

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2. 2006

Том 52

Министерство здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации
ГУ Эндокринологический
научный центр РАМН

Журнал "Проблемы эндокринологии"
основан в 1955 г.

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. (495) 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 (495) 248-33-24

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

Редактор *Л. Ф. Егорова*
Переводчик *Т. А. Четветкина*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *З. П. Бабуева*

Сдано в набор 06.12.2005.
Подписано в печать 30.01.2006.
Формат 60 × 88¹/₃.
Печать офсетная.
Печ. л. 7,00 + 0,50 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,35.
Усл. кр.-отт. 10,78.
Уч.-изд. л. 9,18.
Заказ 165.

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. 52. 2006 № 2 1—56.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2006

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 52

март—апрель

2 • 2006

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)
АНЦИФЕРОВ М. Б.
БАБИЧЕВ В. Н.
БУЛАТОВ А. А.
ВЕТШЕВ П. С.
ГЕРАСИМОВ Г. А.
ДЕДОВ И. И.
ДРЕВАЛЬ А. В.
ЕФИМОВ А. С.
КАНДРОР В. И. (ответственный секретарь)
КАСАТКИНА Э. П.
КНЯЗЕВ Ю. А.
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)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

- Васюкова О. В., Витебская А. В.* Грелин: биологическое значение и перспективы применения в эндокринологии 3
- Караченцев А. Н., Мельниченко Г. А.* Выбор оптимального гестагена для комбинированной заместительной гормонотерапии в пери- и постменопаузе 7
- Гончаров Н. П., Кацяя Г. В.* Дегидроэпиандростерон и адренархе 16
- Румянцева У. В., Ильин А. А., Румянцев П. О.* Клинико-генетические аспекты диагностики и лечения наследственных форм медуллярного рака щитовидной железы 21
- Ветшев П. С., Подзолков В. И., Родионов А. В., Полунин Г. В.* Первичный гиперальдостеронизм: к 50-летию описания синдрома Конна 27
- Кабельницкая Л. А., Петрова Е. Б., Трошина Е. А., Платонова Н. М., Мельниченко Г. А.* Подострый тиреоидит 35
- Данилова Л. И., Валувич В. В.* Радиойодтерапия доброкачественных заболеваний щитовидной железы 43
- Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Мельниченко Г. А.* Современные представления о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань 48
- Юбилей
- Исламбеков Р. К.* (к 80-летию со дня рождения). 55

CONTENTS

Reviews

- Vasyukova O. V., Vitebskaya A. V.* Ghrelin: biological significance and prospects for use in endocrinology 3
- Karachentsev A. N., Melnichenko G. A.* Choice of optimal gestagen for combined hormonal replacement therapy in the peri- and postmenopause 7
- Goncharov N. P., Katsya G. Z.* Dehydroepiandrosterone and adrenarche 16
- Rumyantseva U. V., Ilyin A. A., Rumyantsev P. O.* The diagnosis and treatment of hereditary forms of medullary carcinoma of the thyroid: Clinical and genetic aspects 21
- Vetshv P. S., Podzolkov V. I., Rodionov A. V., Polunin G. V.* Primary hyperaldosteronism: To the 50th anniversary of Cohn's syndrome description 27
- Kabelnitskaya L. A., Petrova Ye. B., Troshina Ye. A., Platonova N. M., Melnichenko G. A.* Subacute thyroiditis 35
- Danilova L. I., Valuyevich V. V.* Radioiodine therapy for benign thyroid diseases 43
- Belaya Zh. Ye., Rozhinskaya L. Ya., Melnichenko G. A.* Current views of the effects of thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone on bone tissue 48
- Anniversary
- Islambekov R. K.* (on the occasion of his 80th birthday) 55

◆ ОБЗОРЫ

© О. В. ВАСЮКОВА, А. В. ВИТЕБСКАЯ, 2006

УДК 615.272.03:616.43

О. В. Васюкова, А. В. Витебская

ГРЕЛИН: БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Институт детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Грелин — пептид, состоящий из 28 аминокислотных остатков, секретирующийся в желудке [35] и в меньшей степени в других органах [17, 27, 29, 35, 39, 48, 65, 70]. Он является стимулятором секреции гормона роста (СГР), способствуя высвобождению ГР путем активации так называемых рецепторов СГР. Эти рецепторы преимущественно сконцентрированы в гипоталамо-гипофизарной области, но также встречаются в других тканях, что объясняет широкий диапазон действия СГР, включающий стимуляцию секреции ГР, пролактина и адренокортикотропного гормона (АКТГ); влияние на сон и поведение, увеличение аппетита и положительный энергетический баланс; диабетогенный эффект на обмен углеводов, контроль желудочной секреции и перистальтики. Кроме того, в опытах неоднократно показано позитивное инотропное действие грелина на сердце, вазодилатацию, клеточную пролиферацию [40].

Широкий биологический спектр действия грелина делает перспективным его изучение и применение новых знаний в различных областях медицины: эндокринологии, гастроэнтерологии, иммунологии, онкологии и кардиологии.

История вопроса

Грелин, первоначально выделенный из желудка, был идентифицирован как эндогенный лиганд для рецептора СГР. Его открытие является типичным примером "реверса" в фармакологии: выделению грелина предшествовало открытие его синтетических аналогов и их рецепторов, что позволило теоретически предположить наличие подобного эндогенного вещества.

Синтетические стимуляторы секреции гормона роста впервые были получены в 1981 г. С. Wowers и Ф. Motanu [46]. Они обладали ГР-стимулирующей активностью, превышающей активность рилизинг-ГР (ГР-РГ) у человека [6]. Дальнейшее их изучение позволило открыть новые молекулы веществ, как пептидные, так и непептидные, отличающиеся силой и продолжительностью ГР-стимулирующего действия [69].

В 1996 г. был клонирован рецептор, связывающий G-протеин, локализующийся в гипофизе и гипоталамусе человека и свиньи. Показано, что он является рецептором СГР, который кодируется геном, локализованным на длинном плече 3-й хромосомы человека в положении 3q26.2. Выявлено

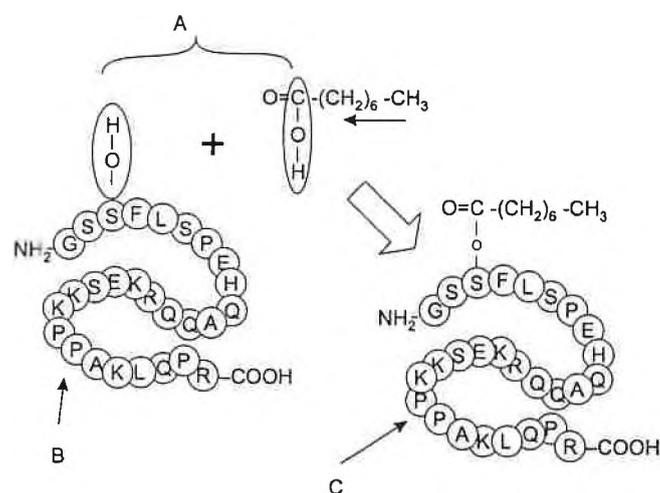
два типа МНК — Ia и Ib, которые являются результатом альтернативного сплайсинга пре-мРНК. У человека Ia кодирует полипептид из 366 аминокислот с 7 трансмембранными доменами, что типично для всех G-протеинсвязывающих рецепторов. Тип Ib кодирует полипептид из 289 аминокислот с 5 трансмембранными доменами [30].

Рецептор СГР типа Ia относится к группе G-протеиновых рецепторов, преимущественно экспрессирован в гипофизе и гипоталамусе, через него происходит эндокринное влияние грелина, в том числе потенциация секреции ГР [35]. Все известные ранее эффекты секретогогов связаны с рецептором Ia, значение рецептора Ib остается неясным [25].

В 1999 г. М. Kojima и соавт. сообщили о выделении из желудка мыши эндогенного лиганда, специфично связывающегося с СГР-рецептором и впоследствии названного грелином [35].

Механизм действия

Грелин является первым эндогенным лигандом СГР-рецептора. В человеческой плазме он определяется в форме немодифицированного пептида и ацилированной форме, в которой каприловая кислота присоединена к серину в положении 3 (см. рисунок) [69]. Ацилирование необходимо для связывания с рецептором СГР типа Ia, что приводит к



Процесс присоединения остатка каприловой кислоты к грелину.

A — процесс присоединения ацила октановой (каприловой) кислоты к грелину; B — свободный неацилированный грелин; C — ацилированная форма грелина.

усилению выброса ГР и другим биологическим действиям [35, 43]. Неацилированный грелин, который представлен в человеческой сыворотке в значительно большем количестве, чем ацилированный, не оказывает какого-либо эндокринного действия, однако предполагается его участие в обеспечении кардиоваскулярных [17] и антипролиферативных [9] эффектов.

Показано, что связывание с рецептором Ia обеспечивает последовательность Gly—Ser—Ser(p-остаток)—Phe, наличие которой характерно для грелина различных видов животных и человека [4].

Связывание грелина и его аналогов с рецептором СGR типа Ia активирует фосфолипазу C, приводит к увеличению синтеза инозитолфосфата и активации протеинкиназы C, что сопровождается высвобождением кальция из внутриклеточного депо [24].

Уровни регуляции

Большинство современных экспериментальных работ, посвященных грелину, нацелено на изучение механизмов его регуляции. Среди них можно выделить следующие уровни: 1) регуляция транскрипции и трансляции гена грелина; 2) ферментативная активность гипофизарной ацилтрансферазы, ответственной за посттрансляционное ацилирование; 3) секреция биологически активной молекулы грелина; 4) процесс дезактивации циркулирующего грелина; 5) возможное влияние связывающих белков на циркуляцию свободного грелина; 6) доступность тканей-мишеней (например, проходимость гематоэнцефалического барьера); 7) клиренс в почках или разрушение печенью; 8) уровни циркулирующих эндогенных лигандов и/или перекрестно реагирующих гормонов; 9) экспрессия рецептора грелина в тканях; 10) внутриклеточные механизмы [69].

Биологические эффекты

Определяемый уровень мРНК рецептора СGR типа Ia обнаружен в различных экстрагипоталамических структурах головного мозга [50]. Проведенные исследования также продемонстрировали экспрессию СGR-рецепторов в различных периферических органах, в частности в кишечнике, поджелудочной железе [17], почках [48], органах иммунной системы [29], плаценте [27], тестикулах [65], гипофизе [39], легких [70] и гипоталамусе [35]. Этим объясняется широта клинического действия грелина.

Влияние на ось ГР — инсулиноподобный ростовой фактор 1. Грелин и другие СGR обладают выраженной дозозависимой ГР-стимулирующей активностью [35, 58]. Длительное введение аналогов грелина как у животных [31, 60], так и у человека [11] повышает уровень инсулиноподобного ростового фактора I (ИРФ-I). Было продемонстрировано, что антагонисты СGR-рецепторов не нарушают ритма секреции ГР, но снижают его пульсовую амплитуду и средний уровень. Эти опыты позволяют предположить, что грелин повышает амплитуду секреции ГР, сформированную в результате взаимного влия-

ния ГР—РГ и соматостатина [28]. Интересно, что СGR действуют как функциональные антагонисты соматостатина и на уровне гипоталамуса, и на уровне гипофиза [64]. Подобный биологический эффект грелина показывает перспективность поиска его новых аналогов с селективным действием для диагностики и терапии различных форм низкорослости. Это также может способствовать дальнейшему изучению механизмов действия грелина как в нормальной физиологии, так и при патологических процессах.

