициенте < 2 эндемия расценивается как сильная, 2–4 — как средняя и > 4 — как слабая.

Международный совет по борьбе с йоддефицитными заболеваниями, используя данные о распространенности и клинических проявлениях недостатка йода в организме, рекомендует выделять 3 степени тяжести йодной недостаточности (см. таблицу).

Используя многолетние исследования по ликвидации заболеваний, обусловленных дефицитом йода, ВОЗ, ЮНИСЕФ, Международный совет по контролю за йоддефицитными заболеваниями опубликовали в 2001 г. новые рекомендации по критериям оценки йодного дефицита, в соответствии с которыми медиана йодурии для тяжелого йодного дефицита составляет < 20 мкг/л, для умеренного — 20–49 мкг/л, для легкого — 50–99 мкг/л, а при оптимальном обеспечении йодом — 100–199 мкг/л. При увеличении количества поступающего с пищей йода до 200–299 мкг/л в течение 5–10 лет временно несколько повышается риск развития йодиндуцированного тиреотоксикоза у отдельных групп населения, а избыточное потребление

йода (> 300 мкг/л), по данным ряда авторов, сопровождается некоторым повышением риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Не только по нашему представлению, но и по данным многочисленных исследований, такое мнение остается спорным, так как до сих пор отсутствуют четкие данные о взаимосвязи избыточного потребления йода и развития аутоиммунной патологии щитовидной железы. Исходя из представленных данных, территория может считаться свободной от йодного дефицита в том случае, когда йодурия составляет более 100 мкг/л, а распространенность зоба не превышает 5%.

Следствием дефицита йода является эндемический зоб, при котором увеличивается частота узловых форм зоба. Дефицит йода, помимо развития увеличения щитовидной железы — зоба, приводит к ряду других патологических состояний, которые принято называть йоддефицитными заболеваниями. Спектр йоддефицитных заболеваний широк и зависит от того, в каком периоде жизни происходит воздействие недостатка йода на организм. Недостаток йода в период беременности и эмбрионального развития приводит к высокой распространенности спонтанных аборт, особенно в I триместр беременности; высокой перинатальной и детской смертности, врожденным порокам развития, врожденному гипотиреозу с отставанием в физическом и умственном развитии. В детском и подростковом возрасте дефицит йода сопровождается увеличением щитовидной железы, в ряде случаев с нарушением или задержкой физического, умственного и полового развития. В зрелом периоде дефицит йода сопровождается различной степенью увеличения щитовидной железы. Кретинизм на йоддефицитных территориях встречается с частотой от 1 до 10%.

Суточное потребление йода до недавнего времени составляло 150–250 мкг (в странах Европы — до 300 мкг/сут, а в США — до 400 мкг/сут и более). По данным ВОЗ (1996), нормы ежедневного потребления йода для детей грудного возраста составляют 50 мкг, младшего возраста — 90 мкг, школьного возраста — 120 мкг, для взрослых — 150 мкг, для беременных и кормящих женщин — 200 мкг. По данным F. Delange и соавт. (2000), суточное потребление йода для детей в возрасте 0–59 мес составляет 90 мкг. При поступлении менее 100 мкг йода в день развивается компенсаторное увеличение щитовидной железы.

Для йоддефицитного зоба характерны повышение более чем на 50% поглощения радиоактивного

Критерии оценки степени выраженности йодного дефицита

Критерий	Группа населения	Степень выраженности йодного дефицита		
		легкая	средняя	тяжелая
Количество случаев зоба при пальпации, %	Дети препубертатного возраста	5–19,9	20–29,9	≥ 30
Увеличение объема щитовидной железы при УЗИ, %	То же	5–19,9	20–29,9	≥ 30
Медиана содержания ТТГ в сыворотке крови выше 5 мЕд/л, %	Новорожденные	3–19,9	20–39,9	≥ 40
Медиана уровня тиреоглобулина в сыворотке крови, нг/мл	Дети и взрослые	10–19,9	20–39,9	≥ 40
Медиана йодурии, мкг/л	Дети, взрослые и дети пубертатного возраста	50–99	20–49	< 20

Йода в течение 24 ч (при проведении скинтиграфии); низкая экскреция йода с мочой, составляющая менее 50 мкг/л или за 24 ч; повышенный ответ ТТГ на стимуляцию тиролиберином. Уровень ТТГ в крови повышен (при тяжелом йодном дефиците) или в пределах нормы, содержание T_4 в сыворотке крови снижено (при тяжелом йодном дефиците) или на нижней границе нормы, в то время как концентрация T_3 в сыворотке крови относительно увеличена за счет повышения конверсии T_4 в T_3 (адаптационный механизм). Отношение МИТ к ДИТ и уровня T_4 и T_3 повышено.

Основная роль в этиологии йоддефицитного зоба отводится йодной недостаточности, однако перmissive значение имеют и другие факторы (условия жизни населения, культурный и социальный уровень, количество микроэлементов, поступающих с пищей, и др.). В ходе исследований удается уточнить механизмы, за счет которых факторы внешней среды усиливают или уменьшают влияние йодной недостаточности на функцию щитовидной железы. Различные бактерии содержат прогойтрин, который под влиянием разных ферментов (мирозины и др.) конвертируется в активный фермент — гойтрин, являющийся активным ингибитором органификации йода в щитовидной железе. Некоторые бактерии (например, *Clostridium perfringens*) способны продуцировать белки, обладающие тиреоидстимулирующей активностью. Гойтрогены или струмогены (тиоционаты, флавоноиды, тироксизолидоны и др.) содержатся в разных видах овощей (кассава, соя, арахис, турнепс, цветная капуста и др.). Некоторые, например, флавоноиды ингибируют тиреоидную пероксидазу, другие — захват йода, его транспорт и органификацию в щитовидной железе. Кишечная палочка в процессе своей жизнедеятельности продуцирует неизвестные белки или ферменты, которые снижают способность щитовидной железы к захвату йода (R. L. Vought и соавт., 1974). Недостаточное питание и особенно снижение в пище содержания витамина А приводит к нарушению структуры тиреоглобулина и соответственно синтезу тиреоидных гормонов. Изучение уровня йодирования тиреоглобулина при йоддефицитных состояниях показало, что в щитовидной железе при этих состояниях отмечается резкое снижение содержания внутритиреоидального органического йода (1–2,5 мг вместо 10 мг в норме). Показано также, что в патогенезе простого нетоксического зоба (см. ниже) участвуют аутоиммунные процессы. Выявлены тиреоидстимулирующие иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ с рецептором (M. Knobel и G. Medeiros-Neto, 1986).

Увеличение щитовидной железы объясняется ее компенсаторной гиперплазией в ответ на низкое поступление йода в организм, недостаточное для нормальной секреции тиреоидных гормонов. В ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов в крови наблюдается повышение секреции ТТГ, которое является причиной вначале диффузной гиперплазии железы, а затем и развития узловых форм зоба. Гиперплазии щитовидной железы способствует недостаточность внутриклеточной супероксиддисмутазы, уровень которой снижается при недостаточном поступлении йода в организм (M. Sugawara и со-

авт., 1988). Кроме того, при йоддефицитных состояниях происходит удлинение времени жизни и деструктивного воздействия свободных радикалов. Усиленное поглощение щитовидной железой радиоактивного йода и преимущественная секреция T_3 являются отражением адаптационных механизмов, развивающихся в условиях йодной недостаточности. Однако концентрация йода в щитовидной железе снижена. Если в норме в щитовидной железе приходится 500 мкг йода на 1 г ткани, то при йоддефицитном зобе — 100 мкг йода на 1 г ткани.

Клиническая картина йоддефицитного увеличения щитовидной железы не отличается от спорадического или простого нетоксического зоба. Это умеренное диффузное увеличение щитовидной железы в детстве, которое имеет тенденцию, особенно у девочек, в период пубертата. Во взрослом состоянии на фоне диффузного увеличения развиваются одиночные или многочисленные узлы, а размеры щитовидной железы могут достигать значительных объемов, что сопровождается присоединением симптомов сдавления органов средостения. Считается, что хронический йодный дефицит может быть одной из причин формирования автономной тиреотоксической аденомы у лиц старших возрастных групп.

Помимо этого, у женщин, проживающих в условиях тяжелого йодного дефицита, как отмечалось выше, в детородном периоде имеются нарушения со стороны репродуктивной системы (нарушения менструального цикла, спонтанные аборт и выкидыши, бесплодие). Если в условиях легкого йодного дефицита у взрослых функция щитовидной железы, как правило, не нарушается, то у женщин в период беременности вследствие дополнительных механизмов (стимуляция щитовидной железы хорионическим гонадотропином и др.), происходит увеличение размеров щитовидной железы, которое может персистировать и после окончания беременности.

Новорожденные, в условиях йодного дефицита имеют сниженные показатели развития, у них чаще встречаются различные врожденные дефекты развития, что приводит к повышенной летальности в период новорожденности. Если частота врожденного гипотиреоза в Канаде, Америке, странах Европы, т. е. в странах с достаточным уровнем приема йода с пищей, составляет 1:3500–1:4000 новорожденных, то в регионах с тяжелым дефицитом йода врожденный гипотиреоз встречается у 1% новорожденных и более. Для йоддефицитных регионов характерен транзитный первичный гипотиреоз, который развивается в постнатальном периоде, как правило, продолжается несколько недель и в ряде случаев требует дополнительного применения заместительной терапии. В регионах с выраженным дефицитом йода встречается более выраженная патология щитовидной железы — эндемический кретинизм. При этом имеются выраженные признаки нарушения умственного (ребенок поздно начинает говорить, у него отмечается дизартрия, низкий коэффициент интеллектуального развития) и физического (спастическая ригидность конечностей, нарушение походки, нарушение развития костной системы и др.) развития. Постоянная патоло-

гия щитовидной железы, что может проявляться в виде ее гипоплазии или зоба. Йоддефицитный зоб в зонах тяжелых йоддефицитных заболеваний часто протекает с явлениями гипотиреоза, микседемы и кретинизма, которые могут поражать от 1 до 10% всей популяции (отдельные области Гималаев, Экватора и других стран).

Несмотря на широкую распространенность йоддефицитных состояний, в эндемичной по зобу местности часто встречаются и другие патологические состояния, клиническая картина которых может напоминать эндемический зоб. В связи с этим необходимо остановиться на вопросах диагностики и дифференциальной диагностики близких по клинической картине, но различных по патогенезу состояний, встречающихся при патологии щитовидной железы.

На популяционном уровне недостаточность поступления йода в организм определяют с помощью различных методов исследования, наиболее информативным из которых является йодурия. Определение содержания ТТГ и тиреоглобулина в сыворотке крови, а также УЗИ щитовидной железы помогают объективной оценке степени выраженности патологии щитовидной железы. Функциональное состояние щитовидной железы оценивают по уровню свТ_3 , свТ_4 и ТТГ в сыворотке крови.

Дифференциальный диагноз патологии щитовидной железы, обусловленной дефицитом йода, необходимо проводить с другими заболеваниями. Следует иметь в виду, что гипотиреоз новорожденных, часто являющийся проявлением йодной недостаточности, может быть следствием нескольких причин: недостаточности йода; нарушения эмбрионального развития щитовидной железы, в том числе ее агенеза, гипоплазии и эктопии; снижения чувствительности щитовидной железы к ТТГ как результат аномального ТТГ или патологии рецептора ТТГ; резистентности к тиреоидным гормонам; дисгормоногенеза; вторичного и третичного гипотиреоза. Кроме того, известен переходящий гипотиреоз новорожденных, обусловленный недоразвитием системы гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа (часто у недоношенных детей) или воздействием различных лекарственных веществ (тиреостатики, препараты йода) и антител, блокирующих взаимодействие ТТГ с его рецептором. Перечисленные соединения свободно трансплацентарно переходят от матери к плоду и оказывают воздействие на щитовидную железу плода, приводя к снижению ее функции.

Установлено, что до 80% случаев гипотиреоза новорожденных является следствием дисгенеза щитовидной железы, причем эта патология почти в 2—3 раза чаще встречается у новорожденных женского пола. При сканировании щитовидной железы определяется ее отсутствие в месте постоянной локализации, а отдельные различные по площади фрагменты ткани щитовидной железы встречаются в местах ее эктопии, в условном треугольнике, основанием которого служат корень языка и подъязычная кость, а вершиной — щитовидный хрящ или вершина переднего средостения. Такую эктопию щитовидной железы принято считать аберрантным зобом.

Дисгормоногенез — чаще всего генетически обусловленное нарушение биосинтеза тиреоидных гормонов, частота которого составляет до 10% среди всех случаев врожденного гипотиреоза. В таких случаях у новорожденных гипотиреоз протекает с наличием зоба.

Поступление йода и его обмен в щитовидной железе контролируются несколькими механизмами: белковый транспорт йода через мембрану тироцита, который осуществляется натрий-йодидным симпортером, далее осуществляется его органификация при участии тиреоидной пероксидазы и, наконец, синтез и секреция тиреоидных гормонов. Помимо щитовидной железы, транспорт йода натрий-йодидным симпортером осуществляется также в слюнных железах, слизистой оболочке желудка и хориоидальном сплетении. Диагностика дефекта транспорта йода осуществляется с помощью радиоiodдиагностики. При наличии дефекта транспорта йода у обследуемого отсутствует накопление йода как в щитовидной, так и в слюнной железе. Описано 42 больных из 25 семей, у которых врожденный гипотиреоз был следствием дефекта транспорта йода. Исследования последних лет показали, что дефект транспорта йода в щитовидную железу, являющийся причиной врожденного гипотиреоза, обусловлен мутациями гена, ответственного за синтез натрий-йодидного симпортера (Н. Fujiwara и соавт., 1997). S. Kosugi и соавт. (1999), проводя скрининг врожденного гипотиреоза, диагностировали дефект транспорта йода и идентифицировали новые мутации гена (G395R; Gly³⁹⁵ → Arg; GGA → AGA), ответственного за транспорт йода у 9 новорожденных из большой семьи. Авторы предполагают для проведения генетического скрининга проводить определение уровня ТТГ в сыворотке крови, взятой из пупочного канатика новорожденного, и непосредственный анализ на выявление мутации G395R в соответствующем гене. Кроме того, установлено, что нарушение функции натрий-йодидного симпортера может быть следствием образования аутоантител к указанному белку (R. Ajjan и соавт., 2000), которые в свою очередь могут быть причиной развития гипотиреоза в постнатальном периоде. M. Castro и соавт. (2000) разработали метод получения высокоспецифических моноклональных антител к натрий-йодидному симпортеру, что позволяет применять их для иммуногистохимической характеристики этого белка в тироцитах при различных заболеваниях щитовидной железы.

Нарушение синтеза тиреоидных гормонов может быть следствием количественного или качественного нарушения синтеза тиреоидной пероксидазы. Дефект процесса органификации выявляют с помощью пробы с перхлоратом калия (натрия).

Синдром, включающий в себя зоб и врожденную глухонмоту, был описан V. Pendred в 1898 г. Патогенез синдрома Пендред не был известен и рассматривался в рамках редких форм врожденного гипотиреоза. Синдром Пендред — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся наличием зоба, врожденной глухонмотой (сенсорно-нервная глухонмота). Ген, ответственный за развитие синдрома Пендред, был идентифицирован A. Billerbeck и соавт. в 1994 г.; он локализуется на

хромосоме 7q31 и экспрессируется главным образом в щитовидной железе (В. Соyle и соавт., 1998). Указанный ген ответствен за синтез белка пендрина — гидрофобного трансмембранного белка, состоящего из 780 аминокислотных остатков и 11 трансмембранных доменов. Основная физиологическая функция пендрина заключается в транспорте хлора и йода, а не сульфата, как считалось раньше (L. Everett и соавт., 1997), через мембрану тироцитов (D. Scott и соавт., 1999). Таким образом, при синдроме Пендреда вследствие мутации соответствующего гена нарушаются процессы органификации йода и синтеза гормонов щитовидной железы, что приводит к развитию зоба и гипотиреозу различной степени выраженности. Нарушение органификации йода при этой патологии подтверждается проведением пробы с перхлоратом калия. При изучении большой инбредной семьи, включающей в себя 41 больного с различной степенью поражения слуха и наличием патологии щитовидной железы, Р. Корр и соавт. (1999) идентифицировали у больных с наличием классической триады (глухонмота, положительная проба с перхлоратом калия и зоб) новые мутации (делеция тимидина в 279-м положении 3-го экзона, что приводило к сдвигу рамки и преждевременной остановке кодона на 96-й аминокислоте). Примечательно, что наличие зоба было выявлено также у 10 гетерозиготных лиц и 6 лиц без мутаций гена, ответственного за развитие синдрома Пендреда.

Дефект комплексования йодтирозинов, проявляющийся недостаточным образованием йодтиронинов, также сопровождается гипотиреозом. Нарушение образования тиронинов диагностируют с помощью биопсии щитовидной железы и определения в тканях железы соотношения тирозинов (МИТ и ДИТ) к T_3 и T_4 . Определение экскреции йода с мочой показывает отрицательный йодный баланс в организме.