Влияние на ось гипоталамус—гипофиз—надпочечники. Действие грелина на гипофиз и гипоталамус не ограничивается стимуляцией секреции ГР. И грелин, и его аналоги стимулируют секрецию пролактина, предположительно напрямую, в то время как стимуляция оси гипоталамус—гипофиз—надпочечники происходит через гипоталамус. В опытах *in vitro* [38, 49, 72], а позднее и *in vivo* [39] показана стимуляция грелином высвобождения вазопрессина и в меньшей степени кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ). Это объясняет стимуляцию секреции АКТГ гипофизом. Высвобождение АКТГ, индуцированное грелином, не зависит от пола, но имеет возрастные особенности: пик в пубертате с последующим снижением в зрелом возрасте и новым нарастанием в старости. В отличие от АКТГ выброс ГР в ответ на стимуляцию грелином по мере старения уменьшается, что отражает общую закономерность секреции ГР [8]. В то же время, возможно, стимуляция КРГ осуществляется через стимуляцию нейропептида Y (НП-Y), который ингибирует гамма-аминомасляную кислоту, что приводит к активации нейронов паравентрикулярных ядер, содержащих КРГ [12, 14]. Ответ АКТГ на СGR регулируется по принципу обратной связи кортизолом [22].

Влияние на поведение и сон. Грелин также принимает участие в регуляции поведения животных и человека. Считается, что его влияние на поведенческие реакции обусловлено активацией системы КРГ—АКТГ—надпочечники: в ответ на стресс усиливается аппетит и нарастает чувство тревоги [3].

Известно, что наиболее высокая секреторная активность соматотрофов отмечается в ночное время. В связи с этим высказано предположение, что нарушение сна у пациентов старшего возраста отражает снижение активности оси ГР—ИРФ-I [68]. Показано, что введение СGR может изменять фазы сна здорового человека. Таким образом, одним из перспективных направлений применения синтетических СGR является терапия нарушений сна. К настоящему моменту опубликованы первые положительные результаты длительной терапии пожилых пациентов синтетическими СGR [13, 47].

Влияние на потребление пищи и энергетический баланс. Грелин активирует нейроны гипоталамуса и аркуатных ядер, смежных с III желудочком, что приводит к выбросу ГР—РГ, НП-Y, агонистов меланокортин-рецептора, агути-протеина [33] и в итоге — к положительному энергетическому балансу благодаря стимуляции потребления пищи и снижению утилизации жира. Интересно, что данный эффект не зависит от действия ГР [66]. Так, при проведении перорального глюкозотолерантного

теста у девочек с анорексией выявлены более высокие значения грелина по сравнению с таковыми в контрольной группе, причем эти значения никак не коррелировали с уровнями ГР в различных точках теста [45].

Уровень грелина повышается перед едой и снижается постпрандиально, что позволяет предположить его роль в регуляции пищевого поведения [15, 67, 71]. Это подтверждается реакцией на внутривенное введение грелина человеку — отмечаются повышение аппетита и стимуляция потребления пищи [71]. Кроме того, у пациентов с ожирением в отличие от худых выявлен ночной подъем уровня грелина, превышающий пики, ассоциированные с приемом пищи [73], что косвенно объясняет повышенный аппетит в позднее вечернее и ночное время.

Уровни грелина натощак и постпрандиально не претерпевают изменений после краткосрочного ограничения калорийности в отличие от значительного снижения уровня лептина [20]. Содержание грелина повышается лишь после снижения массы тела на фоне длительной диеты. Этим объясняется выраженное снижение массы тела у пациентов после резекции желудка по сравнению с лицами, соблюдающими строгую диету: после хирургического вмешательства уровень циркулирующего грелина снижается до неопределяемых значений, в то время как высокий уровень грелина на фоне строгой диеты приводит к повышению чувства голода и снижению липолиза [16].

Влияние на углеводный обмен. Влияние грелина на обмен глюкозы и уровень инсулина неоднозначно. С одной стороны, показано, что он стимулирует секрецию инсулина у животных как *in vitro* [19], так и *in vivo* [1], с другой — продемонстрировано его ингибирующее влияние на уровень инсулина, предварительно стимулированного глюкозой [21].

Некоторые авторы предполагают обратную зависимость. Уровень грелина реагирует на изменения энергетического баланса. Это позволяет предположить, что постпрандиальное повышение уровня инсулина способствует снижению содержания грелина [2, 53]. Интересно, что уровень грелина ниже у больных с инсулинорезистентностью, чем у пациентов с сопоставимым индексом массы тела (ИМТ) и нормальной чувствительностью к инсулину [44]. Исследования показывают, что, возможно, лептин подавляет секрецию грелина [5], так как у лиц с повышенной массой тела уровень лептина повышен, а секреция грелина снижена, а действия этих двух гормонов прямо противоположны.

Влияние на сердечно-сосудистую систему. Рецепторы СГР были обнаружены в различных кардиоваскулярных тканях человека; с наибольшей плотностью они локализованы в желудочках, предсердиях, аорте, коронарных артериях, каротидных синусах [57]. Недавние работы свидетельствуют о разнообразном влиянии грелина и его аналогов на сердечно-сосудистую систему путем активации специфических миокардиальных рецепторов, не связанных с ГР: повышение сократимости, вазодилатация [54], увеличение ударного объема и сердечного выброса на фоне снижения периферической резистентности, что сопровождается уменьшением

зоны некроза и улучшением реперфузии в условиях экспериментального инфаркта миокарда у гипопифизэктомированных грызунов [10, 41]. У человека эти эффекты сопровождаются снижением артериального давления при неизменных показателях сердечного ритма и гемодинамики малого круга кровообращения [56]. Помимо гипотензивного эффекта, не зависящего от оси ГР—ИРФ-1 и системы оксида азота, грелин незначительно повышает уровень адреналина и не влияет на норадреналин. Патфизиологические основы этого феномена остаются неизвестными [55].

Влияние на пищеварительную систему. Сведения о действии грелина на желудочно-кишечный тракт противоречивы. Большинство экспериментальных работ свидетельствует о его стимулирующем влиянии на желудочную секрецию и перистальтику [18, 42], однако в одном из последних исследований, наоборот, был продемонстрирован центральный ингибирующий эффект грелина на секрецию [61].

Попытки теоретического объяснения данных противоречий также неоднозначны: предполагается, что влияние грелина, по крайней мере частично, обусловлено его стимулирующим действием на холинергическую нервную систему [42], однако, как продемонстрировано в одной из работ, холинергическая блокада у человека при применении пирензепина не влияет на активность грелина [7].

Влияние на пролиферацию опухолевых клеток. Рецепторы СГР выявлены в опухолевых тканях щитовидной железы [34], молочных желез [9], легких [23], простаты [32], печени [52] и др., при этом, например, в паренхиме молочной железы в норме они отсутствуют.

Результаты опытов по изучению влияния грелина и его аналогов на клеточную пролиферацию противоречивы. Грелин и другие СГР ингибируют пролиферацию клеток опухолей щитовидной железы [34], эстрогензависимых и эстрогеннезависимых форм рака молочной железы [9]. Наряду с этим грелин-индуцированная клеточная пролиферация была выявлена в опухолевых клетках печени, простаты. Представляет интерес тот факт, что в ингибирующем влиянии участвуют как ацилированные, так и неацилированные молекулы грелина, что демонстрирует биологическую активность неацилированной формы и предполагает существование других типов рецепторов, отличных от Ia, объясняющее противоречивость результатов современных исследований [51].

Сложности изучения

Измерение уровня грелина связано со значительными проблемами, что заставляет осторожно относиться к интерпретации тех или иных результатов.

На момент написания данного обзора большинство опубликованных работ посвящено изучению грелина, секретлируемого желудком, так как уровни грелина, вырабатываемые другими органами и тканями, ничтожно малы.

В идеале метод определения грелина должен быть чувствительным и специфичным, базирующимся на использовании 2 моноклональных анти-

тел, распознающих остаток каприловой кислоты и С-конец 28-аминокислотного пептида. Существующие на данный момент методы, базирующиеся на одном из двух принципов, либо позволяют определить общий уровень грелина, либо имеют перекрестные реакции с другими ацилированными молекулами [69].

Кроме того, существуют противоречивые данные о стабильности грелина и ее зависимости от внешних факторов, таких как длительность хранения, температура, заморозка, кислотность среды и т. п. [69].

Этим обусловлено преимущественное изучение общего грелина, а не только активного ацилированного, что объясняет расхождение результатов различных исследовательских групп, зависящих от используемой антисыворотки.

Клиническое значение

Среди перечисленных выше эффектов грелина наиболее интересным для эндокринолога является влияние на регуляцию секреции ГР и энергетического баланса. Гены грелина и его рецептора являются кандидатами для объяснения различных синдромов с сочетанием низкой массы тела и низкорослости или, наоборот, высокорослости и ожирения. Влияние грелина на углеводный обмен делает перспективным его изучение у больных сахарным диабетом. Однако при изучении биологических моделей с отсутствием грелина не выявляли нарушений пищевого поведения, массы тела или роста [62], а при отсутствии СГР-рецепторов отмечается нормальное пищевое поведение при сниженных значениях ИРФ-1 и низкой массе тела [63].

Особенно интересно изучение грелина у пациентов с синдромом Прадера—Вилли (СПВ), который характеризуется выраженной гиперфагией с раннего детства, ожирением, задержкой умственного развития, низкорослостью в сочетании с гипогонадизмом, нарушением сна и терморегуляции. В отличие от пациентов с конституциональным ожирением с низкими значениями грелина, соответствующими их ИМТ, больные с СПВ имеют высокие уровни грелина. Вероятно, этим объясняется повышенный аппетит пациентов. Высокие значения грелина, возможно, обусловлены нечувствительностью рецепторов или недостаточным их количеством, что способствует развитию недостаточности ГР, клинически проявляющейся низкорослостью. Причины высокого уровня грелина при СПВ остаются неизвестными. Участок хромосомы 15q11—13, ответственный за этот синдром, не объясняет данной симптоматики. Ни грелин, ни его рецептор не относятся к этому участку. Возможно, дальнейшее изучение данного феномена поможет объяснить патогенез ожирения при СПВ [26].

Интересно, что вопреки теоретическим ожиданиям пациенты с краниофарингиомами имеют низкие значения грелина, соответствующие их ИМТ, как и пациенты с конституциональным ожирением [26].

Перспективы применения

Так как грелин и его аналоги дают стимулирующий эффект на гипоталамо-гипофизарные гормоны, возможно их применение в диагностике при гипопитуитаризме. Так, эффективность одного из препаратов — гексарелина — была изучена по сравнению с инсулиновыми тестами в группе пациентов с гипопитуитаризмом. Оказалось, что его применение для диагностики вторичного гипокортицизма нецелесообразно, так как уровень кортизола не достигал значений, позволяющих делать какие-либо выводы о секреции АКТГ. Полученные в том же тесте стимулированные уровни ГР показали возможность применения гексарелина, но требуется разработка новых нормативов [36].

Дальнейшие исследования показали, что комбинация СГР с ГР—РГ является наиболее мощным стимулом для высвобождения ГР, что позволяет использовать эту смесь для проведения тестов. Правила проведения и нормативы для определения дефицита ГР у взрослых уже разработаны [59].

Учитывая широкий спектр действия грелина, считаются перспективными поиск и применение его селективных антагонистов и агонистов. Например, один из новых СГР в опытах *in vivo* полностью блокирует влияние грелина на секрецию ГР, но в отличие от действия на секрецию ГР он повышает аппетит и массу тела, т. е. действует как агонист рецептора СГР [28].