Гипотиреоз может быть следствием нарушения синтеза и секреции тиреоглобулина. Описано несколько мутаций гена, локализованного на хромосоме 8q24 и ответственного за синтез тиреоглобулина, при которых имеет место качественное и количественное нарушение его синтеза (G. Medeiros-Neto и соавт., 1993). Частота врожденного гипотиреоза, обусловленного нарушением синтеза тиреоглобулина, составляет 1:40000 (Т. Vulsma, 1991). В большинстве случаев у больных имеется врожденный зоб с гипотиреозом или увеличение щитовидной железы развивается в раннем детстве вследствие ее хронической стимуляции повышенным уровнем ТТГ в сыворотке крови. Зоб обычно больших размеров, мягкой и эластичной консистенции. Гипотиреоз может быть частично компенсирован за счет преимущественной секреции T_3 , уровень которого в сыворотке крови может быть в норме или на ее нижних границах. Количественный дефект синтеза тиреоглобулина выявляют путем определения его содержания в сыворотке крови радиоиммунологическим методом. При этом у больных с нарушением синтеза тиреоглобулина отсутствует повышение его уровня в сыворотке крови через 48 ч после введения тиреотропина, тогда как у больных с качественным нарушением секреции

тиреоглобулина его содержание в сыворотке крови после указанной пробы повышается. Аналогичные показатели имеют место у больных с зобом и дефектом органификации йода, обусловленной низкой секрецией или отсутствием секреции тиреоидной пероксидазы.

При профилактике йоддефицитных состояний основное внимание уделяют организации мероприятий по дополнительному поступлению йода с продуктами питания. В первую очередь это снабжение населения йодированной солью (групповая профилактика). В 1998 г. Минздравом России принят стандарт йодирования поваренной соли, который составляет 40 ± 15 мг йода на 1 кг соли в виде йодата калия. Преимущество калия йодата перед калия йодидом заключается в его стабильности при длительном хранении. Помимо йодирования соли, дополнительные методы профилактики могут включать в себя йодирование хлеба (инициатор в России — Павлово-Посадский район Московской области), корма для животных в определенных регионах. Индивидуальную профилактику проводят назначением таблетированных препаратов йода с таким расчетом, чтобы поступление йода в сутки составляло не менее 150–200 мг. Единственное неудобство применения таблетированных препаратов йода — это необходимость их постоянного приема. С учетом этого разработаны новые формы препаратов, содержащих йод. Это липиодол, представляющий собой препарат йодированного масла в капсулах для приема *per os* или в ампулах для внутримышечного введения. В 1 мл йодированного масла (1 капсула) содержится 0,3 г йода, что обеспечивает потребность организма в течение года. При внутримышечном введении препарата эффект сохраняется в течение 2–3 лет. Эффект пролонгации действия липиодола связан с тем, что йодированные жирные кислоты препарата в организме используются для синтеза жировой клетчатки и йод медленно поступает в кровяное русло по мере метаболизма жира. В профилактике и лечении йоддефицитного зоба, помимо препаратов йода (йодида или йодата калия), применяют препараты тиреоидных гормонов (тироксин, тиреотом) или комбинированные препараты тиреоидных гормонов с калия йодидом (тиреокOMB, йодтирокс). Контролем адекватности лечения является определение уровня ТТГ в сыворотке крови, который должен находиться в пределах нормы.

В результате широких государственных противозобных мероприятий эндемический зоб (йоддефицитные заболевания) в СССР был ликвидирован как массовое заболевание. Снижение в связи с этим внимания к вопросам его дальнейшей профилактики (отсутствие достаточного количества йодированной соли, нормальных условий ее хранения, снижение ее качества и др.) привело в последние годы к росту частоты йоддефицитного зоба, что диктует необходимость координации организационных мероприятий, направленных на профилактику этого заболевания.

Программа снабжения населения йодированной солью должна быть научно обоснованной и базироваться на данных содержания йода в продуктах питания и экскреции йода с мочой у лиц, проживаю-

ших на определенной территории. С учетом этого должны быть решены вопросы дополнительного ежедневного количества потребления йода. Опыт использования йодированной соли для профилактики йодной недостаточности в странах Африки (Зимбабве, Заир, Киву и др.) показывает некоторое увеличение частоты йодиндуцированного тиреотоксикоза у лиц пожилого возраста. По данным Н. Burgi и соавт. (1998), в Швейцарии повышение потребления йода с 90 до 150 мкг/сут с 1980 г. не сопровождалось увеличением частоты йодиндуцированного тиреотоксикоза. Более того, проводимый мониторинг выявил устойчивую тенденцию к снижению частоты многоузлового токсического зоба.

На территории России степень тяжести йодного дефицита неодинакова. Даже в тех районах, которые в течение многих лет считались эндемичными по йоддефицитному зобу, необходимы повторные исследования для подтверждения степени выраженности йодной недостаточности, и только с учетом этих данных должны быть разработаны стратегия и тактика профилактических и лечебных мероприятий.

Простой нетоксический зоб — диффузное или узловое увеличение щитовидной железы, спорадически встречающееся в областях с отсутствием дефицита йода. Функция щитовидной железы не изменена, отсюда и название "нетоксический зоб". В США, где отсутствует йодная недостаточность, по данным E. Ridgway (1992) и E. Mazzaferri (1992), узловой нетоксический зоб (пальпируемые узлы) выявляется у 4—7% взрослого населения. В клиническом плане и тактике наблюдения и лечения большее значение имеют случаи узлового эутиреоидного (нетоксического) зоба. Термин "узловой эутиреоидный зоб" объединяет все очаговые образования в щитовидной железе, отличающиеся друг от друга морфологической структурой. Морфологически узловой эутиреоидный зоб включает в себя следующие формы: фолликулярную аденому, коллоидный зоб, солитарную кисту, рак щитовидной железы и аутоиммунный тиреоидит с формированием ложных узлов. Естественно, такая диагностика сопряжена с комплексом клинических и лабораторных исследований с подтверждением морфологической структуры выявляемых в щитовидной железе образований.

В большинстве случаев течение простого нетоксического зоба доброкачественное. Распространение простого нетоксического зоба носит семейный характер. Чаще он встречается у женщин. Это позволяет предположить, что в патогенезе его развития имеются нарушения биосинтеза гормонов, которые не удается выявить с помощью существующих методов исследования. Как правило, уровень ТТГ, T_4 и T_3 в сыворотке крови в пределах нормы. Высказывается мнение о воздействии субпороговых количеств стромогенных веществ или о длительной минимальной стимуляции ТТГ, однако достоверных данных, подтверждающих эти предположения, нет. Очевидно, у этих больных при незначительном снижении поступления йода в организм уменьшаются биосинтез и секреция тиреоидных гормонов, что ведет к повышению образования и высвобождения ТТГ, а следовательно, к гиперплазии щитовидной железы. В дальнейшем на фоне таких повторных эпизодов развивается узловой зоб. В патогенезе про-

стого нетоксического зоба прослеживаются и аутоиммунные механизмы. Так, R. Brown и соавт. (1978) выявили у больных с нетоксическим зобом тиреоидстимулирующие антитела, а N. Moto и соавт. (1980) — положительный ответ на тиреоидные антигены в тесте торможения миграции лейкоцитов. R. Van der Gaag и соавт. (1985) показали, что более чем у 60% больных с простым эутиреоидным зобом определялись иммуноглобулины, стимулирующие рост щитовидной железы.

В последние годы получены дополнительные данные, проливающие свет на патогенез нетоксического зоба, в частности его узловых форм. Изучая активность 3 ферментов (тиреоидной пероксидазы, моноаминоксидазы и NADPH-цитохром с-редуктазы) в одиночных "холодных" аденомах фолликулярного типа и в нетоксических аденомах при многоузловом зобе, A. Vasini-Repiso и соавт. (1994) во всех случаях выявили наличие процесса органификации йода в тканях аденом при снижении транспорта йода. Однако активность указанных ферментов в тканях одиночных узлов отличалась от таковой в тканях многоузлового нетоксического зоба. Данные показали, что в патогенезе роста аденом участвует не ТТГ, а другие ТТГ-подобные факторы.

Остаются загадочными и вопросы происхождения одиночных аденом и многоузлового зоба. Считается, что одиночные аденомы моноклональны, т. е. происходят из одной популяции клеток, тогда как многоузловой зоб является поликлональным. Проведенные P. Корр и соавт. (1994) исследования показали, что из 25 проанализированных узлов, полученных от 9 больных с многоузловым зобом, лишь 9 были поликлональными, а остальные 16 — моноклональными. У 3 больных с многоузловым зобом все узлы были только поликлональными, а у 3 других больных — только моноклональными. У 3 больных многоузловой зоб состоял из моноклональных и поликлональных узлов, причем у 2 больных, у которых было выявлено моноклональное строение узлов, их клетки были производными от различных прогениторных клеток. Таким образом, было четко показано, что многоузловой зоб может одновременно состоять как из моноклональных, так и из поликлональных узлов, а моноклональные узлы — происходить из различных клеток, указывая на различные патогенетические их механизмы, которые в некоторых случаях могут функционировать одновременно у одного и того же больного. В то же время рак щитовидной железы почти всегда моноклонального происхождения. Сравнительно недавно установлено, что предрасположенность к семейному многоузловому нетоксическому зобу определяется локусом хромосомы 14, который локализуется недалеко от локуса рецептора ТТГ (G. Bignell и соавт., 1997).

При гистологическом исследовании обнаружено 2 типа узлового коллоидного пролиферирующего зоба: 1) состоящий из фолликулов небольшого размера с незначительным содержанием коллоида и высокими, кубическими клетками; 2) состоящий из больших фолликулов, наполненных коллоидом и выстланных плоским эпителием. Встречается и сочетание этих 2 типов. Кроме того, при узловом зобе наблюдаются кровоизлияния в узел, кисты, фиброз и кальцификация.

Узловой зоб может длительное время сопровождаться эутиреоидным состоянием. Иногда отдельные узлы приобретают по непонятным причинам способность к автономному функционированию, что может привести к тиреотоксикозу. Сканирование в этих случаях показывает наличие "горячего" узла, а пробы с угнетением T_3 и тиролиберинном подтверждают независимость секреции тиреоидных гормонов от гипоталамо-гипофизарной системы. Явления тиреотоксикоза могут развиваться как при наличии 1 узла (тиреотоксическая аденома), так и при многоузловом зобе. Как правило, при многоузловом зобе гипертиреоз развивается медленно, в течение нескольких лет, чаще у женщин пожилого возраста.

При узловых формах зоба терапия тиреоидными гормонами в ряде случаев приводит к уменьшению размеров как одиночного, так и многоузлового зоба. Некоторые авторы указывают на большую эффективность при узловом зобе, достигающем значительных размеров, применения T_3 , а не T_4 . Оптимальная доза тиреоидных гормонов (25–100 мкг/сут) определяется, с одной стороны, отсутствием клинической картины передозировки, с другой — уровнем T_3 , T_4 и ТТГ в сыворотке крови. Широкое применение УЗИ в диагностике заболеваний щитовидной железы намного улучшило ее возможности. Однако наряду с этим имеется значительная гипердиагностика, и так называемый "узловой зоб", выявляемый на УЗИ и трактуемый как множественные "узлы" диаметром 2–3 мм, является не чем иным, как нормальными фолликулами щитовидной железы, которые могут достигать 500 мкм в диаметре.

При тиреотоксической аденоме и многоузловом токсическом зобе проводят терапию радиоактивным йодом или хирургическое лечение. В настоящее время во время операции обязательно проводят экспресс-диагностику гистологического строения опухоли и лишь после этого решают вопрос об объеме операции. Показанием к оперативному вмешательству могут быть быстрый рост узла и его плотная консистенция, наличие признаков сдавления органов средостения, а также морфологическое подтверждение наличия фолликулярной аденомы. При прогрессировании роста (отрицательная динамика при контрольных УЗИ с периодичностью 6–8 мес) коллоидного пролиферирующего узлового зоба, а также при его диаметре 3 см и более также показано оперативное лечение. Ткань удаленного одиночного узла или многоузлового зоба должна быть направлена на гистологические исследования.

Подводя итоги, следует отметить, что проблема йодной недостаточности остается актуальной не только в нашей стране, но и во многих странах мира, включая Европу, Азию, Америку и другие континенты. Как было указано выше, йодная недостаточность сопровождается рядом патологических состояний, одним из которых является нарушение физического и психического развития детей. Снижение интеллекта нации может быть предотвращено уменьшением распространенности и полной ликвидацией йодного дефицита. Основным методом про-

филактики йоддефицитных заболеваний является организация снабжения всего населения йодированной солью. Успешная организационная работа по снабжению населения йодированной солью приводит к резкому уменьшению распространенности йоддефицитных заболеваний, о чем свидетельствуют данные многих стран, включая бывший СССР, где при личном участии проф. О. В. Николаева была реализована программа борьбы с эндемическим зобом. Благодаря этой программе на территории СССР эндемический зоб был ликвидирован как массовое заболевание. Однако на этом не должен заканчиваться весь спектр организационных мероприятий по снабжению населения йодированной солью. Об этом также наглядно свидетельствует опыт нашей страны, где по ряду причин перестало уделяться должное внимание вопросам постоянного снабжения населения йодированной солью.

В настоящее время имеются эффективные методы мониторинга обеспеченности населения достаточным количеством йода. Основным методом такого контроля является определение йодурии. В связи с этим возникает необходимость создания соответствующей лабораторной службы для проведения ограниченных эпидемиологических исследований в различных регионах по адекватной обеспеченности населения йодированной солью. С определенной уверенностью можно говорить о том, что при успешной реализации программы по борьбе с йоддефицитными заболеваниями произойдет резкое снижение их частоты. Однако, по нашему мнению, нельзя добиться полной ликвидации йоддефицитных заболеваний лишь выполнением программы обеспечения населения йодированной солью. В реализации патогенеза йоддефицитных заболеваний, помимо недостаточности йода, принимают участие и другие факторы как внешней, так и внутренней среды, анализ влияния которых был дан выше. Кроме того, на фоне йодного дефицита и йоддефицитных заболеваний имеется достаточное количество заболеваний щитовидной железы, которые проявляются как субклинически протекаемой, так и выраженной клинической картиной. К такой патологии относятся и другие состояния, протекающие практически с такой же клинической картиной (различная степень гипотиреоза и др.), патогенез которых связан с мутациями различных генов, контролирующих синтез белков, участвующих в биосинтезе тиреоидных гормонов (натрий-йодидный симпортер, тиреоидная пероксидаза и др.). Поэтому наряду с проведением программы обеспечения населения йодированной солью необходимы широкие клинические исследования с использованием современных молекулярно-генетических методов, позволяющих установить истинную частоту йоддефицитных и других заболеваний щитовидной железы, имеющих практически одинаковые клинические проявления. Несомненно, что наличие широкого спектра патологии щитовидной железы, встречающейся на территориях с различной степенью выраженности йодного дефицита, является следствием не только недостатка йода, но и других причин, идентификацией которых должны заниматься научные коллективы биохимиков и эндокринологов.

Поступила 16.09.04

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© Л. И. НАДОЛЬНИК, 2005

УДК 616.441-008.94:577.175.444]-074-092.9

Л. И. Надольник

СОСТОЯНИЕ ТИРОЦИТОВ КРЫС ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ¹

Лаборатория биохимии эндокринных желез (зав. — проф. В. В. Виноградов), Института биохимии НАН Республики Беларусь, Гродно, Республика Беларусь

Йод является важнейшим регулятором функциональной активности клеток щитовидной железы (ЩЖ), однако нарушение метаболических процессов в тироцитах может быть обусловлено, по-видимому, не только йодной недостаточностью. Цель работы — исследование влияния Fe^{2+} /аскорбатзависимой активации окислительного стресса на функциональную активность тироцитов органичной культуры ЩЖ крыс. Показано, что увеличение в среде концентрации альдегидных продуктов перекисидации липидов в 2,88–6,76 раза ($p < 0,001$) сопровождается снижением наработки тироцитами тироксина (T_4), наиболее выражено через 6 ч (в 1,7–3,2 раза), увеличением экскреции трийодтиронина (T_3) на 120–250% и повышением в 1,5–3,0 раза соотношения T_3/T_4 в культуральной среде. Это, наиболее вероятно, следствие нарушения органификации йода в клетках ЩЖ в условиях активации окислительного стресса. Представленные данные позволяют авторам высказать предположение о выраженной чувствительности важнейших этапов биосинтеза тиреоидных гормонов в ЩЖ к повышению концентрации активных форм кислорода, перекисей, продуктов перекисидации липидов. Этот фактор может вносить определенный вклад в патогенез эндемической и зобной патологии ЩЖ.

Ключевые слова: функциональная активность тироцитов, Fe^{2+} /аскорбат, окислительный стресс.

Iodine is the most important regulator of the functional activity of thyroid cells; however, not only may iodine deficiency be responsible for impaired metabolic processes in the thyrocytes. The purpose of the study was to examine the impact of Fe^{2+} /ascorbate-dependent activation of oxidative stress on the functional activity of cultured rat thyrocytes. The 2.88–6.76-fold rise ($p < 0.001$) in the concentration of aldehyde lipid peroxidation products was shown to be followed by the decreased thyrocytic generation of thyroxine (T_4), the latter being most pronounced 6 hours late (by 1.7–3.2 times), by a 120–250% increase in triiodothyronine (T_3) excretion and a 1.5–3.0-fold rise in T_3/T_4 ratios in the culture medium. This is most likely to result from impaired thyrocytic iodine organification under activated oxidative stress. The findings suggest that the most important stages of biosynthesis of thyroid hormones in the thyroid are significantly sensitive to the elevated concentrations of active oxygen forms, peroxides, and lipid peroxidation peroxidation products. This factor may make a certain contribution to the pathogenesis of endemic and goiter pathology of the thyroid.

Key words: thyrocytic activity, Fe^{2+} /ascorbate, oxidative stress.

Йод играет центральную роль в физиологии щитовидной железы (ЩЖ). Этот микроэлемент является не только незаменимым субстратом для синтеза тиреоидных гормонов, но и регулятором гормоногенеза и пролиферации тироцитов. Длительное время йодная недостаточность считалась практически единственным фактором, провоцирующим развитие эндемической зобной патологии, а также узловой патологии ЩЖ. Однако увеличение числа заболеваний ЩЖ у лиц, проживающих в экологически неблагоприятных районах [1, 6], однозначно свидетельствует о том, что не только дефицит эндогенного йода провоцирует нарушение функции ЩЖ. Отмечен рост узловой патологии (аденомы, рака, коллоидных узлов), а также аутоиммунного тиреоидита у жителей Маршалловых островов [7, 12], Хиросимы и Нагасаки после взрыва атомной бомбы [19], а также Белоруссии, России и Украины после аварии на Чернобыльской АЭС [1, 15, 16]. Какие же факторы могут стимулировать нарушение функции ЩЖ? До настоящего времени механизмы развития аутоиммунной патологии ЩЖ, возникновения доброкачественных и злокачественных опухолевых узлов образований окончательно не установлены.

Хорошо известен ряд специфических структурно-функциональных особенностей клеток ЩЖ: тироциты относятся к немногочисленным клеткам, специализированный метаболизм которых предполагает постоянное образование высоких концентраций активных форм кислорода в ответ на физиологическое стимулирующее действие тиреотропного гормона; важнейшие этапы биосинтеза тиреоидных гормонов в тироцитах теснейшим образом сопряжены с клеточной мембраной: это импорт йода недавно открытым специфическим натрий-йодным симпортером [8], окисление йодида ассоциированной на апикальной мембране тиреопероксидазой; органические соединения йода являются внутриклеточными медиаторами, регулирующими рост и пролиферацию клеток ЩЖ.

Эти особенности предполагают, что значительное нарушение процессов поглощения и органификации йода в клетках ЩЖ можно наблюдать в условиях активации окислительного стресса. Активность различных звеньев антиоксидантного статуса ЩЖ детально не исследована, и это представляет особый интерес в связи со специфическим фолликулярным строением ткани ЩЖ, где по сути органификация йода происходит во внеклеточном фолликулярном пространстве.

Основная задача нашей работы — изучить влияние Fe^{2+} /аскорбатзависимой активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) на функциональ-

¹Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № Б01-343).

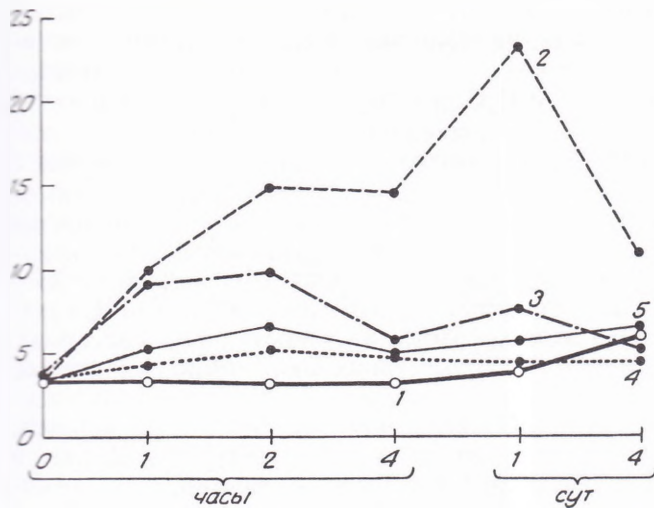


Рис. 1. Концентрация ТБКРС (в мМ/мл) в культуральной среде при Fe^{2+} /аскорбатзависимой активации ПОЛ.

Здесь и на рис. 2—4 каждая точка представлена как среднее 3—5 параллельных опытов. По осям абсцисс — время культивирования. 1 — контроль; 2 — концентрация Fe^{2+} /аскорбата $0,1 \cdot 10^{-3}$ М; 3 — $0,2 \cdot 10^{-4}$ М; 4 — $0,1 \cdot 10^{-4}$ М; 5 — $0,2 \cdot 10^{-5}$ М.

ную активность тироцитов органной культуры ЩЖ крыс в условиях культивирования *in vitro*.

Материалы и методы

Органную культуру ЩЖ крыс получали с использованием метода, отработанного нами ранее для ЩЖ новорожденных поросят и человека [2, 3]. ЩЖ у крыс брали в стерильных условиях и помещали в раствор Хенкса, измельчали до размеров $1-1,5 \text{ мм}^3$, тщательно отмывали раствором Хенкса и помещали в сосуд для культивирования. Культивирование проводили в среде 199 с солями Хенкса, 20 мМ NEPES и L-глутамином, содержащей 1% эмбриональной телячьей сыворотки, 10 ЕД/мл пенициллина, 10 мг/мл стрептомицина, в закрытых сосудах при 37°C . После 24 ч культивирования отбирали пробы среды для определения в ней содержания трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) (нулевая точка). В культуральную среду вносили Fe^{2+} /аскорбат в концентрациях $0,1 \cdot 10^{-3}$, $0,2 \cdot 10^{-4}$, $0,1 \cdot 10^{-4}$, $0,4 \cdot 10^{-5}$, $0,2 \cdot 10^{-5}$ М. Пробы среды для определения концентрации гормонов брали через 1, 2, 4, 6 ч и 1, 2, 4 сут после добавления прооксидантов. После 1 сут культивирования в присутствии прооксидантов проводили полную замену среды и далее культивирование осуществляли в новой среде (2—4 сут). В культуральной среде определяли содержание T_3 и T_4 радиоиммунологическим методом с использованием наборов ХОП ИБОХ НАН Республики Беларусь, а также концентрацию стабильных альдегидных продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС) [5].

Результаты и их обсуждение

Внесение в культуральную среду Fe^{2+} /аскорбата в концентрациях $0,1 \cdot 10^{-3}$, $0,2 \cdot 10^{-4}$ М сопровождается выраженным повышением содержания стабильных альдегидных продуктов ПОЛ уже через 2 ч (рис. 1).

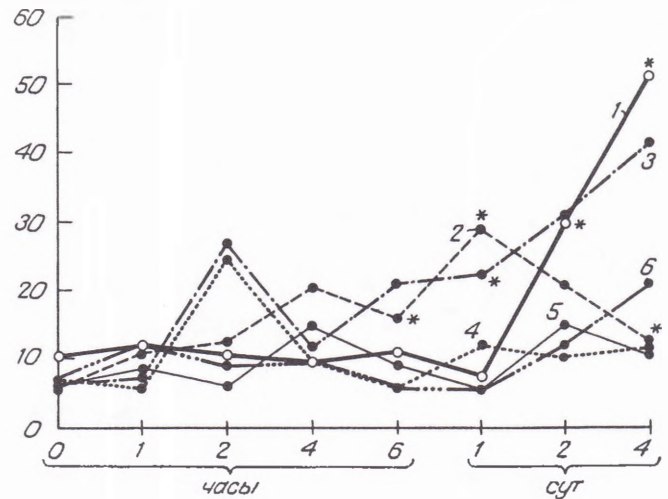


Рис. 2. Соотношение гормонов (T_3/T_4) в культуральной среде при Fe^{2+} /аскорбатзависимой активации ПОЛ. Здесь и на рис. 3, 4 * — $p < 0,05$ по отношению к нулевой точке. 6 — концентрация Fe^{2+} /аскорбата $0,4 \cdot 10^{-5}$ М.

При концентрации прооксидантов $0,1 \cdot 10^{-3}$ М уровень ТБКРС возрастает наиболее значительно — в 2,88—6,76 раза по сравнению с контрольными значениями. Активация свободнорадикального окисления в значительной мере влияет на функциональную активность культивируемых тироцитов. Об этом в первую очередь свидетельствует изменение соотношения синтезируемых гормонов T_3/T_4 в среде (рис. 2). Как видно из представленных данных, соотношение T_3/T_4 в контрольных пробах сохраняется практически постоянным в течение 24 ч эксперимента. В условиях Fe^{2+} /аскорбатзависимой активации ПОЛ наблюдали значительное увеличение (в 1,5—3,0 раза) соотношения T_3/T_4 через 2—24 ч при концентрациях прооксидантов $0,1 \cdot 10^{-3}$, $0,2 \cdot 10^{-4}$ М, что обусловлено как повышением уровня T_3 в среде, так и снижением содержания T_4 .

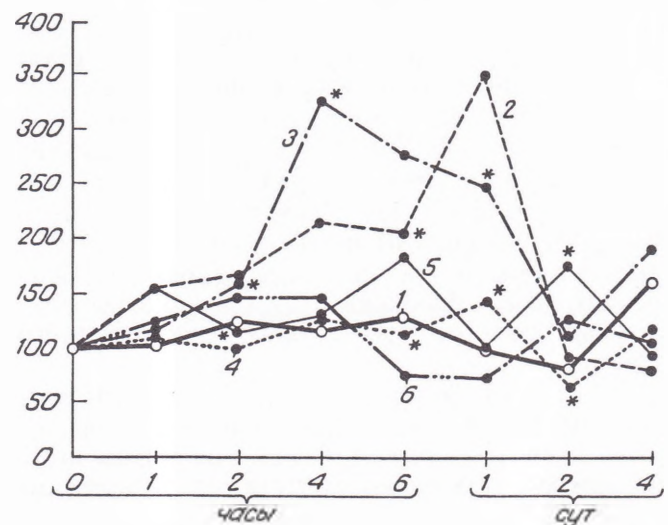


Рис. 3. Содержание T_3 в культуральной среде (в % по отношению к нулевой точке) при Fe^{2+} /аскорбатзависимой активации ПОЛ. Здесь и на рис. 4 по осям абсцисс за "0" принята точка добавления прооксидантов.

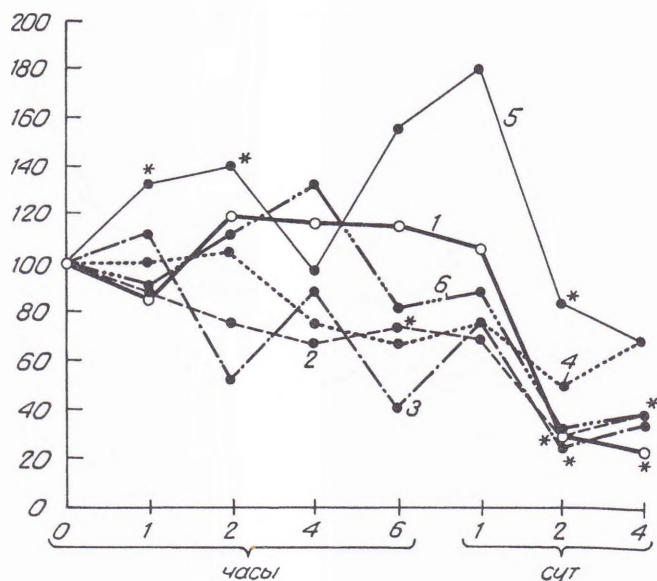


Рис. 4. Содержание T_4 в культуральной среде (в % по отношению к нулевой точке) при Fe^{2+} /аскорбатзависимой активации ПОЛ.

При концентрациях Fe^{2+} /аскорбата $0,1 \cdot 10^{-3}$, $0,2 \cdot 10^{-4}$ М на протяжении 2–24 ч наблюдали выраженное повышение (рис. 3), которое составляет 120–250% по сравнению с исходным уровнем (нулевая точка). И лишь к 48 ч опыта уровень T_3 снижался до контрольных значений. При более низких концентрациях прооксидантов повышение содержания T_3 в среде менее выражено или отсутствует. Другая закономерность выявлена нами в изменении наработки клетками основного гормона ЩЖ T_4 (рис. 4). При концентрациях прооксидантов $0,1 \cdot 10^{-3}$ – $0,1 \cdot 10^{-4}$ М наблюдается, по-видимому, ингибирование синтеза T_4 , поскольку его уровень в культуральной среде снижается на протяжении 2–24 ч, наиболее выражено к 6 ч опыта (в 1,7–3,2 раза). При концентрации в среде Fe^{2+} /аскорбата $0,4 \cdot 10^{-5}$ М содержание T_4 снижается лишь к 6 ч, и только при концентрации Fe^{2+} /аскорбата $0,2 \cdot 10^{-5}$ ингибирующий эффект прооксидантов отсутствовал, более того, наработка T_4 тироцитами была еще более значительной, чем в контроле. Уровень T_4 в среде повышался через 1 ч на 35,0%, далее наблюдали снижение через 4 ч и еще более значимое повышение (на 78,8%) через 24 ч. Необходимо отметить, что незначительная стимуляция синтеза T_4 отмечена через 1 ч и при более высоких концентрациях в среде прооксидантов, однако в дальнейшем она сменялась угнетением наработки этого гормона.

Полученные данные однозначно свидетельствуют о том, что активация процессов свободнорадикального окисления сопровождается выраженными сдвигами в реакциях синтеза тиреоидных гормонов в клетках ЩЖ. Поскольку активация окислительного стресса вызывает увеличение продукции менее йодированного гормона T_3 и снижение — более йодированного T_4 , можно полагать, что эти сдвиги обусловлены нарушением процессов орга-

нификации йода в тироцитах. Это, по-видимому, возможно, на этапе окисления йода тиреопероксидазой, поскольку установлено, что высокие концентрации H_2O_2 и супероксидного радикала ингибируют тиреопероксидазу [11]. Кроме того, показано, что H_2O_2 вызывает повреждение (увеличивает фрагментацию) тиреоглобулина [10]. По-видимому, состояние антиоксидантного статуса тироцитов значительно влияет на их функциональную активность, учитывая, что специализированный метаболизм этих клеток предполагает образование в высокой концентрации активных форм кислорода. Показано, что активация окислительного стресса приводит к индукции апоптоза и некроза тироцитов [9, 18]. Представляют интерес данные авторов, показавших, что важнейший регулятор функции ЩЖ тиреотропный гормон регулирует и транскрипцию тиолспецифического антиоксиданта в ЩЖ [13]. Полученные данные согласуются с более ранними нашими результатами, полученными в экспериментах *in vivo*, где было установлено, что воздействие внешнего радиационного излучения в дозах 0,25–5,0 Гр сопровождается активацией окислительного стресса в ЩЖ и снижением концентрации T_4 , а в более поздние сроки — и T_3 в крови крыс [4]. Активацией окислительного стресса в клетках ЩЖ авторы объясняют развитие гипотиреоидного состояния у голубей при голодании [17]. Не исключено, что следствием окислительных повреждений тироцитов является развитие узловой патологии ЩЖ, поскольку в узловой ткани аденомы и рака ЩЖ больных, оперированных по поводу эутиреоидного узлового зоба, обнаружены значительная активация антиоксидантных систем и повышение концентрации токсичных продуктов перекисидации липидов [14].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что активация окислительного стресса, сопровождающаяся повышением концентрации активных форм кислорода, перекисей, продуктов перекисидации липидов, может рассматриваться как фактор, вызывающий нарушение метаболизма йода в тироцитах, что, по-видимому, может играть определенную роль в патогенезе эндемического и узлового зоба. Однако механизмы реализации ингибирующего эффекта окислительного стресса, безусловно, требуют более детального исследования.

Выводы

1. Fe^{2+} /аскорбатзависимая активация окислительного стресса *in vitro* вызывает увеличение соотношения гормонов T_3/T_4 в культуральной среде, что обусловлено снижением экскреции T_4 и увеличением продукции T_3 тироцитами органной культуры ЩЖ крыс.

2. Выраженное нарушение экскреции тиреоидных гормонов в условиях активации окислительного стресса свидетельствует о модулирующей роли активных форм кислорода, продуктов перекисидации липидов в отношении процессов биосинтеза тиреоидных гормонов в клетках ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- Дедов В. И., Дедов И. И., Степаненко В. Ф. Радиационная эндокринология. — М., 1993.
- Надольник Л. И., Гривачевский А. С., Басинский В. А. // Труды Регионального эндокринологического науч.-практ. центра. — 1997. — № 1—2. — С. 103—112.
- Надольник Л. И., Басинский В. А., Мартынич Д. И., Виноградов В. В. // Рос. физиол. журн. — 2001. — Т. 87, № 3. — С. 375—382.
- Надольник Л. И., Нецецкая З. В., Виноградов В. В. // Радиационная биол. Радиоэкол. — 2003. — Т. 45, № 1. — С. 65—70.
- Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. — М., 1977. — С. 66—68.
- Талантов В. В. // Пробл. эндокринологии. — 1989. — Т. 47, № 4. — С. 43—45.
- Conard R., Rall, Sntow W. // N. Engl. J. Med. — 1966. — Vol. 274. — P. 1391—1399.
- Dai G., Levy O., Carrasco N. // Nature. — 1996. — Vol. 379. — P. 458—460.
- Donnini D., Zambito A. M., Perrella G. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1996. — Vol. 219, N 2. — P. 412—417.
- Duthoit C., Estienne V., Giraud A. et al. // Biochem. J. — 2001. — Vol. 360, Pt 3. — P. 557—562.
- Fukayama H., Murakami S., Nasu M., Sugawara M. // Thyroid. — 1991. — Vol. 1, N 3. — P. 267—271.
- Hamilton N., Belle G., Lo Gerfo J. // J. A. M. A. — 1987. — Vol. 258. — P. 629—636.
- Kim H., Park S., Suh J. et al. // Cell. Physiol. Biochem. — 2001. — Vol. 11, N 5. — P. 247—252.
- Nadolnik L., Petushok N., Khomich T., Grivachevsky A. // XXXVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego. — Wrocław, 2002. — P. 185.
- Nikiforov Y., Gnepp D. R., Fagini J. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 9—14.
- Pacini F., Vorontsova T., Molinaro E. et al. // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 763—766.
- Prem P., Parihar M. S., Malini L., Pradeep K. G. // Biochem. Mol. Biol. Int. — 1998. — Vol. 45, N 1. — P. 73—83.
- Riou C., Remy C., Rabilloud R. et al. // J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 156, N 2. — P. 315—352.
- Socolow E., Hashizume A., Neviishi S. // N. Engl. J. Med. — 1963. — Vol. 268. — P. 406—410.