Таким образом, полученные на сегодняшний день данные подтверждают целесообразность дальнейшего изучения биологических эффектов грелина, что позволит внедрить новые методы диагностики и лечения в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adegate E., Ponery A. S. // *J. Neuroendocrinol.* — 2002. — Vol. 14. — P. 555—560.
2. Anderwald C. et al. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52. — P. 1792—1798.
3. Asakava A. et al. // *Neuroendocrinology.* — 2001. — Vol. 74. — P. 143—147.
4. Banks W. A. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2002. — Vol. 302. — P. 822—827.
5. Barazzoni R. et al. // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 124. — P. 1188—1192.
6. Bowers C. Y. // *J. Pediatr. Endocrinol.* — 1993. — Vol. 6. — P. 21—31.
7. Broglio F. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 58. — P. 92—98.
8. Broglio F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 1537—1542.
9. Cassoni P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 1738—1745.
10. Chang L. et al. // *Acta Pharmacol. Sinica.* — 2004. — Vol. 25, N 9. — P. 1131—1137.
11. Chapman I. M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 2874—2880.
12. Cone R. D. et al. // *Int. J. Obesity.* — 2001. — Vol. 25. — Suppl. 5. — P. S63—S67.
13. Copinschi G. et al. // *Neuroendocrinology.* — 1977. — Vol. 66. — P. 278—286.
14. Crowley M. A. et al. // *Neuron.* — 2003. — Vol. 37. — P. 649—661.
15. Cummings D. E. et al. // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50. — P. 1714—1719.
16. Cummings D. E. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 1623—1630.
17. Date Y. et al. // *Endocrinology.* — 2000. — Vol. 141. — P. 4255—4261.

18. *Date Y. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 280. — P.904–907.*
19. *Date Y. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 124–129.*
20. *Douchet E., Pomerleau M., Harper M.-E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1727–1732.*
21. *Edigo E. M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 146. — P. 241–244.*
22. *Gertz B. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79. — P. 745–749.*
23. *Ghe C. et al. // Endocrinology. — 2002. — Vol. 143. — P. 484–491.*
24. *Glavaski-Joksimovic A., Jeftinija K., Scanes C. G. // Neuroendocrinology. — 2003. — Vol. 77. — P. 367–379.*
25. *Gnanapavan S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2988.*
26. *Goldstone A. P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1718–1726.*
27. *Gualillo O. et al. // Endocrinology. — 2001. — Vol. 142. — P. 788–794.*
28. *Halem H. A. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 151. — P. S71–S75.*
29. *Hatori N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 4284–4291.*
30. *Howard A. D. et al. // Science. — 1996. — Vol. 273. — P. 974–977.*
31. *Jacks T. et al. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137. — P. 5284–5289.*
32. *Jeffery P. L., Herrington A. C., Chopin L. K. // J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 172. — P. R7–R11.*
33. *Kamegai J. et al. // Endocrinology. — 2000. — Vol. 141. — P. 4797–4800.*
34. *Kanamoto N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 4984–4990.*
35. *Kojima M. et al. // Nature. — 1999. — Vol. 402. — P. 656–660.*
36. *Korbonits M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 51. — P. 369–375.*
37. *Korbonits M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 2489–2495.*
38. *Korbonits M. et al. // J. Neuroendocrinol. — 1999. — Vol. 11. — P. 521–528.*
39. *Korbonits M. et al. // Endocrine. — 2001. — Vol. 14. — P. 101–104.*
40. *Korbonits M., Grossman A. B. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 151. — P. S67–S70.*
41. *Locatelli V. et al. // Endocrinology. — 1999. — Vol. 140. — P. 4024–4031.*
42. *Masuda Y. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — Vol. 276. — P. 905–908.*
43. *Matsumoto M. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — Vol. 279. — P. 909–913.*
44. *McLaughlin T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1630–1635.*
45. *Misra M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1605–1612.*
46. *Momany F. A. et al. // Endocrinology. — 1981. — Vol. 108. — P. 31–39.*
47. *Moreno-Ryes R. et al. // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 274. — P. E779–E784.*
48. *Mori K. et al. // FEBS Lett. — 2000. — Vol. 486. — P. 213–216.*
49. *Mozid A. M. et al. // Horm. Metab. Res. — 2003. — Vol. 35. — P. 455–459.*
50. *Muccioli G. et al. // J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 157. — P. 99–106.*
51. *Muccioli G. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2001. — Vol. 24. — P. RC7–RC9.*
52. *Murata M. et al. // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 5667–5674.*
53. *Murdolo G. // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 2923–2927.*
54. *Nagaya N. et al. // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 1430–1435.*
55. *Nagaya N. et al. // Am. J. Physiol. — 2001. — Vol. 280. — P. R1483–R1487.*
56. *Okumura H. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2002. — Vol. 39. — P. 779–783.*
57. *Papotti M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3803–3807.*
58. *Peino R. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 143. — P. R11–R14.*
59. *Popovic V. et al. // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 1137–1142.*
60. *Sartor O. et al. // Endocrinology. — 1985. — Vol. 117. — P. 1441–1447.*
61. *Sibilia V. et al. // Neuroendocrinology. — 2002. — Vol. 75. — P. 92–97.*
62. *Sun Y., Ahmed S., Smith R. G. // Mol. Cell. Biol. — 2003. — Vol. 23. — P. 7973–7981.*
63. *Sun Y. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 4679–4684.*
64. *Tannenbaum G. S., Bowers C. Y. // Endocrine. — 2001. — Vol. 14. — P. 45–62.*
65. *Tena-Sempere M. et al. // Endocrinology. — 2002. — Vol. 407. — P. 908–913.*
66. *Tschop M., Smiley D. L., Heiman M. L. // Nature. — 2000. — Vol. 407. — P. 908–913.*
67. *Tschop M. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2001. — Vol. 24. — P. RC19–RC21.*
68. *Van Cauter E. et al. // Hormone Res. — 1998. — Vol. 49. — P. 147–152.*
69. *Van der Lely A. J. et al. // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25, N 3. — P. 426–457.*
70. *Volante M. et al. // J. Histochem. Cytochem. — 2002. — Vol. 50. — P. 1013–1021.*
71. *Wren A. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 5992–5995.*
72. *Wren A. M. // Neuroendocrinology. — 2002. — Vol. 76. — P. 316–324.*
73. *Yuldiz B. O. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101, N 28. — P. 10434–10439.*

Поступила 04.02.05

© А. Н. КАРАЧЕНЦЕВ, Г. А. МЕЛЬНИЧЕНКО, 2006

УДК 615.357:577.175.63].03:618.173

А. Н. Караченцев¹, Г. А. Мельниченко²

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ГЕСТАГЕНА ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

¹Медицинский центр в Коломенском — ЦМСЧ № 165 Федерального управления "Медбиоэкстрем" РФ;²Институт клинической эндокринологии ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Заместительная гормонотерапия в пери- и постменопаузе

Менопауза, являясь завершением репродуктивного периода жизни женщины, характеризуется изменениями эндокринного равновесия в

организме, значительно влияющими на здоровье, качество жизни и общий жизненный прогноз. Эти изменения могут быть более существенными и даже принимать фатальный характер при "вынужденной", искусственной (хирургической) менопаузе.

Эпидемиологическими и проспективными многоцентровыми исследованиями доказано, что менопауза индуцирует широкий спектр метаболических нарушений, многообразную симптоматику климактерия (вазомоторную, психоэмоциональную, урогенитальную, дерматологическую), сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз, а также повышает риск развития болезни Альцгеймера и онкопатологии [7, 20, 68]. Детерминируемая пери- и постменопаузой патология имеет четкую эндокринную (эндокринно-метаболическую) составляющую, а именно развивается состояние, тождественное гипергонадотропной недостаточности яичников, прогрессирующий дефицит эстрогенов, относительная гиперандрогения. Это в итоге и предопределило выбор заместительной гормонотерапии (ЗГТ, сутью которой является заместительная эстрогенотерапия) как основного современного подхода к коррекции климактерических расстройств и иницируемой эстрогенным дефицитом заболеваемости [7, 20, 23, 37, 61, 68]. Оптимальным считается начало ЗГТ в пре- или перименопаузе; у женщин с хирургической менопаузой ЗГТ назначают даже при отсутствии климактерических симптомов с целью профилактики обменных нарушений [7, 20]. ЗГТ, в основе которой прежде всего лежит принцип возмещения недостатка эстрогенов в условиях снижения или прекращения их выработки яичниками, рассматривается и с позиции возможной оптимизации лечения (профилактики) остеопороза и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, а также перспективного направления в снижении общей смертности в постменопаузе [1, 20, 23, 37, 61]. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях отмечено, что у женщин группы повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний и развития остеопороза наибольшая клиническая эффективность протективного действия ЗГТ прослеживается при ее начале уже в рамках перименопаузы или сразу же после пангистерэктомии (двусторонней овариэктомии) [20].

Показания к ЗГТ распространяются на всю симптоматику климактерического синдрома и сопутствующий ему комплекс метаболических расстройств, однако ни один из используемых вариантов ЗГТ не может воспроизвести утраченный естественный гормональный статус, особенно индивидуальный циркадианный ритм. Тем более ЗГТ не может всесторонне имитировать всю совокупность индивидуального гормонального протективного фона. Важно подчеркнуть, что проводимая ЗГТ не должна оказывать отрицательного (проонкогенного) влияния на эндометрий и молочные железы, обеспечивать стабильность менструального цикла в перименопаузе или аменорею в постменопаузе, а по завершении ЗГТ не должны возникать кровотечения отмены [7, 20].

Согласно современным общемировым стандартам, для ЗГТ в пери- и постменопаузе используют только натуральные (естественные) эстрогены в дозах, соответствующих их уровню в ранней фазе пролиферации, а у женщин с интактной маткой к ним добавляют гестагены для индуцирования регулярной отслойки пролиферирующего под действием эстрогенов эндометрия [7, 20, 23]. Назначаемые

гестагены (производные прогестерона либо 19-нортестостерона) могут вносить существенные коррективы в эффективность протективного действия заместительных эстрогенов, вследствие чего гестагены рекомендуется использовать в минимально приемлемых дозах [6, 19, 22, 63]. "Уравновешивающие" гестагены применяют либо в непрерывном режиме с эстрогенами (в постменопаузе), либо в циклическом режиме (в перименопаузе); в этом случае гестагены добавляют в течение последних 10—14 дней каждого месяца или, следуя другим рекомендациям, реже — в конце 2—3 мес гормонотерапии [20, 21, 23, 52]. Однако редкие циклы гестагенотерапии не всегда могут обеспечить полноценную защиту эндометрия от гиперпластических процессов [19]. Возникающая в фазу гестагенотерапии менструальноподобная реакция более приемлема в перименопаузе. Для ЗГТ при интактной матке в перименопаузе широко используют 2- или 3-фазные комбинированные препараты для циклического режима, а в постменопаузе — комбинированные монофазные препараты для непрерывного режима [20, 23].

Кратковременная (длительность курса 3—6 мес) ЗГТ направлена, как правило, на ликвидацию вазомоторной и/или психоэмоциональной симптоматики яичниковой недостаточности, длительная ЗГТ — на профилактику (лечение) более поздних метаболических нарушений и иницируемой постменопаузой заболеваемости, улучшение качества жизни женщин средней и старшей возрастных групп [7, 20, 23, 27, 61, 63]. Пациенткам, перенесшим экстирпацию матки, показана моноэстрогенотерапия; после надвлагалищной ампутации или двусторонней овариэктомии в более молодом возрасте показана комбинированная ЗГТ, особенно при диагностированном ранее эндометриозе [20, 23]. Вообще после гистерэктомии по поводу генитального эндометриоза предпочтение отдают монофазной комбинированной ЗГТ с целью исключения стимуляции возможных эндометриоидных гетеротипий в ответ на монотерапию эстрогенами [20].