Поступила 06.05.04

♦ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.379-008.64-021.03

И. И. Дедов, К. И. Табеева, Т. В. Никонова, О. М. Смирнова

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ДИАБЕТ

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

Сахарный диабет — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов (ВОЗ, 1999 г.). В последней этиологической классификации (ВОЗ, 1999 г.) выделяют 4 клинических типа сахарного диабета: 1-й тип, 2-й тип, другие типы (инфекции, генетические нарушения и др.) и гестационный диабет. Сахарный диабет 1-го типа включает в себя заболевания, обусловленные деструкцией β -клеток поджелудочной железы, абсолютной недостаточностью инсулина и склонностью к кетоацидозу. Подавляющее большинство таких случаев имеет аутоиммунный характер поражения, но есть группы пациентов, у которых не выявляются маркеры аутоиммунного процесса. Учитывая это, по данной классификации диабет 1-го типа включает в себя 2 вида: аутоиммунный и идиопатический. Идиопатический сахарный диабет называют также диабетом 1-го В типа, атипичным диабетом 1-го типа, диабетом, склонным к кетозу, тропическим диабетом [8, 10].

Ранее считалось, что идиопатический диабет 1-го типа встречается только у пациентов африканского и азиатского происхождения [5, 10, 11]. Однако в последние годы появились данные о том, что сахарный диабет с клинической картиной, свойственной 1-му типу, но не имеющий маркеров аутоиммунного поражения β -клеток, встречается также и у лиц европеоидной расы, составляя незна-

чительный процент больных сахарным диабетом [12, 13]. Были описаны случаи идиопатического диабета среди испанцев, итальянцев, жителей Японии [7, 13]. Так, итальянские ученые из Университета "La Sapienza" (Рим) в своем исследовании показали, что больные идиопатическим диабетом встречаются и среди жителей Италии, но составляют небольшое количество больных сахарным диабетом [13].

Патогенез. Точный механизм возникновения сахарного диабета 1-го В типа неизвестен. Считается, что это гетерогенное заболевание [5, 9]. Есть предположения, что пусковым моментом поражения β -клеток являются вирусные инфекции, хромосомные аномалии, поражение экзокринного аппарата поджелудочной железы [7]. Ученые из Hospital Saint-Louis (Париж) в своей работе, посвященной идиопатическому диабету, высказывают мнение о том, что в развитие данного заболевания вносят вклад такие процессы, как глюкозотоксичность и липотоксичность, стресс, нарушение регуляции глюкагоном [10].

Диагностика. Идиопатический сахарный диабет характеризуется ярко выраженной клинической картиной [4]. У пациентов появляются такие жалобы, как сильнейшая жажда, сухость во рту, учащенное обильное мочеиспускание, потеря массы тела, слабость, быстрая утомляемость, сухость кожи, могут отмечаться зуд кожи, снижение остроты зрения. Также этим пациентам свойственно повышение

артериального давления. Таким образом, основные клинические проявления такие же, как при сахарном диабете типа 1А. Начало заболевания, как правило, острое, сопровождается значительной гипергликемией натощак [4, 7] и в течение дня (по некоторым данным [7], до 40 ммоль/л), а также очень часто — кетозом. Пациентов с идиопатическим сахарным диабетом отличают от лиц с классическим сахарным диабетом 1-го типа более позднее начало заболевания (после 30 лет), высокие показатели индекса массы тела (ИМТ) [11]. Исследования французских ученых показали, что у больных идиопатическим диабетом может быть выявлена инсулинорезистентность различной степени выраженности, особенно у пациентов с ожирением [11].

Что касается показателей гликированного гемоглобина (Hb A_{1c}), то встречаются как значительно повышенный уровень, так и слегка повышенный, а также нормальное его содержание [4]. В публикации К. Higgins [7] описаны находки японских ученых, опубликованных в журнале *New Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 324. — P. 301—307. Среди 20 обследованных с атипичным диабетом у 11 показатели Hb A_{1c} были чуть выше нормы, а у 4 выявлены нормальные показатели. При углубленном изучении установлено, что группа пациентов с нормальными или немного повышенными показателями Hb A_{1c} имела некоторые особенности: очень острое начало заболевания, промежуток времени от появления клинической картины до постановки диагноза не превышал 4 дней. У остальных больных, имеющих высокие показатели Hb A_{1c}, этот период составлял около 8 нед.

Во всех исследованиях по поводу данного заболевания было выявлено отсутствие антител к инсулину, глутаматдекарбоксилазе (GAD), островковым клеткам как в начале заболевания, так и в последующем. Секретция С-пептида сохранена, чаще снижена, но эти показатели выше по сравнению с диабетом типа 1А.

Группа французских ученых из *Hospital Saint-Louis* (Париж) на протяжении 6 лет наблюдали за пациентами, имеющими идиопатический диабет (с клинической картиной, типичной для сахарного диабета 1-го типа и отсутствием маркеров аутоиммунного поражения β-клеток). В своих работах [10, 11] исследователи выделили некоторые общие черты, характерные для данной группы больных. Большинство пациентов имели повышенные показатели ИМТ (в среднем 26 ± 3 кг/м²), а средний возраст начала заболевания составлял 42 ± 9 лет; выявлено отсутствие антител к GAD и островковым клеткам, у большинства больных отмечена инсулинорезистентность различной степени выраженности.

Атипичный диабет имеет четкое наследование, но не связан с HLA-системой [6]. При проведении HLA-генотипирования, по данным разных исследований, чаще выявляются нейтральные или протективные гаплотипы [3, 13]. Также в начале заболевания встречается повышение уровня амилазы с дальнейшим снижением показателей до нормальных в течение 2—3 мес [7] и повышение уровня холестерина, триглицеридов, АСТ, АЛТ крови.

По данным японских исследователей, о которых упоминали ранее, у большинства пациентов с атипичным диабетом во время постановки диагноза в биохимическом анализе крови обнаруживали повышение уровня ферментов, вырабатываемых поджелудочной железой (амилазы, эластазы), с дальнейшим снижением их уровня до нормы в течение 2—3 нед. По их мнению, это служит подтверждением того, что в начале заболевания имеет место повреждение экзокринного аппарата поджелудочной железы. Также японские ученые указывают на то, что при исследовании биоптатов поджелудочной железы не получено данных, свидетельствующих о наличии инсулита, характерного для аутоиммунного поражения β-клеток.

В исследовании испанских ученых из *Hospital Clinic I Universitari* (Барселона) [3] был проведен скрининг на выявление мутаций генов HNF-4α, у пациентов с атипичным диабетом; у 1 пациента была выявлена мутация в гене HNF-4α (ядерного фактора 4α гепатоцитов), расположенная в 10-м экзоне: Pro 436Ser. Исследователи высказывают мнение о том, что данная мутация, возможно, играет роль в патогенезе атипичного диабета, и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Течение и лечение заболевания. Острое начало заболевания с высокой гипергликемией и часто с кетоацидозом является причиной быстрого назначения инсулинотерапии под контролем гликемии в течение дня. Со временем потребность в инсулине уменьшается и/или исчезает совсем, наступает длительная ремиссия [6]. По данным испанских ученых из *Hospital Clinic I Universitari* (Барселона) [3], период от начала заболевания до наступления ремиссии занимает около 6 мес, а сам период ремиссии — от 1,5 до 2 лет [3]. У больных в этот период при отсутствии какой-либо сахароснижающей терапии отмечаются удовлетворительные показатели углеводного обмена: нормогликемия и нормальные показатели Hb A_{1c} [10]. Период ремиссии может смениться состоянием кетоацидоза, требующим назначения инсулинотерапии повторно в течение нескольких месяцев с дальнейшей отменой в связи с нормогликемией. Таким образом, течение диабета волнообразное, требующее периодического назначения сахароснижающей терапии [7].

По некоторым данным, в начале заболевания инсулинотерапия может сочетаться с назначением пероральных сахароснижающих препаратов в виде

Сравнительная характеристика идиопатического диабета и диабета типа MODY

Показатель	Особенности MODY	Особенности атипичного диабета
Дебют	До 25 лет	Около 30 лет
ИМТ	Чаще нормальный	Как правило, выше нормы
Кетоацидоз	Отсутствует/крайне редко	Часто
Антитела к островковым клеткам и GAD	Отсутствуют/низкий титр	Отсутствуют
Лечение	Как правило, пероральные сахароснижающие препараты	Инсулинотерапия

метформина на фоне диеты и физических упражнений. Через несколько месяцев также наступает период ремиссии, происходит нормализация углеводного обмена, не требующая какой-либо сахароснижающей терапии.

Дифференциальная диагностика. 1. Атипичный диабет можно заподозрить при сахарном диабете 1-го типа при возникновении длительной ремиссии (т. е. потребность в инсулинотерапии снижается до 0,4 ЕД и меньше на 1 кг массы тела или исчезает). При сахарном диабете 1-го А типа данная ситуация может возникнуть в период так называемого "медового месяца", но в этом случае выявляются антитела — маркеры аутоиммунного поражения β -клеток, чего не бывает при сахарном диабете 1-го В типа.

2. MODY — "диабет взрослого типа у молодых лиц". Данный тип относится к формам сахарного диабета, обусловленным генетическими дефектами β -клеток. Выявлены различные мутации, приводящие к развитию сахарного диабета типа MODY: мутации гена ядерного фактора 4 α гепатоцитов, 1 α и 1 β гепатоцитов, гена глюкокиназы, гена фактора регуляции промотора гена инсулина. Все подтипы MODY имеют общие клинико-лабораторные особенности [1] (см. таблицу).

Таким образом, можно выделить главные характеристики идиопатического диабета: острое начало заболевания с клинической картиной, характерной для сахарного диабета 1-го типа, кетоз, начало заболевания около 30 лет, ИМТ выше нормы, отсутствие маркеров аутоиммунного поражения β -клеток, волнообразное течение заболевания с периодами ремиссии, не требующими сахароснижающей терапии, и удовлетворительными показателями углеводного обмена. В популяции наблюдается незначительное количество больных сахарным диабетом 1-го В типа. Нами описано 8 пациентов с ати-

пичным сахарным диабетом 1-го В типа (с клинической картиной диабета 1-го типа, отсутствием маркеров аутоиммунного поражения), все лица мужского пола, средний возраст начала заболевания — 34 ± 6 лет. Дебют заболевания сопровождался кетозом, выраженной гипергликемией (13—18 ммоль/л), потребностью в инсулине в течение полугода с дальнейшей отменой на срок не менее 1,5—2 лет, повторными эпизодами кетоза и гипергликемии. Генез идиопатического диабета с длительной полной ремиссией требует дальнейшего изучения и наблюдения в динамике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М., 2003. — С. 345—348.
2. Никонова Т. В., Горелышева В. А., Табеева К. И., Смирнова О. М. // Тезисы докладов III Всероссийского диабетологического конгресса. — М., 2004.
3. Aguilera E., Casamitjana R., Ercilla G. et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, N 5. — P. 1108—1114.
4. Akihisa Imagawa, Toshiaki Hanafusa, Junichiro Miyagawa et al. // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 1835—1837.
5. Balasubramanian Krishnamurthy, Preeti Dabadghao, Bhatia Vijayalakshmi et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 2697.
6. Egede L. E., Willi S. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 11. — P. 5087—5089.
7. Higgins C. // Biomedical Scientist Magazine. — 2000. — April issue.
8. Kitabchi A. E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 11. — P. 5090—5098.
9. Maldonado M., Hampe C. S., Gaur L. K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 11. — P. 5090—5098.
10. Sobngwi E., Muavais-Jarvis F., Vexiau P. et al. // Diabetes Metab. — 2002. — Vol. 28, N 1. — P. 5—12.
11. Sobngwi E., Vexiau P., Levy V. et al. // Diabet. Med. — 2002. — Vol. 19, N 10. — P. 832—835.
12. Tan H. H., Lim H. S., Lim S. C. // Ann. Acad. Med. Singapore. — 2001. — Vol. 30, N 6. — P. 615—619.
13. Tiberti C., Buzzetti R., Anastasi E. et al. // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2000. — Vol. 16, N 1. — P. 8—14.

Поступила 28.09.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.441-006.6(048.8)

В. Э. Ванушко¹, Н. С. Кузнецов¹, П. И. Гарбузов², В. В. Фадеев³

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва; ²ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск; ³Клиника эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Эпидемиология

Распространенность узловых поражений щитовидной железы (ЩЖ), по оценкам разных исследователей, составляет от 3 до 7% [1, 22, 74]. Широкое внедрение ультразвукового исследования (УЗИ) в клиническую практику, равно как и результаты аутопсийных исследований, показали, что распространенность узловых поражений ЩЖ значительно выше и составляет около 50%, особенно в возрасте старше 50 лет [108, 128]. У женщин узлы ЩЖ выявляются в 2—4 раза чаще, чем у мужчин. Дети страдают узловыми поражениями крайне редко. Заболеваемость узловым зобом прямо пропорциональна возрасту. Прирост забо-

леваемости узловым зобом составляет приблизительно 0,1% в год в молодом возрасте и постепенно достигает 2% [97, 108]. Распространенность рака ЩЖ (РЩЖ) среди узлового зоба, по данным разных авторов, составляет от 1 до 6% [1, 22, 28, 36, 38, 44, 55, 59, 108]. Следует заметить, что распространенность в популяции узлового зоба столь высока как в регионах йодного дефицита, так и при нормальном йодном обеспечении, но в первом случае она несколько выше. Заболеваемость же РЩЖ в абсолютных цифрах не зависит от уровня йодного обеспечения [1, 7]. Таким образом, в ситуации несколько большей заболеваемости банальным узловым коллоидным зобом в регионах йодного дефицита, доля рака среди всех

случаев узлового зоба здесь будет меньше. Важно отметить, что эти данные позволяют в равной мере использовать результаты исследований, посвященных РЩЖ, полученные в регионах с разным йодным обеспечением.

Клинически диагностированный РЩЖ составляет менее 1% всех злокачественных опухолей человека.

Морфологическое изучение удаленной ткани ЩЖ показало, что распространенность оккультного РЩЖ достигает 10%. При этом РЩЖ только в 0,3–0,5% случаев является причиной смерти от всех онкологических заболеваний [74, 75]. Ежегодное выявление РЩЖ варьирует в разных странах от 0,5 до 10 на 100 000 населения [22, 44, 53, 59]. РЩЖ столь же распространен, как и миеломная болезнь, рак пищевода, гортани, рта, шейки матки. РЩЖ — наиболее часто встречающееся эндокринное злокачественное заболевание (около 90% всех эндокринных злокачественных опухолей). По данным Американского онкологического общества, в США ежегодно регистрируется около 17 000 новых случаев заболевания и около 1300 случаев смерти, связанной с РЩЖ. Однако благодаря адекватному лечению выживаемость при РЩЖ достаточно высока. В США приблизительно 190 тыс. пациентов, больных РЩЖ, пережили более 40 лет после установления диагноза [44, 53, 59].

РЩЖ может развиваться как из фолликулярных (А- и В-клетки), так и из парафолликулярных клеток (С-клетки). Различают 4 морфологические формы РЩЖ из фолликулярных клеток: папиллярный рак (в том числе и фолликулярный вариант), фолликулярный рак, рак из клеток Гюртле—Ашкенази (оксифильноклеточный) и анапластический рак. Из парафолликулярных клеток происходит медуллярный РЩЖ [48, 75].

По данным Национальной базы данных по раку США (NCDB), из 53 856 пациентов, которые получали лечение по поводу РЩЖ с 1985 по 1995 г., 80% имели папиллярную аденокарциному, 11% — фолликулярную аденокарциному, 3% — аденокарциному из клеток Гюртле—Ашкенази, 4% — медуллярную аденокарциному и 2% — анапластическую аденокарциному [53]. Смертность от РЩЖ в США в 2001 г. (по данным NCDB) составила около 1300 смертельных случаев на 135 000 больных (около 1%) [44].

Несмотря на то что РЩЖ чаще болеют женщины, смертность выше среди мужчин. По всей видимости, это связано с тем, что мужчины, у которых выявлен РЩЖ, относятся к более старшей возрастной группе, чем женщины [76, 111]. Каждый морфологический вариант РЩЖ имеет свои характерные особенности развития, что значительно образом сказывается на прогнозе [15, 57, 111].

За последние 20 лет отмечено повышение заболеваемости РЩЖ почти на 28% при одновременном снижении смертности более чем на 23%. Причины этого явления статистически недостаточно изучены. Наиболее вероятно это связано с тем, что широкое внедрение в клиническую практику УЗИ и пункционной биопсии ЩЖ обусловило значительно более эффективное выявление ранних стадий заболевания, при которых прогноз хирургиче-

ского лечения в комплексе с терапией радиоактивным йодом наиболее благоприятен [22, 57, 76, 97].

Спорные вопросы диагностики и лечения РЩЖ

Несмотря на единодушное признание тонкоигольной пункционной биопсии (ТПБ) как "золотого стандарта" в диагностике опухолей ЩЖ, детали лечебной тактики остаются предметом дискуссии среди исследователей. В настоящее время не существует единого мнения [1, 15, 17, 22, 28, 75, 76, 80, 111] по следующим вопросам:

1. Выбор оптимального объема операции при РЩЖ — тиреоидэктомия или органосохраняющие операции.
2. Показания к вмешательству на лимфатических узлах шеи.
3. Роль послеоперационной терапии радиоактивным йодом.
4. Принципы длительной супрессивной терапии.
5. Протокол наблюдения за пациентом (набор и кратность контрольных исследований, продолжительность диспансерного учета).

К сожалению, число длительных проспективных рандомизированных исследований, оценивающих отдаленные результаты лечения пациентов, получавших различные варианты терапии РЩЖ, весьма ограничено. Поэтому для решения указанных спорных вопросов диагностики и лечения РЩЖ необходимо проанализировать именно эти немногочисленные исследования и материалы некоторых национальных баз данных по РЩЖ.

Для прогнозирования результатов лечения больных РЩЖ необходимо проанализировать определенные факторы, на основании которых выбирается та или иная лечебная тактика и последующее наблюдение пациентов. Несмотря на оптимистичные показатели выживаемости, вероятность рецидива заболевания существует в течение многих десятилетий. Наблюдение за пациентами и изучение отдаленных результатов лечения РЩЖ необходимо в сроки от 10 до 30 лет и более, что продиктовано достаточно длительным развитием заболевания. Адекватное наблюдение должно осуществляться с применением современных возможностей медицины и привлечением различных специалистов — эндокринологов, хирургов, онкологов, радиологов [1, 15, 17, 28, 76, 80].

Диагностика

Клиническая манифестация. Дифференцированная аденокарцинома ЩЖ, как правило, является бессимптомной в течение длительного времени и клинически представляет собой обычный узел в ЩЖ. Оценка злокачественности при физикальном исследовании представляет значительные трудности. Как доброкачественные, так и злокачественные узлы ЩЖ в большинстве случаев не имеют никаких клинических проявлений и специфических симптомов, если речь не идет о запущенных стадиях РЩЖ. Длительное развитие и бессимптомное течение дифференцированной аденокарциномы ЩЖ часто приводит к позднему ее выявлению. Это

в свою очередь существенно ухудшает результаты лечения [74, 76].

Факторы, подозрительные в отношении РЩЖ. Случайно выявленные узлы диаметром менее 1 см, называемые инциденталомами, в большинстве случаев не являются опухолями и обычно не требуют биопсии и последующего лечения [36, 74, 128]. По данным разных авторов, узлы диаметром более 4 см предполагают более высокий риск злокачественности [36, 54, 74, 128]. Несмотря на то что более чем половина всех опухолей ЩЖ не сопровождается клинической симптоматикой, вероятность РЩЖ значительно повышается в тех случаях, когда имеются определенные признаки, выявляемые при физикальном исследовании. Вероятность того, что узел является злокачественным, увеличивается в 7 раз, если имеются следующие клинические признаки: плотный узел; быстро растущий узел; узел, фиксированный к соседним анатомическим структурам; узел в ЩЖ, сочетающийся с увеличением регионарных лимфатических узлов; узел, сочетающийся с параличом голосовой складки.

Если у пациента выявлено 2 этих признака и более, вероятность РЩЖ приближается к 100% [45].

Исследователи указывают на закономерную связь между возрастом пациента и вероятностью злокачественности поражения ЩЖ. Риск РЩЖ выше у пациентов моложе 15 лет и старше 60 лет, особенно у мужчин. Риск развития РЩЖ у мужчин старше 60 лет приблизительно в 4 раза выше, чем у женщин средних лет с узлом в ЩЖ [7, 109].

Другие факторы, повышающие риск наличия у пациента РЩЖ: наличие в анамнезе облучения головы и шеи; семейный анамнез РЩЖ; наличие заболеваний, встречающихся в рамках синдромов множественных эндокринных неоплазий — феохромоцитомы, гиперпаратиреоз, нейрофиброматоз и т. д. [7, 109].

Первичное исследование. ТПБ узлов ЩЖ или клинически подозрительных лимфатических узлов рекомендуется как первая инструментальная диагностическая процедура у пациентов с пальпируемыми узлами ЩЖ [23, 36, 40, 45, 74, 81, 118, 126, 127, 129]. Некоторые клиницисты, особенно европейские, рекомендуют всем пациентам с узловыми образованиями ЩЖ на первичном диагностическом этапе изучить уровни базального и стимулированного кальцитонина крови [52]. Однако, как показывает практика, этот диагностический тест является необоснованным с клинической и экономической точки зрения [116, 126].

Результаты ТПБ обычно представляют в следующих вариантах: аденокарцинома, фолликулярная или гюртлеклеточная неоплазия (подозрительная в отношении малигнизации или неопределенная), доброкачественный результат (аденома, коллоидный зоб), неинформативная пункция [23, 36, 40, 45, 74, 81, 118, 126, 127, 129]. В последнем случае ТПБ необходимо повторить, так как более половины повторных пунктатов адекватны для последующего цитологического исследования и постановки диагноза. Среди пациентов с повторными неинформативными пунктатами около 5% женщин и 30% мужчин могут иметь злокачественные поражения [74, 81]. Узлы с выраженной пролиферацией

тироцитов с низким содержанием коллоида или вообще без него почти невозможно дифференцировать на доброкачественные и злокачественные. В данном случае речь идет о "фолликулярной неоплазии". Повторение ТПБ не рекомендуется, так как это не решит диагностическую дилемму. Эти специфические узлы требуют оперативного лечения, потому что приблизительно 20% из них — фолликулярные аденокарциномы [74].

Благодаря внедрению ТПБ в большинстве случаев удается поставить диагноз РЩЖ на ранних стадиях. Однако независимо от времени постановки диагноза у 5% пациентов с папиллярной аденокарциномой и приблизительно у 10% с фолликулярной или гюртлеклеточной аденокарциномой опухоль выходит за пределы капсулы ЩЖ, прорастая в соседние анатомические структуры, и/или имеет отдаленные метастазы, что значительно понижает возможности радикального лечения [41, 94].

Прогноз

По результатам разных исследователей, 10-летняя выживаемость при папиллярной, фолликулярной и гюртлеклеточной аденокарциноме составляет 93—95, 85—87 и 74—76% соответственно [53, 75]. Смертность при анапластической карциноме достигает 100%, но болеет этой формой РЩЖ крайне редко. В структуре смертности от всех форм РЩЖ дифференцированный РЩЖ составляет почти 95% [42, 53, 76].

В зависимости от начальной терапии и других прогностических факторов приблизительно 30% пациентов с дифференцированными формами РЩЖ имеют рецидивы опухоли через одно или несколько десятилетий; 2/3 рецидивов выявляются в течение первых 10 лет после начальной терапии [42, 76, 86, 96]. E. Mazzaferri и S. Jhiang проанализировали отдаленные (более 10 лет) результаты лечения дифференцированных форм РЩЖ [76]. В группе с местными рецидивами заболевания в 74% наблюдений выявлены метастазы в шейные лимфатические узлы, местный рецидив опухоли в оставшейся тиреоидной ткани отмечен в 20%, рецидив опухоли в стенке трахеи и мышцах — в 6% наблюдений. Смертность в группе с местным рецидивом заболевания составила около 10%. Отдаленные метастазы выявлены в 20—25% наблюдений, преимущественно это метастазы в легкие (около 65%). Смертность в группе с отдаленными метастазами составила около 50% [75, 76].

Возраст и стадия. Необходимо выделить 2 наиболее важных фактора, обуславливающих прогноз при дифференцированном РЩЖ: возраст пациента в начале лечения и стадию распространенности процесса. Большинство исследователей сообщают, что возраст является важным прогностическим показателем, отражающим смертность от РЩЖ. Установлено, что смертность от РЩЖ значительно выше после 40 лет и прогрессирующе увеличивается с каждым последующим десятилетием, достигая драматических значений после 60 лет (см. рисунок, а) [42, 75, 113, 133]. Другая зависимость наблюдается при анализе рецидивов заболевания. Наибольшая частота рецидивов отмечена в возрасте моложе

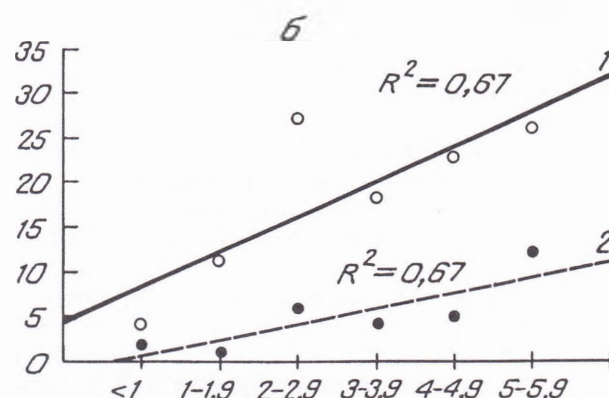
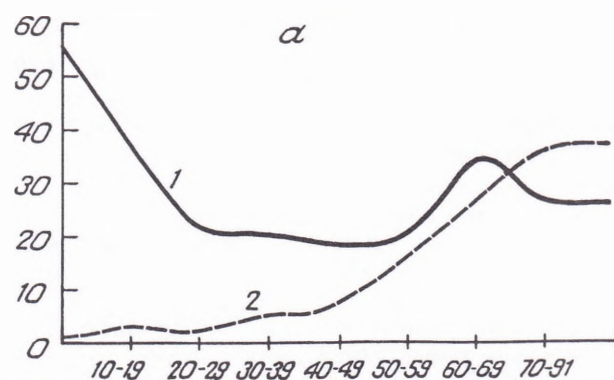
40 лет и старше 60 лет. В первом случае это можно объяснить большей предполагаемой продолжительностью жизни, на протяжении которой успевает развиваться рецидив медленно прогрессирующей опухоли; пациенты более старших возрастных групп просто не доживают до рецидива по причинам, не связанным с РЩЖ. Это один из серьезных аргументов в пользу максимально агрессивной тактики лечения пациентов указанных возрастных групп, особенно детей и лиц молодого возраста, с целью снижения числа рецидивов РЩЖ [42, 75, 76, 83, 113, 133]. Этот факт, на наш взгляд, является одним из основных аргументов в пользу радикальных операций на ЩЖ с последующим применением радиоактивного йода. Эта позиция значительно образом ограничивает возможности применения органосохраняющих операций при РЩЖ. У детей, несмотря на большую вероятность рецидива РЩЖ после первичного лечения, в отличие от взрослых прогноз лечения более оптимистичен [31, 49, 102]. М. Schlumberger и соавт. сообщили, что реальный показатель смертности у детей, несмотря на высокую выживаемость (90% через 20 лет после первичного лечения), оказался в несколько раз выше стандартизированного показателя, рассчитанного статистически [106]. Несмотря на эти факты, некоторые исследователи полагают, что такой фактор, как молодой возраст, оказывает достаточно сильное влияние на прогноз в отличие от стадии распространенности опухоли.

Пол пациента. Прогноз менее благоприятен у мужчин в отличие от женщин, но это различие является незначительным. Во многих исследованиях было установлено, что пол является независимым фактором, не влияющим на выживание [19, 30]. Однако, учитывая тот факт, что смертность от РЩЖ у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин, любой мужчина с РЩЖ старше 40 лет должен находиться под более пристальным наблюдением после первичного радикального лечения [75].

Семейные синдромы. Семейная папиллярная аденокарцинома ЩЖ составляет около 5% всех папиллярных аденокарцином [2, 39]. Семейные формы папиллярной аденокарциномы в отличие от спорадических протекают клинически более агрессивно. Исследователи сообщают, что семейная папиллярная аденокарцинома имеет тенденцию к двустороннему многофокусному поражению, часто с сосудистой инвазией и метастазированием в регионарные лимфатические узлы. Соответственно вероятность рецидива заболевания и отдаленного метастазирования выше, чем при спорадических формах [2, 39]. Папиллярная аденокарцинома встречается при некоторых семейных синдромах:

— семейный аденоматозный полипоз кишечника и его подтипы — синдром Гарднера (Gardner) и Туркота (Turcot), сочетающийся с доброкачественными опухолями лицевых костей (главным образом нижней челюсти), доброкачественными опухолями кожи и других мягких тканей [13];

— комплекс Карни (Carney), включающий пигментные пятна, миксомы, шванномы, узелковую гиперплазию надпочечников, гиперкортизолизм, аденомы гипофиза, эндокринные опухоли яичек [124];



Показатели летальности и рецидива РЩЖ в зависимости от возраста пациента (а) и размера опухоли (б) [76].

1 — рецидив; 2 — летальность. По осям ординат — вероятность события (в %); по осям абсцисс: а — возраст в момент установления диагноза (в годах); б — максимальный размер опухоли (в см).

— болезнь Ковдена (Cowden) — редко встречающееся аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся множественными гамартомами и высокой частотой доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы [68, 69].

Прогноз при этих синдромах не отличается от прогноза при спорадической папиллярной аденокарциноме [69, 120, 124].

Характеристики опухоли, влияющие на прогноз

Некоторые характеристики опухоли оказывают существенное влияние на прогноз. Самые важные из них — морфологическая форма, первичный размер, характер роста (местное распространение, инвазия) и возможное метастазирование [63, 64, 72, 75].

Морфология. Несмотря на достаточно благоприятный прогноз при папиллярном РЩЖ, показатели летальности могут значительно меняться в зависимости от некоторых опухолевых характеристик [74]. Четкая капсула опухоли, выявляемая приблизительно у 10% папиллярных аденокарцином, является особенно благоприятным прогностическим фактором. Менее оптимистический прогноз связан со следующими факторами:

— анапластическая трансформация опухоли и так называемый "tall-cell"-вариант папиллярной аденокарциномы, при которых 10-летняя летальность составляет около 25%;

— столбчатый (колонно-клеточный) вариант папиллярной аденокарциномы — быстро растущая опухоль с 90% летальностью;

— первично-множественные варианты склерозирующих микрокарцином, тотально инфильтрирующие ткань ЩЖ [66, 74].

По сообщениям разных исследователей, фолликулярный вариант папиллярного рака не имеет худшего прогноза, чем чистые папиллярные поражения [66, 75, 132].

Фолликулярный РЩЖ — типично солитарная инкапсулированная опухоль, которая может быть более агрессивна, чем папиллярный рак. Фолликулярная аденокарцинома обычно имеет микрофолликулярную гистологическую структуру, характеризующуюся инвазивным ростом в капсулу опухоли и/или кровеносные сосуды (последний признак может определять худший прогноз, чем капсулярная инвазия) [136]. Большинство фолликулярных раков — минимально инвазивные опухоли, характеризующиеся незначительной капсулярной инвазией без проникновения в сосуды. По своим морфологическим характеристикам фолликулярные раки напоминают фолликулярные аденомы. При фолликулярной аденокарциноме редко отмечаются отдаленные метастазы и летальные исходы [65].

При цитологическом исследовании и интраоперационном изучении замороженных срезов удаленной тиреоидной ткани не всегда возможно дифференцировать минимально инвазивный фолликулярный РЩЖ от фолликулярной аденомы. В цитологическом и срочном гистологическом заключении опухоль описывается как "фолликулярная неоплазия" или "фолликулярная опухоль". Диагноз рака может быть поставлен только при плановом гистологическом исследовании, после получения информации об инвазивном характере роста опухоли. Этот факт значительно осложняет хирургическую тактику во время операции [75].

Фолликулярный РЩЖ с выраженным инвазивным ростом встречается достаточно редко. Он характеризуется агрессивным ростом в окружающие ткани и обширной сосудистой инвазией. До 80% наблюдений при данной морфологической форме РЩЖ характеризуются отдаленным метастазированием, которое приводит к смерти около 20% пациентов, в основном в течение первых нескольких лет после установления диагноза. Наихудший прогноз отмечается в старшей возрастной группе (старше 60 лет), когда диагноз поставлен, как правило, при запущенных стадиях фолликулярного РЩЖ [75, 76].

Отмечается схожая летальность для папиллярного и фолликулярного РЩЖ в группах больных, сопоставимых по возрасту и стадии процесса. Дифференцированные формы РЩЖ имеют благоприятный прогноз, если опухоли ограничены ЩЖ, небольшого размера (меньше 1 см) и/или минимально инвазивны. И папиллярный, и фолликулярный РЩЖ имеет худший прогноз, если имеются признаки агрессивного инвазивного роста и отдаленные метастазы [8, 76].