Место гестагенов в ЗГТ

Индивидуальный выбор комбинированного препарата для ЗГТ во многом определяется безопасностью и переносимостью его по гестагенному компоненту, а также длительностью и режимом ЗГТ (циклический или непрерывный). Гестагены, как C_{19} -, так и C_{21} -производные, обладают общим свойством снижать пролиферативную активность эндометрия и соответственно минимизировать риск рака эндометрия, что и обусловило важность их включения в комбинированную ЗГТ при интактной матке [20, 25, 56, 63]. Все современные гестагены при эквивалентных дозах и длительности лечения эффективно защищают от эстрогениндуцированной пролиферации эндометрия [7, 20, 23, 63]. Антиэстрогенное, антипролиферативное действие на эндометрий наиболее характерно для производных 19-нортестостерона, особенно для левоноргестрела, который, в частности, эффективен при гиперпластических процессах в эндометрии

[15, 23, 40]. Пациенткам с миомами матки (только при единичных интрамуральных или субсерозных миоматозных узлах, диаметр которых не превышает 2,5 см) предпочтительнее проводить комбинированную ЗГТ, гестагенный компонент которой представлен норстероидами [6, 20, 23]. Прогестерон и ряд его производных (дидрогестерон, медроксипрогестерона ацетат) могут обеспечивать надежную защиту эндометрия лишь в достаточно высоких дозах, что, в частности, объясняется их низкой биодоступностью [35]. При этом в рандомизированных исследованиях отмечено следующее: если метаболически нейтральный дидрогестерон, даже с повышением дозы, не снижает позитивного влияния заместительных эстрогенов на липидный спектр крови и углеводный обмен, то медроксипрогестерона ацетат дозозависимо ухудшает их [7]. Наименьший риск индукции рака эндометрия в ходе комбинированной ЗГТ отмечен у пациенток, получающих гестаген в непрерывном режиме; тем не менее риск гиперплазии эндометрия может повышаться при проведении комбинированной ЗГТ более 5 лет [7].

Безопасность комбинированной ЗГТ определяется и динамикой воздействия различных гестагенов на молочные железы, причем моноэстрогенотерапия, видимо, все же имеет определенные преимущества перед эстроген-гестагенной терапией по динамике воздействия на пролиферативные процессы в ткани молочной железы [23, 59]. Прогестерон и ряд его производных (дидрогестерон) обладают антипролиферативной активностью, купируют масталгию, нормализуют структуру молочных желез за счет повышения уровня апоптоза и снижения васкуляризации; возможно их применение при доброкачественных заболеваниях молочных желез и при хирургической менопаузе у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией [23]. При этом высокая периферическая антипролиферативная активность диеногеста характеризуется ста-

бильностью воздействия и на молочные железы, и на эндометрий [23, 44, 54].

Кроме того, гестагены обладают широким спектром гормональной активности (табл. 1), что определяет многообразие позитивных и ряд нежелательных эффектов, особенно в ходе длительной гормонотерапии. Гестагены имеют дифференцированный клинический профиль и, кроме того, дают собственные биологические эффекты: оказывают психотропное и нейропротективное действие, обладают антиостеопоретической, дерматопротективной, косметической активностью и др. [23, 25, 27, 40, 41, 60]. Так, комбинированная ЗГТ (гестаген—диеногест) в постменопаузе способствует устранению бессонницы, улучшению общего психофизиологического состояния, выражающегося в улучшении когнитивной функции и способности концентрировать внимание, препятствует увеличению массы тела, улучшает состояние кожи и ее придатков, "омолаживает" женщин [23, 37, 54, 57].

Гестагены при метаболическом синдроме

Совокупность метаболических нарушений у женщин средней и старшей возрастных групп составляют "подводную часть айсберга" проблем, которые в итоге и определяют индивидуальные качество жизни в условиях угасания (прекращения) гормональной активности яичников, а также совокупный прогноз постменопаузы. Метаболический синдром, осложняющий климактерий, как комплекс факторов риска, значительно отягощает течение и прогноз постменопаузы, ведет к увеличению сердечно-сосудистой и общей смертности [20, 47, 64]. В числе составляющих метаболического синдрома наиболее серьезен квартет: андронное (абдоминально-висцеральное) ожирение, нарушение углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия), дислипидемия (гиперлипиде-

Таблица 1

Характеристика гормональной активности основных гестагенов, используемых в России для комбинированной ЗГТ в пери- и постменопаузе [20, 40, 60, 63]

Гестаген	доза, мг/сут	Гормональная активность							
		антиго- надотроп- ная	антиэс- троген- ная	эстрогенная	гестаген- ная	антианд- рогенная	андро- генная	глюко- кортико- идная	антими- нерало- кортико- идная
<i>Прогестерон и его производные</i>									
Прогестерон	100—300	+/-	+	-	+	+/-	-	+/-	+
<i>Изомер прогестерона ретропрогестерон</i>									
Дидрогестерон	5—20	-	+	-	+	+/-	-	-	+/-
<i>Производные 17α-гидроксипрогестерона</i>									
Ципротерона ацетат	1—2	+	+	-	+	+	-	+	-
Медроксипрогестерона ацетат	5—20	+	+	-	+	+/-	+/-	+	-
<i>Производные 19-нортестостерона (норстероиды)</i>									
Норэтистерона ацетат	0,5—1	+	+	+	+	-	+	-	-
Левоноргестрел	0,075—0,15	+	+	-	+	-	+	-	-
Норгестрел	0,25—0,5	+	+	-	+	-	+	-	-
Диеногест	2	+	-	-	+	+	-	-	-

Примечание. + наличие активности; - отсутствие активности; +/- активность может дозозависимо изменяться.

мия, гипертриглицеридемия), артериальная гипертония). Компоненты метаболического синдрома получают дальнейшую прогрессию в постменопаузе. Ожирение, инициируемое возрастными инсулинорезистентностью и относительной гиперандрогенией, серьезно повышает риск фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, мозговой инсульт) и сахарного диабета 2-го типа, ухудшает в целом качество жизни и жизненный прогноз [3, 11, 12, 20, 26]. Возможное "позитивное" следствие ожирения в постменопаузе связано с меньшей предрасположенностью к развитию остеопороза в связи с повышенной периферической конверсией андрогенов в эстрогены [11]. Кроме того, риск рака молочной железы при проведении комбинированной ЗГТ меньше у женщин с ожирением по сравнению с женщинами с пониженной массой тела [59].

Перспективные рандомизированные клинические исследования позволили сделать заключение о том, что дидрогестерон, ципротерона ацетат и диеногест наиболее предпочтительны для коррекции климактерического синдрома и осложнений менопаузы при сопутствующем метаболическом синдроме: указанные гестагены в сочетании с эстрадиолом эффективно препятствуют приросту жировой массы (висцеральному ожирению), ухудшению основных показателей углеводного и липидного обмена [2, 7, 13, 20, 28, 37]. "Гибридный" гестаген диеногест, объединивший лучшие свойства производных прогестерона и 19-нортестостерона, сочетая умеренный антигонадогипотропный эффект и антиандрогенную (до 40% от активности ципротерона ацетата) активность при метаболически нейтральном действии, оптимально дополняет позитивные свойства заместительных эстрогенов при коррекции климактерических расстройств с сопутствующим метаболическим синдромом, в том числе способствуя сохранению женственности фигуры [42, 54, 55]. При этом даже при использовании в составе комбинированной ЗГТ медроксипрогестерона ацетата (2,5 мг/сут) отмечается некоторое уменьшение массы тела, окружности талии, отношения окружности талии к окружности бедер и даже улучшение показателей гликемии и инсулинорезистентности [48, 69].

Отмечено, что добавление гестагенов может в некоторой степени нивелировать благоприятное воздействие заместительных эстрогенов на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность; прежде всего это свойственно более андрогенным и метаболически активным гормонам [20, 37, 65]. По данным проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований дидрогестерон, норэтистерона ацетат (до 0,5 мг/сут) и, возможно, микронизированный прогестерон были признаны нейтральными по влиянию на углеводный обмен [4, 7, 13, 20, 28], тогда как левоноргестрел и медроксипрогестерона ацетат могут дозозависимо повышать инсулинорезистентность и нарушать толерантность к глюкозе, а также изменять липидный спектр крови в проатерогенном направлении [7, 23, 40]. В рандомизированных исследованиях установлено, что комбинированная ЗГТ (гестаген—дидрогестерон) у женщин, не имеющих

сахарного диабета, существенно оптимизирует секреторную активность панкреатических β -клеток, метаболизм и элиминацию инсулина, уровень С-пептида, а также улучшает показатели перорального и внутривенного глюкозотолерантного теста [39, 52].

ЗГТ эффективно воздействует на основные компоненты метаболического синдрома, хотя даже раннее ее начало не всегда формирует должный терапевтический барьер для инсулинорезистентности [4]. Для коррекции последней возможно включение в терапию метформина или тиазолидиндионов, в том числе в комбинации с ЗГТ (гестаген выбора — дидрогестерон) [4].

Гестагены при риске развития сердечно-сосудистых заболеваний

Результаты крупнейших многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (PEPI, HERS, HERS II, ERA, WHI) внесли существенные коррективы в положение о целесообразности проведения ЗГТ у пациенток в постменопаузе с коронарной болезнью сердца и/или проатерогенной дислипидемией (гиперлипидемией) [1, 14, 20, 21, 37, 62, 68]. Вероятно, заместительные эстрогены могут протективно воздействовать на известные факторы риска сердечно-сосудистой заболеваемости, улучшая в ряде случаев течение и прогноз постменопаузы у женщин с ИБС и/или дислипидемией, хотя все же значение ЗГТ для первичной профилактики коронарной болезни сердца достаточно сомнительно [1, 14, 37]. ЗГТ в пери- и постменопаузе способна несколько улучшать общий профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, причем отмечено, что женщины, применяющие ЗГТ, как правило, ведут более здоровый образ жизни (диета, отказ от курения, физическая активность, занятие спортом и др.) — "эффект здоровой пациентки", что может индивидуально оптимизировать сердечно-сосудистый прогноз [37]. Возможность вторичной профилактики ИБС у женщин в пери(пост)менопаузе определяется индивидуальными целевыми установками, своевременным началом ЗГТ и выбором адекватного гестагенного компонента.

Результаты многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований неоднозначно трактуют безопасность комбинированной ЗГТ: прежде всего это касается способности "уравновешивающих" гестагенов изменять протективные сердечно-сосудистые эффекты заместительных эстрогенов [1, 14, 21, 37, 38, 70]. Эти изменения с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (показателей липидного обмена!) могут носить, как правило, неблагоприятный или нейтральный, редко — благоприятный характер [1, 13, 20, 38, 70]. Циклический режим приема гестагенов по сравнению с непрерывным в меньшей степени нивелирует протективное действие заместительных эстрогенов на липидный профиль и показатели гемостаза [21, 22]. Динамика уровня липопротеидов при комбинированной ЗГТ зависит от химической структуры гестагена, его дозы и режима терапии (табл. 2): более андрогенные

Таблица 2

Влияние гестагенного компонента на липидный спектр крови при комбинированной ЗГТ [1, 20, 38, 50, 58]

Гестаген	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	АпоА1	АпоА2	ЛП(а)	Триглицериды
<i>Прогестерон и его производные</i>						
Прогестерон	0	0	0/↑	0	0/↓	0/↑
<i>Изомер прогестерона ретропрогестерон</i>						
Дидрогестерон	0	0	0/↑	0	0/↓	0/↑
<i>Производные 17α-гидроксипрогестерона</i>						
Ципротерона ацетат	↓	↑	↓	↑	↓	↑
Медоксипрогестерона ацетат	↓*	↓	↓	↑	↓	↑
<i>Производные 19-нортестостерона (норстероиды)</i>						
Норэтистерона ацетат	↓*	↑	↓	↑	↓	↓
Левоноргестрел	↓*	↑	↓	↑	↓	↔ (↑*)
Норгестрел	↓*	↑	↓	↑	↓	↔ (↑*)
Диеногест	↔	↔	↓	↑	↓	↔

Примечание. ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; АпоА1 — апопротеин А1; АпоА2 — апопротеин А2; ЛП(а) — липопротеин (а); 0 — нет эффекта; ↔ — нет достоверного эффекта; ↑ — увеличение эффекта; ↓ — уменьшение эффекта; * — прирост эффекта при длительной терапии или высоких дозах.