РЩЖ из клеток Гюртле—Ашкенази рассматривается как один из вариантов фолликулярного рака. В дифференциальной диагностике возникают ана-

логичные сложности. Для верификации аденокарциномы необходимы данные о капсулярной или сосудистой инвазии [51]. Существует мнение, что опухоль из клеток Гюртле—Ашкенази диаметром более 4 см с большей вероятностью злокачественная [25]. Противоречивые мнения существуют относительно прогноза при данной морфологической форме РЩЖ. Некоторые исследователи сообщают, что РЩЖ из клеток Гюртле—Ашкенази агрессивен и непредсказуем в плане прогноза [131], другие считают его не более агрессивным, чем фолликулярный рак [56]. По данным NCDB, 10-летнее выживание составляет 85% для фолликулярного рака и 76% для РЩЖ из клеток Гюртле—Ашкенази [53]. В нескольких работах сообщается, что при РЩЖ из клеток Гюртле—Ашкенази метастазирование в легкие выявлено в 25—35% наблюдений, что приблизительно в 2 раза выше, чем при фолликулярном раке [98, 101]. Есть данные о меньшей способности РЩЖ из клеток Гюртле—Ашкенази в отличие от папиллярного и фолликулярного рака накапливать радиоактивный йод. Так, в 1 исследовании при изучении отдаленных метастазов в группе из 100 пациентов получены следующие данные: поглощение радиоактивного йода легочными метастазами отмечено у 64% пациентов с фолликулярным раком, у 60% — с папиллярным раком и только у 36% — с РЩЖ из клеток Гюртле—Ашкенази [100].

Первичный размер опухоли. Папиллярные раки диаметром менее 1 см принято называть микрораками. Они обычно выявляются случайно при окончательном гистологическом исследовании после операций по поводу неопухолевых заболеваний ЩЖ. Вероятность рецидива заболевания и летальность, по сообщениям разных авторов, близка к нулю [6, 84]. При этом около 20% микрораков являются первично-множественными поражениями, часто метастазирующими в шейные лимфатические узлы. Частота метастазирования в шейные лимфатические узлы отмечается примерно в 60% наблюдений с высокой вероятностью отдаленного метастазирования [125].

По результатам других исследований, солитарные раки папиллярного и фолликулярного строения диаметром до 1,5 см редко проявляются отдаленными метастазами [76]. Частота рецидивов после 30-летнего наблюдения не более 1/3 в основном за счет опухолей диаметром более 3—4 см. Летальность после 30-летнего наблюдения при микрораках составила 0,4% против 7% для опухолей диаметром более 1,5 см ($p < 0,001$) [76].

Прогноз и вероятность рецидива находятся в линейной зависимости от размеров опухоли как при фолликулярном, так и при папиллярном раке (см. рисунок, б) [8, 49, 76].

Местное распространение опухоли. До 10% дифференцированных РЩЖ прорастают непосредственно в окружающие ткани, тем самым оказывая серьезное влияние на прогноз. Инвазия может быть как микро-, так и макроскопической и встречаться как при папиллярном, так и при фолликулярном раке [34, 76]. Вероятность рецидива в 2 раза выше при инвазивном характере роста в отличие от инкапсулированных опухолей. По некоторым данным, до 1/3 пациентов с инвазивными опухолями

ЩЖ умирают в течение 1-го десятилетия после установления диагноза [76, 99].

Метастазы в шейные лимфатические узлы. В исследовании E. Mazzaferri проведен анализ метастазирования дифференцированных форм РЩЖ в шейные лимфатические узлы. Из 8029 взрослых пациентов с папиллярным РЩЖ и 1540 пациентов с фолликулярным РЩЖ метастазы в шейные лимфатические узлы были выявлены в 36 и 17% наблюдений соответственно. Также отмечено, что у детей с папиллярным РЩЖ метастазирование в шейные лимфатические узлы выявлено в 80% наблюдений. Увеличенный шейный лимфатический узел может быть единственным признаком метастаза РЩЖ. Как правило, у таких пациентов на операции выявляются множественные регионарные метастазы [75].

Прогностическая ценность наличия метастазов в шейные лимфатические узлы дискутируется. Некоторые исследователи [19, 49, 111] сообщают, что наличие регионарных метастазов не влияет на прогноз заболевания и вероятность рецидива. Другие авторы [76, 133, 138] делают заключение, что наличие регионарных метастазов значительно влияет на прогноз и летальность при дифференцированных формах РЩЖ. Регионарное метастазирование является одним из факторов риска для местного рецидива опухоли, особенно если имеются двустороннее поражение лимфатических узлов на шее или медиастинальные метастазы. Наиболее часто местный рецидив опухоли отмечен при экспансивном росте, когда опухоль выходит за пределы капсулы ЩЖ и лимфатического узла [62, 110]. По сообщениям E. Mazzaferri и S. Jhiang, в период 30-летнего наблюдения смертность от РЩЖ у пациентов с шейными и медиастинальными метастазами составила 10%. Смертность в группе пациентов без метастазов составила 6% ($p < 0,01$) [76].

Отдаленные метастазы. Отдаленные метастазы — основная причина смерти при дифференцированных формах РЩЖ. Почти 10% пациентов с папиллярным раком и около 25% — с фолликулярным раком имеют отдаленные метастазы. Приблизительно половина отдаленных метастазов диагностируется при первичном обращении [75]. Отдаленные метастазы чаще встречаются среди пациентов с раком из клеток Гюртле—Ашкенази (35%) и у пациентов старше 40 лет [98, 100]. При изучении характера отдаленного метастазирования у 1231 пациента установлено, что легкие поражаются в 49%, кости — в 25%, головной мозг и другие мягкие ткани — в 10% случаев. Сочетанные поражения легких и костей выявлены в 15% наблюдений [75, 98, 100, 105, 117].

Некоторые пациенты, особенно дети и лица молодого возраста, с отдаленными метастазами живут в течение нескольких десятилетий, хотя есть сообщения о том, что приблизительно половина этих пациентов умирают в течение 5 лет после постановки диагноза независимо от морфологической формы опухоли [75]. Даже наличие метастазов в легкие совместимо с длительным выживанием. Например, в исследовании A. Brown показано, что более 50% пациентов с изолированными метастазами в легкие были живы без каких-либо проявлений болезни в течение 10 лет, тогда как ни один паци-

ент со скелетными метастазами не пережил этот период [11].

Вероятность выживания наиболее высока среди молодых пациентов с диффузными рентгенонегативными метастазами в легкие, выявленными при скинтиграфии со ^{131}I [11, 21, 112, 117]. Прогноз значительно хуже у пациентов с большими костными и легочными метастазами, которые не накапливают ^{131}I [98, 100, 105, 112].

Стадия распространенности опухоли и прогноз. Существует несколько различных протоколов определения стадийности процесса и клинических прогностических стратегий с целью предположения риска летальности при дифференцированном РЩЖ. По сообщениям многих исследователей прогноз у лиц моложе 40 лет значительно отличается от такового у лиц старше 40 лет. Пациенты моложе 40 лет составляют группу с низким риском летальности и рецидива при РЩЖ, пациенты старше 40 — группу с высоким риском [4, 18, 49, 114]. I. Нау и соавт. проанализировали 20-летнюю выживаемость в группах пациентов с низким и высоким риском при папиллярном РЩЖ с использованием 4 основных протоколов EORTC, TNM, AMES, AGES [49]. Было установлено, что в группе пациентов с низким риском летальность составила около 1% против 30% в группе высокого риска. В исследовании L. DeGroot и соавт., классифицирующем 269 пациентов с папиллярным раком ЩЖ, было установлено, что некоторые пациенты, относящиеся к группе низкого риска, тем не менее умерли от рака [30]. Исследователи делают заключение о том, что ошибочные прогнозы характерны для протоколов с двоичным распределением пациентов на группы низкого и высокого риска (например, протокол TNM) [4, 16, 30, 49].

Американская объединенная комиссия по раку в свое время предложила TNM-классификацию РЩЖ, которая является наиболее широко используемой схемой в клинической практике [4]. Отправной точкой в данной схеме является возрастной критерий — 45 лет. В TNM-классификации в возрастной группе моложе 45 лет дифференцированные опухоли любых размеров определены как I—II стадия (т. е. с благоприятным прогнозом) даже при наличии отдаленных метастазов. Эта позиция была проверена на практике. По сообщениям некоторых авторов, недостатком TNM-классификации является то, что определение стадийности не предсказывает высокое число рецидивов в возрастной группе моложе 20 лет, что является доказанным фактом в авторитетных клинических исследованиях [61, 67]. В 2002 г. с существенными изменениями выпущена 6-я редакция TNM-классификации РЩЖ (UICC International Union Against Cancer Sixth Edition 2002).

Кроме того, прогностические протоколы не в состоянии учитывать все возможные варианты папиллярного и фолликулярного РЩЖ, которые могут значительно влиять на прогноз [9, 113]. Все вышеизложенное демонстрирует ограниченную прогностическую ценность TNM-классификации.

Возможно, самая большая польза классификаций и различных протоколов заключается в изучении эпидемиологии РЩЖ и выбора направления

для дальнейших проспективных исследований [114].

Классификации и общепринятые лечебно-диагностические протоколы могут отрицательно влиять на выбор индивидуальной тактики лечения каждого конкретного пациента. В связи с этим исследователи [67, 76] предпочитают в качестве лечения выполнять тотальную тиреоидэктомию, как правило, сопровождаемую терапией радиоактивным йодом, особенно в следующих случаях: у пациентов с дифференцированным РЩЖ в стадиях более $T_1N_0M_0$ (независимо от возраста пациента); при первично-множественных опухолях; при аденокарциноме фолликулярного строения любого размера.

Хотя TNM-классификация используется во многих лечебных учреждениях, многие онкологические центры США, объединенные в единую рабочую сеть (National Comprehensive Cancer Network), не используют TNM-классификацию для выбора тактики лечения. Это связано с тем, что возрастной критерий, указанный в классификации, является достаточно "грубой" двоичной переменной. Вместе с тем стадия распространения опухоли играет доминирующую роль в выборе адекватного лечения [63, 64, 72, 75]. По сообщениям Американской тиреоидологической ассоциации, большинство врачей в США все чаще отказываются от возрастных критериев при выборе тактики лечения каждого конкретного пациента [5, 119, 135].

Лечение дифференцированного РЩЖ

Гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия. В проспективном исследовании I. Нау и соавт. [50] были изучены отдаленные результаты лечения по протоколу AMES (возраст, местное распространение и размер опухоли, наличие метастазов), проанализировано влияние объема первичной операции на летальность и вероятность рецидива заболевания в группе пациентов с дифференцированными формами РЩЖ. Все больные до лечения были определены в группу низкого риска. В результате проведенного исследования установлено, что при отсутствии достоверных различий в показателях смертности и вероятности отдаленного метастазирования имеются достоверные различия в показателях местного рецидива опухоли и метастазов в регионарные лимфатические узлы. После удаления одной доли показатели местного рецидива и местного метастазирования достоверно выше ($p = 0,0001$) и составляют 14 и 19% соответственно, против 2 и 6% после удаления всей железы. На основе этих наблюдений был сделан вывод, что тиреоидэктомия является оптимальным объемом операции у пациентов с низким риском смертности и рецидива при дифференцированном РЩЖ [50].

Другие исследователи [18, 20, 111], используя такие протоколы, как TNM, не соглашались с радикальным подходом в группе пациентов с низким риском смертности и рецидива. Основываясь на низких показателях летальности и высоком числе осложнений при тиреоидэктомии, авторы предлагают гемитиреоидэктомию в качестве приемлемого объема хирургического вмешательства. Однако все

больше исследователей [24, 47, 50, 73, 75, 83, 86, 107] сходятся во мнении, что если диагноз РЩЖ поставлен на дооперационном этапе, единственным приемлемым объемом планируемой операции должна являться тиреоидэктомия. В проведенных ими исследованиях было установлено, что наилучшие отдаленные результаты хирургического лечения отмечены именно после тиреоидэктомии, включая детей и пациентов с низким риском летальности и рецидива.

В исследованиях I. Нау и соавт., E. Mazzaferri показано, что после гемитиреоидэктомии вероятность местного рецидива РЩЖ (в оставшейся доле) составляет 5–10% [47, 75]. Вероятность рецидива заболевания после гемитиреоидэктомии в целом, включая и местный рецидив, и метастазирование, составляет более 30% против 10% после тиреоидэктомии с последующей терапией радиоактивным йодом [76]. Также после удаления одной доли отмечена самая высокая частота легочных метастазов — до 11% [70]. Учитывая высокое число местных рецидивов и метастазирования в шейные лимфатические узлы после удаления одной доли ЩЖ, указанные исследователи аргументированно склоняются к первичной тиреоидэктомии.

Исследователи ограничивают показания к гемитиреоидэктомии следующей ситуацией — пациенты с дифференцированными формами РЩЖ, не входящие в группу высокого риска, с опухолями диаметром менее 1 см, ограниченными ЩЖ, без признаков инвазивного роста. Однако оставшаяся доля ЩЖ будет служить препятствием для проведения радиойодтерапии и мониторинга уровня тиреоглобулина крови, о чем обязательно должен быть информирован пациент [6, 76, 84].

Повторные тиреоидэктомии. Выполнение повторных тиреоидэктомий необходимо во всех случаях, когда послеоперационная радиойодтерапия невозможна из-за большого количества оставленной тиреоидной ткани [70]. При выполнении повторных тиреоидэктомий было установлено, что более чем у половины больных с первичными опухолями диаметром около 1 см имеются очаги рака в контралатеральной доле ЩЖ [24, 29, 34, 82, 90, 103]. Результаты проведенных исследований являются еще одним аргументом в пользу первичного удаления всей ЩЖ.

При изучении отдаленных результатов лечения детей с дифференцированным РЩЖ (последствия Чернобыльской катастрофы), которым была выполнена первичная гемитиреоидэктомия, установлено, что после повторных тиреоидэктомий в 61% наблюдений были выявлены метастазы в легкие и лимфатические узлы. Указанные метастазы были диагностированы при сцинтиграфии со ^{131}I [83]. Остаточная тиреоидная ткань после гемитиреоидэктомии не позволяла выполнить сцинтиграфию со ^{131}I и соответственно являлась препятствием для выявления метастазов РЩЖ.

G. Scheumann и соавт. установили, что пациенты, которым была выполнена повторная тиреоидэктомия в течение 6 мес после первичной операции, имели более низкую частоту местного и отдаленного метастазирования по сравнению с пациен-

тами, которым повторная тиреоидэктомия была выполнена в сроки позднее 6 мес [103].

Осложнения хирургического лечения. Основные осложнения хирургического лечения — гипопаратиреоз и повреждения возвратных гортанных нервов. Частота гипопаратиреоза в ближайшем послеоперационном периоде достаточно высока — 5% у взрослых и до 10—15% у детей [12, 32, 83]. В обзоре R. Udelsman и соавт. из 7 проспективных исследований частота повреждений возвратных гортанных нервов и гипопаратиреоза после тиреоидэктомии составила 3 и 2,6% соответственно (транзиторные и постоянные формы в целом) и 1,9 и 0,2% после предельно-субтотальной резекции ЩЖ [134]. Частота постоянной дисфонии и постоянного гипопаратиреоза отмечается гораздо реже. В исследовании F. Raitou и соавт. сообщается, что частота гипокальциемии в ближайшем послеоперационном периоде составила 5,4%. При изучении указанной группы пациентов через 1 год гипокальциемия сохранялась только у 0,5% больных [91]. С целью снижения числа осложнений хирургического лечения при выполнении тиреоидэктомии авторы рекомендуют сохранять претрахеальный листок капсулы ЩЖ с одной стороны (предельно-субтотальная резекция ЩЖ) [91, 134].

Количество осложнений напрямую зависит от опыта и квалификации хирурга. Изучение 5860 пациентов, леченных в клиниках штата Мэриленд (США), показало, что самое низкое число осложнений (4,3%) имеют хирурги, выполняющие более 100 тиреоидэктомий в год. Хирурги, выполняющие не более 10 подобных операций, имеют в 4 раза больше осложнений [121].

Радиойодтерапия. Применение радиойодтерапии необходимо у всех пациентов с потенциально возможным рецидивом опухоли [79]. Многие исследователи [30, 76, 79, 130, 133, 137] отмечают снижение числа рецидивов и летальности в группе больных, где на начальном этапе лечения была применена послеоперационная радиойодтерапия.

В исследовании E. Mazzaferri, сравнивавшем результаты лечения 1004 пациентов с дифференцированным РЩЖ, частота рецидива опухоли была достоверно втрое ниже у пациентов, у которых применяли послеоперационную радиойодтерапию по сравнению с пациентами, получающими только супрессивные дозы L-тироксина ($p < 0,001$). Кроме того, в группе, где была проведена терапия ^{131}I , отмечено снижение числа отдаленных метастазов по сравнению с группами пациентов с другими способами послеоперационного лечения ($p < 0,002$). Схожие результаты наблюдались только при опухолях диаметром менее 1,5 см [79].

Исследователи [10, 43, 48, 60, 71, 77, 78, 85, 89, 113] выделяют 3 основные причины необходимости выполнения радиойодтерапии.

1. С практической точки зрения не представляется возможным полностью удалить ЩЖ. Этот факт подтвержден результатами сцинтиграфии со ^{131}I , который практически всегда накапливается в ложе удаленной ЩЖ. Уничтожение остаточной тиреоидной ткани необходимо для максимальной концентрации радиоактивного йода в возможных метастазах.

2. Эндогенная стимуляция ТТГ при проведении радиойодтерапии необходима для увеличения поглощения опухолью ^{131}I и не может быть реализована при большом объеме оставшейся тиреоидной ткани (поглощение ^{131}I через 24 ч более 25%).

3. Радиойодтерапия необходима для последующего наблюдения за пациентами с определением уровня сывороточного тиреоглобулина крови, что в принципе не представляется возможным при сохранении даже минимального количества тиреоидной ткани.

Наблюдение. Определение уровня сывороточного тиреоглобулина и сцинтиграфия всего тела со ^{131}I позволяют диагностировать местный рецидив или метастазы РЩЖ на ранних стадиях у пациентов, перенесших тиреоидэктомию. Напротив, оба исследования неинформативны после удаления одной доли ЩЖ [46, 87, 88, 95]. Метастазы дифференцированного РЩЖ редко накапливают радиоактивный йод при наличии остаточной тиреоидной ткани. Стимуляция захвата ^{131}I тиреоидными клетками и клетками дифференцированного РЩЖ достигается двумя способами: путем отмены L-тироксина, что неизбежно приводит к развитию гипотиреоза и повышению уровня эндогенного ТТГ; использованием рекомбинантного ТТГ, что позволяет пациенту продолжать терапию L-тироксином.

Рекомбинантный ТТГ как лекарственное средство был одобрен для применения в результате мультицентровых международных исследований [46, 58].

Сывороточный тиреоглобулин — "маркер" для выявления ткани злокачественной опухоли (местный рецидив, метастазы) [46, 87—89, 92, 95, 106]. Определение уровня сывороточного тиреоглобулина, как сообщалось ранее, при наличии остаточной тиреоидной ткани не имеет смысла. На информативность исследования влияет наличие антител к тиреоглобулину. Эти антитела выявляются у 25% больных с РЩЖ, значительно уменьшая диагностическую значимость тиреоглобулинового теста [122, 123]. Сами по себе антитела к тиреоглобулину ни коим образом не являются "маркерами" РЩЖ или его рецидива.

Супрессивная терапия L-тироксином. По сообщениям разных исследователей, показатели летальности и рецидива при дифференцированных формах РЩЖ значительно уменьшаются при использовании супрессивной терапии L-тироксином [14, 76, 79]. Средняя дозировка L-тироксина при заместительной терапии составляет 1,6—1,7 мкг/кг/сут, при супрессивной — 2—2,5 мкг/кг/сут. В исследовании P. Rujol и соавт. показано, что при постоянно подавляемом ТТГ, удерживаемом на уровне не более 0,05 мЕд/л, отмечены лучшие показатели выживаемости, чем при уровне ТТГ более 1 мЕд/л [93]. D. Cooper и соавт. при изучении отдаленных результатов лечения 617 пациентов с дифференцированным РЩЖ показали, что ТТГ-супрессия улучшила отдаленные результаты лечения и снизила летальность в группе больных с высоким риском с III и IV стадиями РЩЖ [27]. Эти данные подтверждают концепцию, согласно которой супрессивная терапия L-тироксином может

предотвращать прогрессию болезни. На практике для большинства пациентов адекватная доза L-тироксина является той дозой, благодаря которой уровень ТТГ находится несколько ниже нижней границы нормы [14, 76, 93]. У некоторых пациентов в связи с наличием сопутствующей патологии постоянное поддержание медикаментозного тиреотоксикоза не представляется возможным; в этой группе больных допустимо неполное подавление уровня ТТГ.

Дистанционная лучевая терапия. Дистанционная лучевая терапия в комплексном лечении дифференцированных форм РЩЖ применяется по строгим показаниям и в целом в настоящее время используется крайне редко. В нескольких исследованиях показано, что применение лучевой терапии в комплексе с тотальной тиреоидэктомией, радиоiod-терапией и ТТГ-супрессией снижает показатели летальности в группе пациентов старше 45 лет с инвазивным папиллярным РЩЖ при первичной опухоли T₄ и регионарными метастазами N₁ [35, 37, 133]. При использовании лучевой терапии у пациентов с остаточными злокачественными опухолями ЩЖ (паллиативная операция с удалением основного массива опухоли) отмечены положительные результаты. Выживаемость при папиллярном РЩЖ повысилась с 26 до 90%, при фолликулярном РЩЖ — с 38 до 53% [115]. Другие исследователи [75, 86, 104] сообщают, что применение лучевой терапии не оказывает влияния на летальность. Однозначного мнения о целесообразности применения лучевой терапии при дифференцированных формах РЩЖ на сегодняшний день нет. Многие исследователи склоняются к необходимости ограничения ее применения [30, 76, 79, 130, 133].

Химиотерапия и лечение отдаленных метастазов. Основное показание для применения химиотерапии — лечение опухолей, которые невозможно удалить хирургическим путем, которые не захватывают радиоактивный йод и не поддаются лучевой терапии. Подобные наблюдения крайне редки и указывают на низкую эффективность химиотерапии [75]. Опухоли ЩЖ, не восприимчивые ко всем формам терапии, могут паллиативно лечиться доксорубицином с достаточно слабым лечебным эффектом. В исследовании S. Ahuja и соавт. сообщается, что на фоне лечения доксорубицином около 38% пациентов отметили уменьшение размеров опухоли [3]. В исследовании J. Droz и соавт., среди 49 пациентов с метастатическим дифференцированным РЩЖ, получивших 5 курсов химиотерапии, только 2 пациента имели объективные положительные результаты [33].

Метастатические поражения, которые не концентрируют радиоактивный йод, а также метастазы в кости являются показанием к хирургическому лечению или дистанционной лучевой терапии (если хирургическое лечение невыполнимо). Лечение метастазов в головной мозг является особой проблемой, так как применение ¹³¹I может вызвать отек мозга. Летальность при наличии метастазов в головной мозг достаточно высока — около 67% со средней продолжительностью жизни от момента выявления 12,4 мес. Летальность среди указанной

группы пациентов была значительно снижена благодаря нейрохирургическому удалению метастатических образований [26].

Заключение

Лечение пациентов с различными формами РЩЖ должно осуществляться в специализированных медицинских учреждениях (онкологические учреждения, отделения эндокринной хирургии).

Первичное лечение пациентов с дифференцированными формами РЩЖ в подавляющем большинстве случаев должно включать в себя тиреоидэктомию с последующей терапией ¹³¹I.

Для проведения комплексного лечения пациентов с дифференцированными формами РЩЖ необходимо развитие радиологической службы с созданием отделений радионуклидной терапии с возможным лечением ¹³¹I в каждом регионе России.

С целью анализа заболеваемости РЩЖ для определения возможных путей снижения летальности и улучшения качества жизни пациентов необходимо создание единого регистра больных РЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. AACE Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules // *Endocr. Pract.* — 1996. — Vol. 2, N 1. — P. 78–84.
2. Agostini L., Mazzi P., Cavaliere A. // *Acta Neurol.* — 1990. — Vol. 12, N 8. — P. 305–310.
3. Ahuja S., Ernst H. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1987. — Vol. 10, N 3. — P. 303–310.
4. American Joint Committee on Cancer // *Manual for Staging of Cancer* / Eds O. H. Beahrs et al. — Philadelphia, 1992. — P. 53–54.
5. Baldet L., Manderscheid J. C., Glinioer D. et al. // *Acta Endocrinol.* — 1989. — Vol. 120, N 5. — P. 547–558.
6. Baudin E., Travagli J. P., Ropers J. et al. // *Cancer.* — 1998. — Vol. 83, N 3. — P. 553–559.
7. Belfiore A., La Rosa G. L., LaPorta G. A. et al. // *Am. J. Med.* — 1992. — Vol. 93, N 4. — P. 363–369.
8. Brennan M. D., Bergstrahl E. J., van Heerden J. A. et al. // *Mayo Clin. Proc.* — 1991. — Vol. 66, N 1. — P. 11–22.
9. Brierley J., Panzarella T., Tsang R. et al. // *Cancer.* — 1997. — Vol. 79, N 12. — P. 2414–2423.
10. Brierley J., Maxon H. R. // *Thyroid Cancer* / Ed. J. A. Fagin. — Boston, 1998. — P. 285–317.
11. Brown A. P., Greening W. P., McCready V. R. et al. // *Br. J. Radiol.* — 1984. — Vol. 57. — P. 323–327.
12. Burge M. R., Zeise T. M., Johnsen M. W. et al. // *J. Gen. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 13, N 1. — P. 24–31.
13. Burgess J. R., Duffield A., Wilkinson S. J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 2. — P. 345–348.
14. Burmeister L. A., Goumaz M. O., Mariash C. N. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 75, N 2. — P. 344–350.
15. Byar D. P., Green S. B., Dor P. et al. // *Eur. J. Cancer.* — 1979. — Vol. 15, N 8. — P. 1033–1041.
16. Cady B., Sedgwick C. E., Meissner W. A. et al. // *Cancer.* — 1979. — Vol. 43, N 3. — P. 810–820.
17. Cady B., Rossi R. // *Surgery.* — 1988. — Vol. 104, N 7. — P. 947–953.
18. Cady B. // *Am. J. Surg.* — 1997. — Vol. 174, N 5. — P. 462–468.
19. Cady B., Hay I. D., Shaha S. R. et al. // *Surgery.* — 1998. — Vol. 124, N 6. — P. 964–966.
20. Cady B. // *Cancer.* — 1998. — Vol. 83, N 5. — P. 844–847.
21. Casara D., Rubello D., Saladini G. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1993. — Vol. 34, N 10. — P. 1626–1631.
22. Castro M. R., Gharib H. // *Postgrad. Med.* — 2000. — Vol. 107, N 1. — P. 113–124.
23. Cersosimo E., Gharib H., Suman V. J. et al. // *Mayo Clin. Proc.* — 1993. — Vol. 68, N 4. — P. 343–348.

24. Chao T. C., Jeng L. B., Lin J. D. et al. // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1998. — Vol. 118, N 6. — P. 896—899.
25. Chen H., Nicol T. L., Zeiger M. A. et al. // *Ann. Surg.* — 1998. — Vol. 227, N 4. — P. 542—546.
26. Chiu A. C., Delpassand E. S., Sherman S. I. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 11. — P. 3637—3642.
27. Cooper D. S., Specker B., Ho M. et al. // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 8, N 9. — P. 737—744.
28. DeGroot L. J., Kaplan E. L., McCormick M., Straus F. H. // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 71, N 2. — P. 414—424.
29. DeGroot L. J., Kaplan E. L. // *Surgery.* — 1991. — Vol. 110, N 6. — P. 936—940.
30. DeGroot L. J., Kaplan E. L., Straus F. H. et al. // *Wld J. Surg.* — 1994. — Vol. 18, N 1. — P. 123—130.
31. Dottorini M. E., Assi A., Sironi M. et al. // *Cancer.* — 1996. — Vol. 77, N 8. — P. 1556—1565.
32. Dralle H., Gimm O., Simon D. et al. // *Wld J. Surg.* — 1998. — Vol. 22, N 7. — P. 744—751.
33. Droz J. P., Schlumberger M., Rougier P. et al. // *Tumori.* — 1990. — Vol. 76, N 5. — P. 480—483.
34. Emerick G. T., Duh Q.-Y., Siperstein A. E. et al. // *Cancer.* — 1993. — Vol. 72, N 11. — P. 3287—3295.
35. Esik O., Nemeth G., Eller J. // *Oncology.* — 1994. — Vol. 51, N 4. — P. 372—379.
36. Ezat S., Sarti D. A., Cain D. R. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 154, N 16. — P. 1838—1840.
37. Farahati J., Reiners C., Stuschke M. et al. // *Cancer.* — 1996. — Vol. 77, N 1. — P. 172—180.
38. Feldt-Rasmussen U. // *Thyroid Int.* — 1996. — N 1.
39. Frankenthaler R. A., Sellin R. V., Cangir A. et al. // *Am. J. Surg.* — 1990. — Vol. 160, N 4. — P. 341—343.
40. Gharib H. // *Mayo Clin. Proc.* — 1994. — Vol. 69, N 1. — P. 44—49.
41. Gharib H., Mazzaferri E. L. // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 128, N 5. — P. 386—394.
42. Gilliland F. D., Hunt W. C., Morris D. M. et al. // *Cancer.* — 1997. — Vol. 79, N 3. — P. 564—573.
43. Goldman J. M., Line B. R., Aamodt R. L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1980. — Vol. 50, N 4. — P. 734—739.
44. Greenlee R. T., Hill-Harmon M. B., Murray T. et al. // *Cancer J. Clin.* — 2001. — Vol. 51, N 1. — P. 15—36.
45. Hamming J. F., Goslings B. M., van Steenis G. J. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1990. — Vol. 150, N 1. — P. 113—116.
46. Haugen B., Pacini F., Reiners C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 11. — P. 3877—3885.
47. Hay I. D., Grant C. S., Taylor W. F. et al. // *Surgery.* — 1987. — Vol. 102, N 6. — P. 1088—1095.
48. Hay I. D. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 545—576.
49. Hay I. D., Bergstrahl E. J., Goellner J. R. et al. // *Surgery.* — 1993. — Vol. 114, N 6. — P. 1050—1058.
50. Hay I. D., Grant C. S., Bergstrahl E. J. et al. // *Surgery.* — 1998. — Vol. 124, N 6. — P. 958—966.
51. Hedinger C. E. // *Schweiz. Med. Wschr.* — 1993. — Bd 123, N 36. — P. 1673—1681.
52. Henry J. F., Denizot A., Puccini M. et al. // *Presse Med.* — 1996. — Vol. 25, N 33. — P. 1583—1588.
53. Hundahl S. A., Fleming I. D., Fremgen A. M. et al. // *Cancer.* — 1998. — Vol. 83, N 12. — P. 2638—2648.
54. Kahn N. F., Perzin K. H. // *Pathol. Annu.* — 1983. — Vol. 18, N 1. — P. 221—253.
55. Kaplan M. M. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 469—478.
56. Khafif A., Khafif R. A., Attie J. N. // *Head Neck.* — 1999. — Vol. 21, N 6. — P. 506—511.
57. Kosary C. L., Ries L. A. G., Miller B. A. et al. *SEER Cancer Statistic Review, 1973—1992: Tables and Graphs.* — Bethesda, National Cancer Institute, NIH Publ. 1995, N 96-2789.
58. Ladenson P. W., Braverman L. E., Mazzaferri E. L. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337, N 13. — P. 888—896.
59. Landis S. H., Murray T., Bolden S., Wingo P. A. // *Cancer J. Clin.* — 1998. — Vol. 48, N 1. — P. 6—29.
60. Leger F. A., Izembart M., Dagousset F. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 25, N 3. — P. 242—246.
61. Lin J. D., Kao P. F., Weng H. F. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 25, N 7. — P. 695—700.
62. Lindegaard M. W., Paus E., Hie J. et al. // *Acta Chir. Scand.* — 1988. — Vol. 154, N 2. — P. 141—145.
63. LiVolsi V. A. // *Surgical Pathology of the Thyroid* / Ed. V. A. LiVolsi. — Philadelphia, 1990. — P. 173—212.
64. LiVolsi V. A. // *Surgical Pathology of the Thyroid* / Ed. V. A. LiVolsi. — Philadelphia, 1990. — P. 136—172.
65. LiVolsi V. A., Asa S. L. // *Thyroid.* — 1994. — Vol. 4, N 2. — P. 233—236.
66. LiVolsi V. A. // *Advances in Endocrinology and Metabolism* / Eds E. L. Mazzaferri et al. — St. Louis, 1995. — P. 39—54.
67. Loh K. C., Greenspan F. S., Gee L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 11. — P. 353—3562.
68. Mallory S. B. // *Dermatol. Clin.* — 1995. — Vol. 13, N 1. — P. 27—31.
69. Marsh D. J., Dahia P. L. M., Caron S. et al. // *J. Med. Genet.* — 1998. — Vol. 35, N 11. — P. 881—885.
70. Massin J. P., Savoie J. C., Gamier H. et al. // *Cancer.* — 1984. — Vol. 53, N 4. — P. 982—992.
71. Maxon H. R., Englaro E. E., Thomas S. R. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1992. — Vol. 33, N 6. — P. 1132—1136.
72. Mazzaferri E. L. // *Semin. Oncol.* — 1987. — Vol. 14, N 3. — P. 315—332.
73. Mazzaferri E. L. // *Mayo Clin. Proc.* — 1991. — Vol. 66, N 1. — P. 105—111.
74. Mazzaferri E. L. // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328, N 8. — P. 553—559.
75. Mazzaferri E. L. // *Endocrine Tumors* / Eds E. L. Mazzaferri, N. Saman. — Cambridge, 1993. — P. 278—333.
76. Mazzaferri E. L., Jhiang S. M. // *Am. J. Med.* — 1994. — Vol. 97, N 5. — P. 418—428.
77. Mazzaferri E. L. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80, N 5. — P. 1485—1487.
78. Mazzaferri E. L. // *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger. — Philadelphia, 1996. — P. 922—945.
79. Mazzaferri E. L. // *Thyroid.* — 1997. — Vol. 7, N 2. — P. 265—271.
80. Mazzaferri E. L. // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 9, N 5. — P. 421—427.
81. McHenry C. R., Walfish P. G., Rosen I. B. // *Am. Surg.* — 1993. — Vol. 59, N 7. — P. 415—419.
82. Mettlin C., Lee F., Drago J. et al. // *Cancer.* — 1991. — Vol. 67, N 12. — P. 2949—2958.
83. Miccoli P., Antonelli A., Spinelli C. et al. // *Arch. Surg.* — 1998. — Vol. 133, N 1. — P. 89—93.
84. Moosa M., Mazzaferri E. L. // *Cancer J.* — 1997. — Vol. 10, N 2. — P. 180—188.
85. Muratet J. P., Giraud P., Dayer A. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1997. — Vol. 38, N 9. — P. 1362—1368.
86. Newman K. D., Black T., Heller G. et al. // *Ann. Surg.* — 1998. — Vol. 227, N 4. — P. 533—541.
87. Ozata M., Suzuki S., Miyamoto T. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 79, N 1. — P. 98—105.
88. Pacini F., Lari R., Mazzeo S. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1985. — Vol. 23, N 4. — P. 405—411.
89. Pacini F., Lippi F., Formica N. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1987. — Vol. 28, N 12. — P. 1888—1891.
90. Pasiaka J. L., Thompson N. W., McLeod M. K. et al. // *Wld J. Surg.* — 1992. — Vol. 16, N 4. — P. 711—716.
91. Pattou F., Combemale F., Fabre S. et al. // *Wld J. Surg.* — 1998. — Vol. 22, N 7. — P. 718—724.
92. Pineda J. D., Lee T., Ain K. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80, N 5. — P. 1488—1492.
93. Pujol P., Daures J. P., Nsakala N. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 12. — P. 4318—4323.
94. Ridgway E. C. // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 128, N 5. — P. 403—405.
95. Ringel M., Ladenson P., Levine M. A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 12. — P. 4435—4442.
96. Robie D. K., Dinaker C. W., Tuttle R. M. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1998. — Vol. 33, N 7. — P. 134—138.
97. Ron E., Lubin J. H., Shore R. E. et al. // *Radiat. Res.* — 1995. — Vol. 141, N 3. — P. 259—277.
98. Ruegger J. J., Hay I. D., Bergstrahl E. J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1988. — Vol. 67, N 3. — P. 501—558.
99. Salvessen H., Njolstad P. R., Akslen L. A. et al. // *Eur. J. Surg.* — 1992. — Vol. 158, N 11—12. — P. 583—589.
100. Saman N. A., Schultz P. N., Haynie T. P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1985. — Vol. 60, N 2. — P. 376—380.
101. Saman N. A., Schultz P. N., Hickey R. C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 75, N 3. — P. 714—720.
102. Samuel A. M., Rajashekharrao B., Shah D. H. // *J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 39, N 9. — P. 1531—1536.
103. Scheumann G. F., Seeliger H., Musholt T. J. et al. // *Eur. J. Surg.* — 1996. — Vol. 162, N 9. — P. 677—684.