гестагены небезопасны в отношении проатерогенной трансформации липидного спектра крови. Следует учитывать возможность клинически значимых колебаний основных показателей липидного обмена при циклическом или непрерывном режиме применения гестагенов, особенно при исходной гиперлипидемии [70]. Это диктует необходимость более скрупулезного контроля липидного профиля крови и адекватного реагирования во время прогностически "наихудшей" (гестагеновой) фазы ЗГТ у пациенток с гиперлипидемией и/или ИБС [70].

Для уменьшения негативного действия "уравновешивающих" гестагенов на липидный обмен у женщин с ИБС предлагается отдавать предпочтение C_{21} -, а не C_{19} -стероидам; по возможности назначать гестагены в меньших ("половинных" от стандартных) дозах; при циклических вариантах комбинированной ЗГТ по возможности стремиться к более длительной фазе эстрогенотерапии и к более редкому назначению гестагенов — в конце 2—3 мес эстрогенотерапии [21]. Кроме того, метаболически нейтральные гестагены (дидрогестерон, диеногест) при комбинированной ЗГТ имеют наибольшие преимущества в протективной модификации факторов риска коронарной болезни сердца [7, 11, 13, 15, 22, 34].

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях выявлено, что на липидный обмен гестагены обычно оказывают противоположное влиянию заместительных эстрогенов действие, а именно повышают уровень ХС ЛПНП и снижают уровень ХС ЛПВП. Отмечено, что включение в ЗГТ гестагена в любом виде уменьшает позитивное влияние заместительных эстрогенов на ХС ЛПВП, однако не устраняет его [1], хотя дидрогестерон, но не норгестрел, сохранял способность эстрадиола увеличивать уровень ХС ЛПВП [7]. Выявлено, что отрицательный липидотропный эффект характерен для более андрогенных норстероидов, чем для производных прогестерона [11, 21]. Приводятся также данные о том, что норэтистерона ацетат и в цик-

лическом, и в непрерывном режиме комбинированной ЗГТ не только не подавлял, но даже практически не снижал положительное липидотропное влияние эстрадиола [19]. Выявлено, что гестагены (норэтистерона ацетат и, возможно, левоноргестрел) могут противодействовать эстрогениндуцированному повышению уровня триглицеридов, что может приводить к абсолютному снижению гипертриглицеридемии при комбинированной ЗГТ [1, 19, 22].

Следует учитывать способность "уравновешивающих" гестагенов изменять протекторную противоишемическую, вазодилататорную, антиагрегационную и фибринолитическую активность заместительных эстрогенов [1, 8, 9]. Гестагены дают клинически значимые кардиотропные и вазоактивные эффекты как результат прямого действия на сердце и сосудистую стенку, что следует учитывать при вазомоторной симптоматике климактерия, климактерической кардиомиопатии, сопутствующей сердечно-сосудистой заболеваемости, или ее высоком риске [8, 9].

Диеногест в отличие от норэтистерона ацетата не препятствовал прямому вазодилататорному эффекту эстрадиола и в меньшей степени, чем медоксипрогестерона ацетат, изменял гемокоагуляцию [43]. Среди возможных причин роста тромбозов обсуждается и участие гестагенного компонента (медоксипрогестерона ацетат) в их генезе, хотя использование других гестагенов может быть более благоприятно, особенно у женщин без сопутствующей ИБС [46]. Так, гестагенный компонент может потенцировать антиагрегационную активность заместительных эстрогенов [18, 31]. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях отмечено, что комбинированная ЗГТ (гестаген—норэтистерона ацетат) более значимо, чем моноэстрогенотерапия, снижает уровень фактора VII, фибриногена и потенцирует фибринолиз; вместе с тем наблюдающееся уменьшение уровня анти-тромбина III может стать предиктором повышения

риска венозного тромбоза [19, 32]. Кроме того, комбинированная ЗГТ (гестаген—левоноргестрел) эффективно корригирует нарушение антитромбогенной активности стенок сосудов, нормализует адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов и улучшает основные показатели системы гемостаза у женщин с климактерическим синдромом [17, 18].

Слагающими вазоактивного действия прогестерона являются свойства, подобные антагонистам кальция, и антиминералокортикоидная активность; в свою очередь норстероиды могут ослаблять или нивелировать позитивное действие эстрогенов на сосудистую стенку [8, 9, 11, 16]. Гестагены, в частности прогестерон, с повышением дозы могут оказывать сосудосуживающее действие на артерии, хотя это не всегда инициирует рост внутрисосудистого давления и региональную ишемию [22, 46]. Вены к действию гестагенов, как правило, резистентны, хотя приводятся данные и о способности гестагенов вызывать венодилатацию у женщин с варикозным расширением вен, что может вызывать стаз крови [49]. В пери- и постменопаузе у женщин с нормотензией ЗГТ не оказывает достоверного влияния на АД [37], однако при артериальной гипертензии (особенно в период перименопаузы) ЗГТ может существенным образом оптимизировать эффективность базовой гипотензивной терапии и сердечно-сосудистый прогноз в целом [10, 16]. "Вынужденное" использование гестагенного компонента (предпочтительно метаболически нейтральных гормонов) при интактной матке, как правило, не уменьшает положительные эффекты эстрогенотерапии при сопутствующей артериальной гипертензии [10, 16].

Гестагены при эндокринной патологии

Раннее или преждевременное наступление менопаузы, развернутая картина климактерического синдрома характерны для многих эндокринных заболеваний и синдромов (сахарный диабет, тиреотоксикоз, гипотиреоз, гиперпролактинемия и др.) [12, 13]. Со своей стороны менопауза осложняет течение эндокринной патологии, например ухудшает сердечно-сосудистый прогноз при сахарном диабете или ускоряет развитие остеопороза при тиреотоксикозе или гиперпролактинемии [12]. Сочетание заболеваний эндокринной системы и составляющих климактерического синдрома создает условия для взаимоотношения, маскировки клинических проявлений заболеваний или изменения течения основного эндокринного заболевания как самого по себе, так и на фоне ЗГТ [3]. Назначение комбинированной ЗГТ целесообразно лишь после компенсации сопутствующего пери- и постменопаузе эндокринного заболевания [12, 13], однако именно гестагенный компонент может изменять безопасность гормонотерапии при сопутствующих эндокринопатиях. Как правило, дидрогестерон может стать наиболее удачным гестагенным компонентом ЗГТ при многих эндокринных заболеваниях и эндокринопатиях, а именно при ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете, гипотиреозе [11, 13].

В течение многих лет существовало мнение о безусловном противопоказании к назначению ЗГТ

у женщин с сахарным диабетом. Современный подход позволил значительно расширить показания к ЗГТ у этой категории больных сахарным диабетом, что было в частности детерминировано появлением новых, более безопасных и метаболически нейтральных гестагенов. Использование ЗГТ с правильно подобранным гестагенным компонентом (норэтистерона ацетат при краткосрочных и дидрогестерон при долгосрочных режимах) не ухудшает состояние углеводного обмена у женщин с сахарным диабетом 2-го типа [4, 5]. Факт относительной безопасности применения дидрогестерона или (несколько в меньшей степени) норэтистерона ацетата у пациенток с сахарным диабетом в пери- и постменопаузе, главным образом при сахарном диабете 2-го типа, продемонстрирован при ЗГТ длительностью не более 18 мес [2—4]. Улучшение показателей гликемии, Hb A_{1c} и чувствительности к инсулину у женщин с сахарным диабетом 2-го типа при комбинированной ЗГТ (гестаген—норэтистерона ацетат), кроме того, сопровождалось увеличением содержания глобулина, связывающего половые стероиды, и снижением гиперандрогении [30]. Использование низких доз норэтистерона ацетата (0,5 мг/сут) при длительной комбинированной ЗГТ у женщин, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, по данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, способствует снижению уровня глюкозы и С-пептида, позитивному воздействию на липидный спектр крови и гемостатические показатели [51]. Отмечено позитивное действие 6-месячной комбинированной ЗГТ (гестаген—ципротерона ацетат) в циклическом режиме на углеводный (уменьшение уровня Hb A_{1c}) и липидный обмен у пациенток в постменопаузе с сахарным диабетом 2-го типа [14]. В дни применения гестагенов при циклических режимах ЗГТ у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа важно соблюдать правило коррекции дозы базовых инсулинов (на 2—6 ЕД/сут), причем инсулинотерапия может расширять возможности проведения ЗГТ в долгосрочном режиме (гестаген—выбора—дидрогестерон) [4].

Метаболически нейтральное действие и отсутствие андрогенной активности дидрогестерона позволяют определить его как оптимальный "уравновешивающий" гестаген для комбинированной ЗГТ у женщин, страдающих сахарным диабетом [2—4, 7, 13]. Способность медроксипрогестерона ацетата и левоноргестрела дозозависимо ухудшать углеводный обмен может ограничивать их использование у женщин с сахарным диабетом 2-го типа [3]. Вместе с тем в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (PERI, HERS и др.) выявлено, что даже при длительной комбинированной ЗГТ (гестаген—медроксипрогестерона ацетат в дозе 2,5 мг/сут), в том числе у женщин с сахарным диабетом, значимо по сравнению с плацебо-группой улучшаются показатели углеводного обмена (гликемия натощак, глюкозотолерантный тест, инсулинопродукция, инсулинорезистентность) и снижается количество вновь выявляемых случаев сахарного диабета [36, 48].

Ципротерона ацетат (используется в циклическом режиме комбинированной ЗГТ) и диеногест

(используется в непрерывном, комбинированном режиме ЗГТ), являясь гестагенами с антиандрогенными свойствами, предоставляют важную дополнительную возможность для индивидуализации ЗГТ при явлениях гиперандрогении (абдоминальное ожирение, акне, себорея, андрогенная алопеция, гипертрихоз, гирсутизм). Диеногест не влияет на глобулин, связывающий половые стероиды, что не вызывает вытеснения тестостерона из связи с транспортным белком и соответственно не повышает содержания активных свободных фракций последнего, которые дают анаболический эффект. Кроме того, в отличие от большинства норстероидов прием диеногеста вызывает снижение уровня инсулиноподобного фактора роста I [44].

Умеренно выраженная минералокортикоидная активность некоторых C_{19} -гестагенов (левоноргестрел, норэтистерона ацетат) находит успешное использование при лечении климактерического синдрома у женщин с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью, а андрогенная (норстероиды) — для достижения позитивного анаболического эффекта, восполнения сексуального дисбаланса, гармонизации половой жизни и нормализации либидо у женщин средней и старшей возрастных групп [13, 23, 27]. При выраженном повышении либидо, особенно в отсутствие полового партнера, в составе ЗГТ в период перименопаузы предпочтительнее использовать антиандрогенные гестагены (ципротерона ацетат) [23].

Отмечены клиническая эффективность и безопасность проведения комбинированной ЗГТ (гестаген—ципротерона ацетат) при коррекции климактерических расстройств у женщин с сопутствующим гипотиреозом, компенсированным L-тироксинотерапией [29]. В целом при проведении ЗГТ у пациенток с гипотиреозом необходимо учитывать, что увеличение уровня тироксинсвязывающего глобулина и соответственно уменьшение свободных фракций тиреоидных гормонов в ходе гормонотерапии может приводить к декомпенсации гипотиреоза и потребовать коррекции дозы L-тироксина [12]. Кроме того, в постменопаузе при тиреотоксикозе или при использовании высоких доз L-тироксина у женщин с гипотиреозом возможно более существенное повышение риска остеопороза, для коррекции которого эффективно применение комбинированных эстроген-гестагенных (гестагены—норстероиды) препаратов для ЗГТ, в том числе вместе с препаратами кальция и витамина D. При наличии показаний к хирургическому лечению патологии щитовидной железы (функциональная автономия и др.) применение ЗГТ и препаратов L-тироксина следует начинать после операции [12].

Коррекция гиперпролактинемического гипогонадизма и менопаузы может в ряде случаев сопровождаться увеличением уровня пролактина (роста пролактиномы!) при ЗГТ, несмотря на очевидную пользу последней для коррекции симптоматики климактерия и профилактики постменопаузального остеопороза [12]. Комбинированная ЗГТ (гестаген—норэтистерона ацетат) совместно с агонистами дофамина у пациенток с различными формами гиперпролактинемии не вела к росту уровня про-

лактина и размеров аденомы при явной положительной динамике вазомоторных, психоэмоциональных и урогенитальных проявлений климакса, а также протективном воздействии на кость [12].

Гестагены при остеопорозе

В многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрирована чрезвычайно важная способность заместительных эстрогенов оказывать антирезорбтивное действие на костную ткань и соответственно предотвращать потерю минеральной плотности костной ткани, снижая риск переломов в постменопаузе [7, 20, 68]. "Уравновешивающие" гестагены могут существенно дополнять остеопротективную активность заместительных эстрогенов. Так, гестагены оказывают прямое (через специфические рецепторы на остеобластах) и опосредованное (блокада рецепторов к глюкокортикоидам, снижение ингибирующего действия последних на кость) позитивное действие на костную ткань [20], причем прогестерон стимулирует пролиферацию остеобластов, повышая выделение инсулиноподобного фактора роста II [24]. Вместе с тем особенности действия гестагена на костную ткань в значительной степени зависят от структуры гормона и требуют дальнейшего уточнения. В настоящее время для длительной ЗГТ при остеопении и риске остеопороза целесообразно использовать комбинированные препараты, гестагенный компонент которых представлен более андрогенными норстероидами (левоноргестрел, норэтистерона ацетат, норгестрел) [20, 23]. Кроме того, C_{19} -гестагены, обладающие андрогенной активностью, обуславливают позитивный при остеопорозе и остеопении анаболический эффект. В проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях выявлено, что дидрогестерон или диеногест не уменьшают или даже потенцируют антиостеопоретическую активность эстрадиола, увеличивая минеральную плотность костной ткани [7, 44, 66, 67]. Отмечено, что большие дозы медроксипрогестерона ацетата протективно действуют на кортикальное вещество костей, но не на губчатое [20].

При анализе эффективности различных вариантов ЗГТ у женщин с хирургической менопаузой было выявлено, что добавление норэтистерона ацетата к 17β -эстрадиолу в непрерывном режиме по сравнению с циклическим трехфазным более существенно улучшает показатели минеральной плотности костной ткани [19]. Авторы объясняли данный факт худшей при трехфазном режиме ЗГТ эффективностью норэтистерона ацетата, так как последний не мог обеспечивать необходимую для стабилизации ремоделирования непрерывную монотонность воздействия [19]. Вообще непрерывный режим назначения гестагенов с эстрогенами более надежно защищает костную ткань, чем прием гестагенов в циклическом режиме [20].

Значимые побочные эффекты гестагенов

Побочные эффекты и переносимость комбинированного гормонального препарата для ЗГТ в значительной степени определяются гестагенным

компонентом. Наиболее выражена значимость гестагенного компонента в составе непрерывной комбинированной терапии, поскольку и длительность приема, и суммарная доза гестагена при таком режиме больше, чем при циклических схемах [27]. Вероятно, наименьшую побочную эффективность можно ожидать от комбинированных трансдермальных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ, которые уже используются за рубежом и проходят апробацию в России.

Наиболее существенное осложнение ЗГТ связано с риском инициации так называемых гинекологических опухолей; именно он (риск) и определяет скептическое отношение и даже откровенный негативизм врачей и потенциальных пациенток к целесообразности проведения ЗГТ в пери- и постменопаузе. Как отмечалось выше, при интактной матке обязательным условием профилактики пролиферативного действия на эндометрий является включение в базовую заместительную эстрогенотерапию "уравновешивающих" гестагенов в циклическом или непрерывном режиме.

Непрерывная комбинированная ЗГТ может приводить к стимуляции молочных желез, что сопровождается их нагрубанием, болезненностью и увеличением плотности на маммограмме [23, 25]. При наличии доброкачественных заболеваний молочных желез целесообразно назначать производные прогестерона, но не андрогенные норстероиды [23]. Согласно результатам большинства эпидемиологических и рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, добавление современных гестагенов (в минимально приемлемых дозах) к заместительным эстрогенам не устраняет, не снижает и практически не повышает риск возникновения рака молочной железы [20, 68]. С точки зрения риска рака молочной железы наиболее приемлемы по возможности короткие курсы комбинированной ЗГТ [66]; при ЗГТ длительностью более 5 лет значительно увеличивается риск рака молочной железы [7, 68]. Вообще соотношение польза/риск с учетом индивидуальных данных скрининга по раку молочной железы и/или эндометрия является определяющим при проведении длительной ЗГТ.

Длительное применение гестагенов (повышают риск токсичности пероральных эстрогенов) может ухудшать показатели печеночного метаболизма и при предрасполагающих условиях приводить к развитию холестаза, холелитиаза или холецистита [68]. Производные 19-нортестостерона оказывают наибольшее гепатоцеллюлярное действие по сравнению с натуральным прогестероном и его производными, а диеногест практически лишен гепатоцеллюлярной активности и соответственно гепатотоксичности [23, 42, 54]. Вероятность гепатотоксичности гестагенов тем не менее более очевидна лишь при уже имеющихся изменениях деятельности гепатобилиарной системы, нарушении рациональных режимов дозирования либо при сопутствующем использовании ксенобиотиков, ухудшающих печеночный метаболизм и клиренс. Трансдермальные формы гестагенов минимизируют риск гепатоцеллюлярного действия.

По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования было выявлено, что

чувство тревоги уменьшается при использовании в составе комбинированной циклической ЗГТ дидрогестерона или медроксипрогестерона ацетата, но не норэтистерона ацетата [33]. В этом же исследовании отмечено, что выраженность депрессии существенно снижалась при приеме медроксипрогестерона ацетата и незначительно повышалась при использовании других гестагенов [33]. Следует учитывать возможность появления депрессивных симптомов при подключении к ЗГТ гестагенов в циклическом режиме; к группе риска относятся пациентки с указанием на послеродовую депрессию, предменструальный синдром [45, 53, 70]. В последних случаях целесообразно использовать непрерывный комбинированный режим ЗГТ.

Длительная ЗГТ может увеличить риск прокоагуляционных изменений и тромбоза (тромбоэмболии): заместительная моноэстрогенотерапия повышает риск венозного тромбоза, а комбинированная эстроген-гестагенная ЗГТ — венозного и/или артериального тромбоза [10, 68]. Гестагенный компонент комбинированной ЗГТ (главным образом норстероиды) дозозависимо вызывает рост тонуса артерий преимущественно в месте нарушения целостности сосудистой стенки и повреждения эндотелия и ухудшает реологические показатели крови, что может инициировать гемокоагуляцию, артериальный тромбоз и повышать риск диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [10]. Вместе с тем возможная "прокоагуляционная" направленность действия ряда метаболически активных (гепатотропных) гестагенов (снижение активности противосвертывающей системы, уровня протеина С, активности фибринолиза, истощение антитромбина III и др.) проявляется главным образом при предрасполагающих ситуациях (атеросклероз, ИБС, нарушение мозгового кровообращения, хроническая венозная недостаточность и др.) и нарушении оптимальных режимов дозирования (длительная гормонотерапия, высокие дозы гормонов), причем дезагреганты в малых дозах могут эффективно снижать коагуляционный риск длительной ЗГТ [10, 18].

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что "вынужденное" использование "уравновешивающих" гестагенов при комбинированной ЗГТ у женщин с интактной маткой качественно определяет итоговую эффективность и безопасность гормонотерапии и даже может стать удачным дополнением к ее суммарному результату. В каждом конкретном случае врач, ориентируясь на индивидуальный статус пациентки, должен четко определить цель, которая должна быть достигнута при проведении эстроген-гестагенной терапии. Дифференцированный подход к назначению комбинированной ЗГТ с учетом сопутствующей патологии позволяет избежать возможных нежелательных последствий и побочных эффектов гестагенотерапии. Также важно соблюдать основной принцип комбинированной ЗГТ — оптимальная доза эстрогена при минимальном количестве гестагена [7].

Опираясь на данные многочисленных (многоцентровых) рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, можно следующим образом сформулировать современные требования к "идеальному" гестагену для комбинированной ЗГТ: гестаген должен не уменьшать либо потенцировать позитивную активность заместительных эстрогенов; оказывать стабильное антипролиферативное действие на эндометрий и молочные железы; быть метаболически нейтральным; по возможности обладать дополнительными позитивными характеристиками при сопутствующих эндокринопатиях.

Анализ результатов многочисленных рандомизированных исследований по комбинированной ЗГТ в пери(пост)менопаузе (в том числе с использованием Internet-ресурса — MEDLINE, PubMed и др.) позволяет сделать следующее заключение: при комбинированном варианте ЗГТ предпочтительнее в перименопаузе назначать дидрогестерон, а в постменопаузе — дидрогестерон и, возможно, диеногест. Вероятно, остается оправданным и относительно безопасным применение при кратковременной ЗГТ левоноргестрела (не более 0,15 мг/сут) и норэтистерона ацетата (не более 0,5 мг/сут). Таким образом, среди современных гестагенов прежде всего дидрогестерон может рассматриваться в качестве оптимального компонента комбинированной ЗГТ и в пери-, и в постменопаузе, в том числе с разнообразной сопутствующей патологией.

Следует также отметить перспективность использования в постменопаузе тканеселективного регулятора эстрогенной активности (STEAR) тиболона для монотерапии климактерических расстройств, протерогенной сердечно-сосудистой патологии и остеопороза [25]. Метаболиты этого синтетического норстероида обладают уникальной способностью одновременно проявлять эстрогенное, гестагенное и андрогенное действие, протективно действуя в постменопаузе на сердечно-сосудистую систему, костную ткань, центральную нервную систему, урогенитальный тракт, причем без стимуляции эндометрия и молочных желез [25].