104. Schlumberger M., Tubiana M., De Vathaire F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 63, N 4. — P. 960—967.
105. Schlumberger M., Challeton C., De Vathaire F. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1995. — Vol. 18, N 2. — P. 170—172.
106. Schlumberger M., Mancusi F., Baudin E. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7, N 2. — P. 273—276.
107. Schlumberger M. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338, N 5. — P. 297—306.
108. Schneider A. B., Bekerman C., Leland J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 12. — P. 4020—4027.
109. Schwartz A. E., Friedman E. W. // Malignant Tumors of the Thyroid: Clinical Concepts and Controversies / Eds R. H. Cobin, D. K. Sirota. — New York, 1992. — P. 65—85.
110. Sellers M., Breenken S., Blankenship A. et al. // Am. J. Surg. — 1992. — Vol. 164, N 6. — P. 578—581.
111. Shaha A. R., Loree T. R., Shah J. P. // Surgery. — 1995. — Vol. 118, N 6. — P. 1131—1138.
112. Sherman S. I., Tielens E. T., Sostre S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, N 3. — P. 629—634.
113. Sherman S. I., Brierley J. D., Sperling M. et al. // Cancer. — 1998. — Vol. 83, N 5. — P. 1012—1021.
114. Sherman S. I. // Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management / Ed. L. Wartofsky. — Totowa, 1999. — P. 319—325.
115. Simpson W. J., Panzarella T., Carruthers J. S. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1988. — Vol. 14, N 6. — P. 1063—1075.
116. Singer P. A., Cooper D. S., Daniels G. H. et al. // Arch. Intern. Med. — 1996. — Vol. 156, N 19. — P. 2165—2172.
117. Sisson J. C., Giordano T. J., Jamadar D. A. et al. // Cancer. — 1996. — Vol. 78, N 10. — P. 2184—2192.
118. Soderstrom N., Telenius-Berg M., Akerman M. // Acta Med. Scand. — 1975. — Vol. 197, N 1. — P. 71—76.
119. Solomon B. L., Wartofsky L., Burman K. D. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 1. — P. 333—339.
120. Soravia C., Sugg S. L., Berk T. et al. // Am. J. Pathol. — 1999. — Vol. 154, N 1. — P. 127—135.
121. Sosa J. A., Bowman H. M., Tielsch J. M. et al. // Ann. Surg. — 1998. — Vol. 228, N 3. — P. 320—328.
122. Spencer C. A., Takeuchi M., Kazarosyan M. // Clin. Chem. — 1996. — Vol. 42, N 1. — P. 164—173.
123. Spencer C. A., Takeuchi M., Kazarosyan M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 4. — P. 1121—1127.
124. Stratakis C. A., Courcousakis N. A., Abati A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 7. — P. 2037—2043.
125. Sugino K., Ito K. Jr., Ozaki O. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1998. — Vol. 21, N 7. — P. 445—448.
126. Supit E., Peiris A. // Sth Med. J. — 2002. — Vol. 95, N 5. — P. 514—519.
127. Takano T., Miyauchi A., Matsuzuka F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 671—675.
128. Tan G. H., Gharib H. // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126, N 3. — P. 226—231.
129. Tani E., Skoog L. // Acta Cytol. — 1989. — Vol. 33, N 1. — P. 48—52.
130. Taylor T., Specker B., Robbins J. et al. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129, N 8. — P. 622—627.
131. Thompson N. W., Dunn E. L., Batsakis J. G. et al. // Surg. Gynecol. Obstet. — 1973. — Vol. 139, N 4. — P. 555—560.
132. Tielens E. T., Sherman S. I., Hruban R. H. et al. // Cancer. — 1994. — Vol. 73, N 2. — P. 424—431.
133. Tsang T. W., Brierley J. D., Simpson W. J. et al. // Cancer. — 1998. — Vol. 82, N 2. — P. 375—388.
134. Udelsman R., Lakatos E., Ladenson P. // Wld J. Surg. — 1996. — Vol. 20, N 1. — P. 88—93.
135. Van De Velde C. J. H., Hamming J. F., Goslings B. M. et al. // Eur. J. Cancer. Clin. Oncol. — 1988. — Vol. 24, N 2. — P. 287—292.
136. van Heerden J. A., Hay I. D., Goellner J. R. et al. // Surgery. — 1992. — Vol. 112, N 6. — P. 1130—1138.
137. Vassilopoulou-Sellin R., Klein M. J., Smith T. H. et al. // Cancer. — 1993. — Vol. 71, N 4. — P. 1348—1352.
138. Yamashita H., Noguchi S., Murakami N. et al. // Cancer. — 1997. — Vol. 80, N 12. — P. 2268—2272.

Поступила 21.03.03

♦ ЮБИЛЕЙ

УДК 616.43:92 АКМАЕВ

ИЛЬДАР ГАНИЕВИЧ АКМАЕВ

(к 75-летию со дня рождения)



Академику РАМН Ильдару Ганиевичу Акмаеву 3 августа 2005 г. исполнилось 75 лет.

Окончив с отличием II Московский медицинский институт в 1955 г. И. Г. Акмаев был оставлен в аспирантуре на кафедре гистологии, где он в студенческие годы с увлечением занимался экспериментальными исследованиями в области нейрогистологии в научном кружке, руководимом проф. Т. А. Григорьевой. Все свободное от занятий время он проводил на кафедре, занимаясь исследованиями по предложенной ему теме "Экспериментальные аспекты иннервации гипофиза у кошек", которая легла в основу его кандидатской диссертации и определила после ее защиты научные интересы последующих исследований. Работая после окончания аспирантуры в Институте морфологии человека АМН СССР в лаборатории анатомии, руководимой акад. АМН СССР Д. А. Ждановым, И. Г. Акмаев уделял особое внимание нервно-сосудистым отношениям гипоталамо-гипофизарного комплекса, определяющим своеобразие механизмов гипоталамической регуляции гормональных функций передней доли гипофиза. В эти годы была опубликована на английском языке монография выдающегося венгерского нейроанатома и нейроэндокринолога Я. Сентаготаи и его учеников "Гипоталамическая регуляция передней доли гипофиза", которая произвела на И. Г. Акмаева большое впечатление. Он перевел эту монографию на русский язык, на котором она была издана в 1965 г. В 1964—1965 гг. И. Г. Акмаев проходил научную стажировку в Будапештском университете под руководством Я. Сентаготаи, где выполнил и опубли-

ковал ряд экспериментальных исследований в области нейроэндокринологии.

Проникшись идеями и традициями школы Я. Сентаготаи, И. Г. Акмаев претворил их в исследовательскую лабораторию, которую ему было предложено возглавить в Институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР. Он ориентировал работу лаборатории на экспериментальные исследования, проливающие свет на малоизученные механизмы гипоталамической регуляции эндокринных фракций, в частности на те из них, в реализацию которых вовлечена специализированная эпендимная глия дна III желудочка мозга.

В дальнейших исследованиях лаборатории особое внимание было обращено на малоизученные механизмы гипоталамической регуляции эндокринной функции поджелудочной железы. В итоге в многолетних поисковых исследованиях было установлено, что механизмы, регулирующие эту эндокринную функцию, возникают в мелкоклеточных нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса, переключаются в продолговатом мозге на нейроны дорсального ядра вагуса и по этому нерву достигают панкреатических островков, стимулируя в них секрецию инсулина.

Открытие этого пути имело важные последствия. Оказалось, что в его рамках через механизмы обратных связей осуществляются тесные взаимодействия медиаторов нейроэндокринной системы с медиаторами иммунной системы, вовлеченными в те же контрольные механизмы, в частности с нейрорейкином-1 β (ИЛ-1 β). Этими исследованиями был "перекинут мостик" в область бурно развивающейся на рубеже XX и XXI столетий новой интегративной медико-биологической дисциплины нейроиммуноэндокринологии, нацеленной на исследование взаимодействий между основными регулирующими системами (нервной, иммунной и эндокринной), которые определяют условия гомеостаза в норме и нарушение которых вызывает различные формы патологии.

Дальнейшие исследования в этой области были продолжены на другой биологической системе (гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников) и выполнялись совместно с отделом эндокринологии Института национального здоровья США (Бетесда). Исследования проводили на модели стресса, индуцируемого введением липополисахарида (антигена эндотоксина), который, как известно, резко повышает активность ИЛ-1 β . Были получены весьма любопытные факты. Оказалось, что в условиях острого стресса резко повышается активность системы гипофиз—кора надпочечников, но столь же значительно снижается активность стимулятора этой системы — кортикотропин-рилизинг-гормона. На основании этого было сделано предположе-

ние о том, что повышенный уровень иммунного медиатора (ИЛ-1 β) включается в механизмы, компенсирующие недостаточность нейроэндокринного медиатора — рилизинг-гормона, продуцируемого в мелкоклеточных нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Итоги этих исследований вносят существенный вклад в развитие нейроиммуноэндокринологии.

Наряду с научно-исследовательской работой И. Г. Акмаев уделяет большое внимание научно-организационной и педагогической деятельности, читая лекции в вузах и НИИ, участвуя в работе научных обществ (он является членом ассоциаций эндокринологов и морфологических обществ России, Международной федерации нейроэндокринологов, Европейского общества по исследованию сахарного диабета), принимая участие в работе редколлегии ряда научных журналов ("Сахарный диабет", "Бюллетень экспериментальной биологии и медицины", "Морфология", "Онтогенез", "Успехи физиологических наук"). После преобразования Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР в Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) РАМН И. Г. Акмаев в течение 10 лет (1999—2000) был директором Института экспериментальной эндокринологии ЭНЦ РАМН, продолжая руководить исследованиями ла-

боратории экспериментальной морфологии в этом институте. Воспитанные им ученики успешно развивают эти исследования в различных вузах и НИИ России и стран ближнего зарубежья.

Итоги исследований, выполненных под руководством И. Г. Акмаева, опубликованы в 180 научных журналах (значительная часть их — за рубежом) и 3 монографиях: "Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринных функций" (М.: Наука, 1976), "Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология", (М.: Наука, 1993; в соавторстве с Л. Б. Калимуллиной) и "Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса" (М.: Медицина, 2003; в соавторстве с В. В. Гриневичем).

Доктор биологических наук профессор И. Г. Акмаев в 1988 г. был избран членом-корреспондентом АМН СССР, в 1994 г. — академиком РАМН, в 2001 г. удостоен почетного звания заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

И. Г. Акмаев пользуется заслуженным авторитетом среди ученых своей страны и за ее рубежом. В свои 75 лет он полон творческой энергии. Члены редколлегии журнала, ученики и коллеги Ильдара Ганиевича Акмаева от всей души желают ему долгих лет жизни, доброго здоровья, дальнейших успехов и счастья в личной жизни.

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Косых С. А.* Микроальбуминурия у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией. Возможности терапии 3
- Бондарь И. А., Климонтов В. В., Надеев А. П., Ким Л. Б.* Экскреция гидроксипролина с мочой и локализация коллагена III, IV и VI типов в клубочках почек у больных сахарным диабетом 1-го типа с нефропатией 6
- Фадеев В. В., Абрамова Н. А., Прокофьев С. А., Гитель Е. П., Мельниченко Г. А., Дедов И. И.* Антитела к рецептору тиреотропного гормона в дифференциальной диагностике токсического зоба 10
- Молашенко Н. В., Платонова Н. М., Свириденко Н. Ю., Солдатова Т. В., Бакалов С. А., Сердюк С. Е.* Особенности гипотиреоза, развивающегося на фоне приема кордарона 18
- Серебрякова И. П., Великанова Л. И., Ворохобина Н. В., Сильницкий П. А., Стрельникова Е. Г.* Особенности адrenaльного стероидогенеза у больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы 22
- Петеркова В. А., Фофанова О. В., Нагаева Е. В.* Эффективность и безопасность применения растворимой формы рекомбинантного гормона роста при лечении низкорослости у детей с задержкой внутриутробного развития 27
- В помощь практическому врачу**
- Балаболкин М. И.* Решенные и нерешенные вопросы эндемического зоба и йоддефицитных состояний (лекция). 31
- Экспериментальная эндокринология**
- Надольник Л. И.* Состояние тироцитов крыс при окислительном стрессе 38
- Обзоры**
- Дедов И. И., Табеева К. И., Никонова Т. В., Смирнова О. М.* Идиопатический диабет 41
- Ванушко В. Э., Кузнецов Н. С., Гарбузов П. И., Фадеев В. В.* Рак щитовидной железы 43
- Юбилей**
- И. Г. Акмаев* (к 75-летию со дня рождения) 54

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Ametov A. S., Demidova T. Yu., Kosykh S. A.* Microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension: Possibilities of therapy 3
- Bondar I. A., Klimontov V. V., Nadeyev A. P., Kim L. B.* Urinary hydroxyproline excretion and glomerular location of collagen III, IV, and VI in patients with type 1 diabetes mellitus concurrent with nephropathy 6
- Fadeyev V. V., Abramova N. A., Prokofyev S. A., Gitel Ye. P., Melnichenko G. A., Dedov I. I.* Thyroid-stimulating hormone receptor antibodies in the differential diagnosis of toxic goiter 10
- Molashenko N. V., Platonova N. M., Sviridenko N. Yu., Soldatova T. V., Bakalov S. A., Serdyuk S. Ye.* The specific features of hypothyroidism developing with the use of cordorone 18
- Serebryakova I. P., Velikanova L. I., Vorokhobina N. V., Silnitsky P. A., Strelnikova Ye. G.* The specific features of adrenal steroidogenesis in patients with congenital adrenal cortical dysfunction due to 21-hydroxylase deficiency 22
- Peterkova V. A., Fofanova O. V., Nagayeva Ye. V.* The effectiveness and safety of use of a soluble recombinant growth hormone formulation in the treatment of shortness in children with retarded intrauterine development 27
- Guidelines for the Practitioner**
- Balabolkin M. I.* Solved and unsolved problems of endemic goiter and iodine deficiencies (a lecture) 31
- Experimental Endocrinology**
- Nadolnik L. I.* Rat thyrocytes under oxidative stress 38
- Reviews**
- Dedov I. I., Tabeyeva K. I., Nikonova T. V., Sмирнова О. М.* Idiopathic diabetes 41
- Vanushko V. E., Kuznetsov N. S., Garbuzov P. I., Fadeyev V. V.* Thyroid cancer 43
- Anniversary**
- I. G. Akmayev* (on the occasion of his 75th birthday) 54