ЛИТЕРАТУРА

1. Грацианский Н. А. // Кардиология. — 1996. — Т. 36, № 6. — С. 4—18.
2. Григорян О. Р., Чернова Т. О., Анциферов М. Б. // Пробл. репрод. — 2001. — Т. 7, № 4. — С. 53—61.
3. Григорян О. Р., Анциферов М. Б. // Акуш. и гин. — 2002. — № 5. — С. 51—54.
4. Григорян О. Р., Анциферов М. Б. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 27. — С. 1518—1523.
5. Дедов И. И., Григорян О. Р., Чернова Т. О., Анциферов М. Б. Заместительная гормональная терапия у женщин, больных сахарным диабетом 2-го типа в климактерии: Практическое руководство. — М., 1999.
6. Зайдиева Я. З., Липатенкова Ю. И. // Гинекология. — 2000. — Т. 2, № 5. — <http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology/00-05/>
7. Зайдиева Я. З. // Гинекология. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 10—15.
8. Караченцев А. Н., Сергеев П. В., Матюшин А. И. // Пробл. эндокринол. — 1996. — Т. 42, № 2. — С. 42—45.
9. Караченцев А. Н., Сергеев П. В. // Пробл. эндокринол. — 1997. — Т. 43, № 2. — С. 45—53.
10. Караченцев А. Н., Кузнецова И. В. // Акуш. и гин. — 2004. — № 3. — С. 13—16.
11. Катхурья Ю. Б., Мельниченко Г. А., Чазова Т. Е. // Рус. мед. журн. — 2000. — Т. 8, № 18. — С. 764—767.
12. Катхурья Ю. Б., Калашикова М. Ф., Мельниченко Г. А. // Гинекология. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 35—38.
13. Клиническая эффективность заместительной гормональной терапии: Пособие для врачей / Серов В. Н., Сметник В. П., Балан В. Е. и др. — М., 2001.
14. Козлов С. Г., Доценко Ю. В., Санкова А. В. и др. // Кардиология. — 2002. — Т. 42, № 7. — С. 47—52.
15. Краснова И. А., Суцкович Л. В., Климова И. В. и др. // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. — 2001. — № 1. — С. 68—72.
16. Майчук Е. Ю., Юренева С. В., Печенкина И. В., Мартынов А. И. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 9. — С. 507—510.
17. Попков С. А., Гуревич К. Г., Булгаков Р. В., Лебедь С. В. // Гинекология. — 2002. — Т. 4, № 2. — http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology/02_02/
18. Репина М. А. // Гинекология. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 120—124.
19. Рубченко Г. И., Краснопольский В. И., Лукашенко С. Ю. и др. // Пробл. репрод. — 1999. — № 3. — <http://www.rusmedserv.com/problreprod/3-99/>
20. Руководство по климактерии: Руководство для врачей / Под ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова. — М., 2001.
21. Савельева Г. М., Бреусенко В. Г., Крюченкова М. Е. и др. // Рус. мед. журн. — 1999. — Т. 1, № 1. — <http://www.rmj.net/practgin/tl/n1/>
22. Санкова А. В., Григорян О. Р., Козлов С. Г. и др. // Пробл. репрод. — 1999. — № 5. — <http://www.rusmedserv.com/problreprod/5-99/>
23. Серебренникова К. Г., Чумакова Н. В. // Гинекология. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 147—151.
24. Сметник В. П. // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 4, № 10. — С. 13—16.
25. Сметник В. П., Kloosterboer H. J. // Климактерий. — 2003. — № 1. — С. 1—4.
26. Сторожак Г. И., Стародубова А. В., Кисляк О. А. // Сердце. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 137—140.
27. Тихомиров А. Л., Олейник Ч. Г. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 16. — <http://www.rmj.ru/>
28. Тихомиров А. Л., Олейник Ч. Г. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 14. — <http://www.rmj.ru/>
29. Хашиева Т. Х., Эседова А. Э. // Гинекология. — 2001. — Т. 3, № 1. — http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology/01_01/
30. Andersson B., Mattsson L. A., Hahn L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 638—643.
31. Bar J., Tepper R., Fuchs J. et al. // Obstet. and Gynecol. — 1993. — Vol. 81. — P. 261—264.
32. Borgfeldt C., Li C., Samsioe G. // Climacteric. — 2004. — Vol. 7, N 1. — P. 78—85.
33. Cognacci A., Arangino S., Baldassari F. et al. // Maturitas. — 2004. — Vol. 48, N 4. — P. 456—462.
34. Chang T. C., Lien Y. R., Chen M. et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2004. — Vol. 83, N 7. — P. 661—666.
35. De Lignieres B. // Clin. Ther. — 1999. — Vol. 21. — P. 41—60.
36. Espeland M. A., Hogan P. E., Fineberg S. E. et al. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 10. — P. 1589—1595.
37. Genazzani A. R. // Maturitas. — 2001. — Vol. 38. — P. 263—271.
38. Godland I. F. // Fertil. and Steril. — 2001. — Vol. 75, N 5. — P. 898—915.
39. Godland I. F., Manassiev N. A., Felton C. V. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2004. — Vol. 60, N 5. — P. 541—549.
40. Goeretzleher G. // Drugs of Today. — 2001. — Vol. 37. — Suppl. G. — P. 1—3.
41. Graham J., Clarke C. // Endocr. Rev. — 1997. — Vol. 18, N 4. — P. 502—515.
42. Graser T., Koytchev R., Romer T. et al. // Drugs of Today. — 1999. — Vol. 35. — Suppl. C. — P. 115—126.
43. Graser T. // Drugs of Today. — 2001. — Vol. 37. — Suppl. G. — P. 87—99.
44. Graser T., Romer T., Wiedey K., Janaud A. // Climacteric. — 2001. — Vol. 4. — P. 332—342.
45. Hogervost E., Boshuissen M., Riedel W. et al. // Psychoneuroendocrinology. — 1999. — Vol. 24. — P. 43—68.
46. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. // J. A. M. A. — 1998. — Vol. 280. — P. 605—613.
47. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 683—689.

48. Kanaya A. M., Herrington D., Vittinghoff E. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 138, N 1. — P. 1–9.
49. Kuhl H. // *Drugs of Today.* — 1996. — Vol. 32. — Suppl. H. — P. 25–31.
50. Lauritzen C. // *Gynakol. Prax.* — 2000. — Bd 24. — S. 251–260.
51. McKenzie J., Jaap A. J., Gallacher S. et al. // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2004. — Vol. 59, N 7. — P. 524–525.
52. Morin-Papunen L. C., Vauhkonen I., Ruukonen A. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 150, N 5. — P. 705–714.
53. Natale V., Albertazzi M., Zini M. et al. // *Br. J. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 108. — P. 286–290.
54. Oettel M., Graser T., Hoffman H. // *Drugs of Today.* — 2001. — Vol. 37. — Suppl. G. — P. 3–15.
55. Okada M., Nomura S., Ikoma Y. et al. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26, N 4. — P. 1088–1092.
56. Pike M. C., Ross R. K. // *Steroids.* — 2000. — Vol. 65. — P. 659–664.
57. Saletu B. // *Drugs of Today.* — 2001. — Vol. 37. — Suppl. G. — P. 39–62.
58. Sanada M., Tsuda M., Kodama I. et al. // *Menopause.* — 2004. — Vol. 11, N 3. — P. 331–336.
59. Santen R. J., Pinkerton J., McCartney C., Petroni G. R. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 1. — P. 16–23.
60. Schindler A. E. // *Gynecol. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 13. — Suppl. 6. — P. 35–40.
61. Schneider H. *Hormone Replacement Therapy and Quality of Life.* — Carnforth, 2002.
62. Shah S. H., Alexander K. P. // *Curr. Treat. Opt. Cardiovasc. Med.* — 2003. — Vol. 5, N 1. — P. 25–33.
63. Sitruk-Ware R. // *J. North Am. Menopaus. Soc.* — 2002. — Vol. 9, N 1. — P. 6–15.
64. Spences C. P., Godsland L. F., Stevenson J. C. // *J. Gynecol. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 11, N 5. — P. 341–355.
65. Stevenson J. C., Crook D., Godsland I. F. et al. // *Drugs.* — 1994. — Vol. 47. — Suppl. 2. — P. 35–41.
66. Stevenson J. C., Teter P., Lees B. // *Maturitas.* — 2001. — Vol. 38, N 2. — P. 197–203.
67. Tobias J. H. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 1194–1198.
68. U. S. Preventive Task Force (USPSTF) // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 137. — P. 834–839.
69. Utian W. H., Gass M. L., Pickar J. H. // *Menopause.* — 2004. — Vol. 1, N 3. — P. 306–314.
70. Weintraub M. S., Grosskopf I., Charach G. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 1803–1806.

Поступила 16.12.04

© Н. П. ГОНЧАРОВ, Г. В. КАЦИЯ, 2006

УДК 612.43/45.018.2-053.2

Н. П. Гончаров, Г. В. Кация

ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН И АДРЕНАРХЕ

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

Первое сообщение об усилении продукции 17-кетостероидов в организме здоровых детей до начала пубертата было опубликовано N. Talbot и соавт. в 1943 г. [53]. F. Albright и соавт. [1] ввели понятие "адренархе", которым все пользуются последние 50 лет. Позднее, с появлением более совершенных методов, было показано, что усиление экскреции 17-кетостероидов в этот период развития обусловлено повышенной секрецией корой надпочечников дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) [4]. Необходимо подчеркнуть, что содержание других надпочечниковых андрогенов — андростендиона и 11 β -гидроксиандростендиона — в период адренархе не увеличивается. Усиление их секреции регистрируется в возрасте 6–8 лет, т. е. несколько отстает от активации секреции ДГЭА.

Необходимо помнить о том, что андростендион является и продуктом метаболизма ДГЭА в периферических тканях. В отличие от него 11 β -гидроксиандростендион может образовываться только в корковом слое надпочечников, что обусловлено наличием соответствующей ферментной системы, которая локализована в ткани надпочечников [4].

В специальном исследовании с участием большого числа детей доказана тесная корреляция между нарастанием продукции ДГЭА в возрасте 6–8 лет и увеличением костного возраста детей. Уровень ДГЭА прогрессивно увеличивался, достигая максимума к 20 годам. Одновременно увеличивалась и экскреция с мочой 17-кетостероидов. Маркером секреции андростендиона является уровень 11 β -гидроксиандростендиона, так как пул андростендиона, как мы уже говорили, зависит от пери-

ферического превращения ДГЭА в данный стероид [12, 28, 40].

Главным и основным маркером адренархе является ДГЭАС, циркулирующий в периферической крови, и усиление его секреции в этот период предшествует началу гонадархе (пубертату) [48]. Концентрация ДГЭАС более информативна по сравнению со свободной формой стероида, так как сульфатная форма имеет продолжительность периода полураспада до 8–10 ч, тогда как свободный ДГЭА элиминируется из крови очень быстро (8–30 мин).

Реакция сетчатой зоны коры надпочечников на экзогенный АКТГ в различные периоды развития ребенка различна по степени выброса ДГЭА в кровь. В то же время супрессивный эффект дексаметазона не зависит от возраста [29].

До пубертата отсутствуют половые различия в количестве циркулирующего ДГЭА и его сульфата [13, 15–17, 61, 62]. Эта закономерность распространяется и на ранний пубертат, вплоть до стадии III по Таннеру. Слабовыраженная андрогенная активность ДГЭА способствует тому, что период адренархе (около 2 лет) протекает незаметно, и эндокринологи часто забывают о независимости адренархе от процесса пубертата, хотя у человека и высших обезьян оно всегда предшествует наступлению пубертата.

Принципиальное различие этих процессов заключается в механизмах регуляции. Пубертат всегда начинается с активации комплекса гипоталамус—гипофиз—гонады с повышением секреции гипоталамического гонадолиберина и/или чувствительности к нему гонадотропинов. В то же время период адренархе не сопровождается активацией секреции ни гонадолиберина, ни гонадотропинов.

Это наиболее четко проявляется на модели преждевременного полового развития. Для данной патологии центрального генеза у детей младше 6 лет характерно повышение уровня как гонадотропинов, так и половых стероидов, тогда как продукция надпочечниковых андрогенов остается неизменной и сопоставима с таковой у здоровых детей, паритетных по возрасту. Аналогичная ситуация наблюдается и у больных с дисгенезией гонад (синдром Тернера), у которых введение гонадолиберина сопровождается усилением секреции ЛГ и ФСГ; при этом продукция ДГЭА не изменяется [48].

Как уже отмечалось, уровень АКТГ и соответственно кортизола в период адrenaрхе остается неизменным, что свидетельствует о наличии дополнительного механизма, обеспечивающего активацию синтеза ДГЭА и андростендиона. Давно возникший вопрос о характере управления повышенной продукцией надпочечниковых андрогенов до настоящего времени не получил однозначного ответа.

По аналогии с участием ангиотензина в регуляции секреции альдостерона клубочковой зоной и АКТГ в регуляции синтеза кортизола пучковой зоной коры надпочечников была выдвинута гипотеза о наличии фактора, специфически ответственного за синтез андрогенов в сетчатой зоне. Из гипофиза был выделен ряд пептидов, производных проопиомеланокортина, возможных кандидатов на роль регуляторов синтеза ДГЭА и ДГЭАС [32, 44]. Однако их специфическое действие на стероидогенез не было доказано.

Согласно другой гипотезе, адrenaрхе наступает в результате действия внутринадпочечниковых факторов, которые вызывают постепенное созревание клеток сетчатой зоны и специфические изменения их ферментных систем стероидогенеза.

В частности, таким ключевым ферментом может быть 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа, активность которой в детском возрасте динамично изменяется, а это в свою очередь может менять структуру образующихся стероидов. Так, повышенное образование андростендиона может приводить к увеличению образования эстрогенов, которые, как известно, могут в свою очередь ингибировать активность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. В процессе регуляции направленности стероидогенеза могут также принимать участие такие ферментные системы, как 17,20-лиаза P-450C-17 α -гидроксилаза и/или P-450-редуктаза. Периферическая трансформация надпочечниковых андрогенов в половые биологически активные стероиды играет важную роль в формировании и развитии половых признаков в процессе полового развития.

Сетчатая зона как место синтеза ДГЭА и его сульфатной формы является "преемницей" зародышевой зоны коры надпочечников, продуцирующей в огромных количествах ДГЭА — предшественник синтеза эстрогенов в плаценте. Как известно, к 6 годам заканчивается созревание морфоструктуры сетчатой зоны, что и обеспечивает начало последовательного нарастания синтеза ДГЭА, который характеризуется наличием к этому времени комплекса ферментных систем стероидогенеза.

Какое же биологическое значение для развития организма имеет период адrenaрхе с нарастающей

продукцией ДГЭА? Это связано с началом ускорения роста ребенка. Возможно, ДГЭА активирует гормон роста в этот период. Один из доказанных эффектов введения экзогенного ДГЭА — это активация образования инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-I). Последний, как известно, является медиатором биологического действия гормона роста. Важная роль повышения продукции ДГЭА в период адrenaрхе связана с его влиянием на уровень глобулина, связывающего половые гормоны. Его содержание в крови в этом случае снижается, а это в свою очередь увеличивает уровень биологически доступного тестостерона. Необходимо особо подчеркнуть, что адrenaрхе характерно только для человека и человекообразных обезьян. У низших обезьян адrenaрхе отсутствует. У детенышей этих обезьян сразу после рождения регистрируется высокий уровень ДГЭА, который неуклонно уменьшается без последующего повышения. Очевидно, у них источником образования ДГЭА является зародышевая кора, и динамика уровня ДГЭА в крови отражает процесс ее инволюции. У шимпанзе уровень ДГЭА начинает повышаться с 5 лет, т. е. за 2 года до усиления синтеза тестостерона гонадами. Очевидно, надпочечниковые андрогены играют ключевую роль в запуске полового созревания. У низших обезьян этот процесс начинается раньше, чем у человека и человекообразных обезьян. У нелеченых детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН) и повышенной продукцией ДГЭА процесс полового созревания ускорен. Возможно, это характерно только для отряда приматов и не является универсальным биологическим явлением. Например, у грызунов, надпочечники которых практически не синтезируют ДГЭА, процесс пубертата наступает рано и контролируется, по-видимому, другими факторами.

Предполагается, что среди возможных регуляторов секреции ДГЭА определенную роль играет гормон роста. Основные аргументы в пользу этого предположения следующие: возрастная динамика гормона роста полностью совпадает с возрастными изменениями в концентрации ДГЭА в крови; кроме этого, что не менее важно, найдены рецепторы в ткани коры надпочечников к гормону роста. Введение экзогенного СТГ сопровождается усилением продукции ДГЭА [52].

Большые с семейными формами дефицита глюкокортикоидных рецепторов имеют низкий уровень кортизола и ДГЭА в крови. У них отсутствует адrenaрхе. Заместительная терапия не приводит к подавлению повышенной продукции АКТГ [58].

Важно отметить, что дети с изолированным дефицитом гонадотропинов имеют нормальное развитие адrenaрхе. В то же время у детей с надпочечниковой недостаточностью адrenaрхе отсутствует. Эти данные с большой степенью вероятности свидетельствуют о доминирующей роли изменения активности ферментов стероидогенеза: снижении активности 3 β -ол-стероиддегидрогеназы и повышении активности 17,20-лиазы и 17-гидроксилазы [30] в развитии процесса адrenaрхе. Еще раз необходимо подчеркнуть, что адrenaрхе и гонадархе контролируются разными независимыми механизмами (см. таблицу).

Клинические доказательства раздельного контроля процессов адrenaрхе и гонадархе

Патология	Адренархе	Гонадархе
Преждевременное адrenaрхе	+	-
Первичная надпочечниковая недостаточность	-	+
Идиопатическое ускорение пубертата (< 6 лет)	-	+
Идиопатическое ускорение пубертата (> 6 лет)	+	+
Синдром Тернера	+	-
Синдром Кальмана	+	-
Конституциональная задержка развития	-	-

Преждевременное адrenaрхе и его значение в последующем становлении репродуктивной функции и формировании ее патологии

Преждевременное адrenaрхе определяется как состояние с ранним усилением продукции надпочечниковых гормонов и как следствие наступлением пубархе у девочек раньше 8 лет и у мальчиков раньше 9 лет [12]. Оно может сопровождаться появлением волос в подмышечной впадине, но этого признака может и не быть. Никаких других симптомов нарушения полового развития нет. Чаще всего ускоренное адrenaрхе развивается в 3–8 лет, а иногда оно может наступить и в 6 мес. Необходимо подчеркнуть, что появление раннего адrenaрхе, как и состояние преждевременного полового развития, намного чаще регистрируется у девочек (примерно в 10 раз чаще, чем у мальчиков) [50, 51].

У детей с церебральными нарушениями частота развития преждевременного адrenaрхе увеличивается, половые различия исчезают [31, 55]. Необходимо заметить, что эти дети не имеют проблем с развитием и поведением. Избыток массы тела, обусловленный ожирением, также способствует наступлению преждевременного адrenaрхе [25, 39].

Всегда нужно помнить о необходимости постоянного мониторинга за такими детьми, так как в последующий период жизни это состояние может быть причиной нарушений функции репродуктивной системы. Они будут вторичны как следствие повышенной продукции ДГЭА и ДГЭАС в раннем детстве. Нельзя также забывать о возможности повышения чувствительности тканей-мишеней к андрогенам типа тестостерона и андростендиона, которые легко образуются с участием соответствующих ферментных систем из ДГЭА. В этом случае увеличивается также образование важного метаболита ДГЭА — 3 β -андростендиола и его глюкоуронида, который, как известно, оказывает выраженное андрогенное, а в некоторых случаях и эстрогенное действие.

До настоящего времени нам не известны механизмы, преждевременно включающие повышенную продукцию надпочечниковых андрогенов. Степень гормонального ответа на АКТГ у детей с преждевременным адrenaрхе сопоставима с реакцией у детей в период начала пубертата и взрослых лиц. В этом исследовании в качестве маркеров использовали предшественники: 17-гидроксипрегненолон, 17-гидроксипрогестерон и 11-дезоксикортизол [45]. Клинически преждевременное адrenaрхе

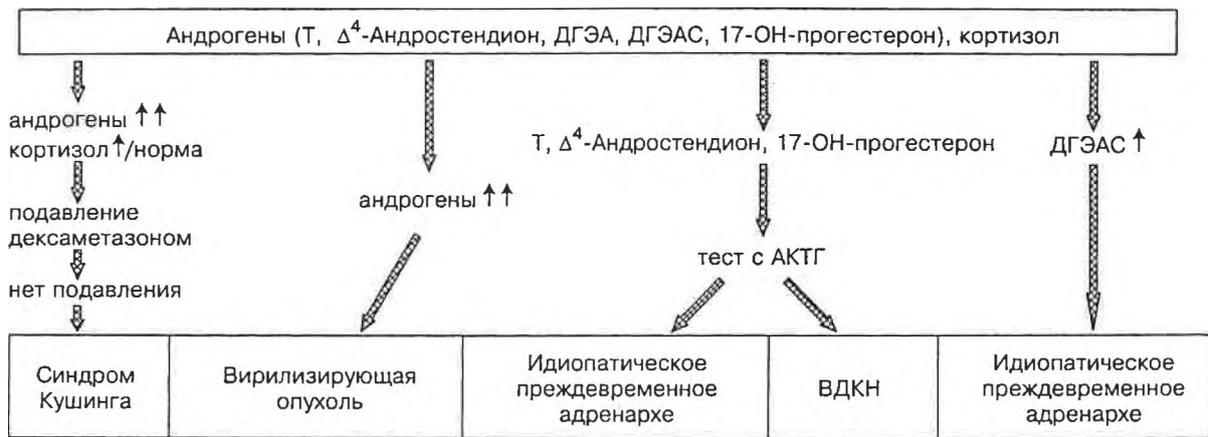
главным симптомом которого является усиленное лобковое оволосение, сравнительно легко можно дифференцировать от преждевременного ускоренного пубертата или опухолей надпочечников и гонад. Эти патологии наряду с усиленным ростом волос на лобке характеризуются также увеличением клитора, молочных желез, а у мальчиков — размеров семенников. Все эти симптомы могут появиться и при экзогенном введении биологически активных андрогенов. Подтвердить диагноз помогает определение уровня ЛГ, ФСГ и половых стероидов.

Очень важным моментом для понимания патогенеза возникновения преждевременного адrenaрхе явилась работа М. New и соавт. [27, 36]. Они впервые высказали предположение о возможной взаимосвязи данного процесса с неклассической, или отсроченной, формой ВДКН. Позже наличие ассоциации с частичным дефектом ферментных систем, таких как 21-гидроксилиаза (P-450-C21), 3 β -ол-стероиддегидрогеназа и 11-гидроксилаза (P-450-C11), было подтверждено и другими авторами [18, 36, 47, 49, 54, 59]. Однако далеко не во всех случаях преждевременного адrenaрхе просматривается такая связь. Во многом это обусловлено этническими различиями частоты встречаемости неклассической формы ВДКН. В разных этнических группах детей она может колебаться от 3 до 7%. Выявление такой формы ВДКН также сопряжено с диагностическими трудностями. Часто уровень основных маркеров в сыворотке крови, таких как тестостерон, андростендион, 17-гидроксипрогестерон, при наличии ВДКН остается в пределах верхней границы нормы. Однако если уровень названных стероидов превышает границу допустимых колебаний или имеет место необычно раннее пубархе, необходимо проведение теста с АКТГ. В этом случае, если выброс 17-гидроксипрогестерона в ответ на введение АКТГ в несколько раз превышает базальный уровень, необходимо проведение генетического исследования для окончательного диагноза. При наличии генетического дефекта пациенту назначают соответствующую терапию производными кортизола. Обычно мутация затрагивает ген CYP21 [6].

Более сложная диагностическая ситуация с определением дефицита 3 β -ол-стероиддегидрогеназы. Рекомендуется проведение теста с АКТГ, и в этом случае, если выброс стероидов Δ^5 -ряда (прегненолона, 17-гидроксипрегненолона) в кровяное русло достигает 10 стандартных отклонений по сравнению с нормальным уровнем, можно рассматривать возможность мутации гена, кодирующего 3 β -ол-стероиддегидрогеназу.

Всегда нужно помнить об идиопатической форме гиперандрогемии, которая обусловлена чисто функциональной надпочечниковой гиперандрогемией [46], что может быть связано с гиперплазией сетчатой зоны коры надпочечников. Нельзя также забывать о возможности нарушения регуляции P-450-C17 в самом яичнике, которое затрагивает Δ^4 -путь синтеза стероидов.

Важный вывод был сделан в проспективном исследовании, в котором наблюдали 70 девочек из



Диагностический алгоритм преждевременного адренархе

Северной Италии и 57 — из Северной Испании. Авторы полагают, что преждевременное адренархе может являться причиной ускоренного роста и костного созревания и не сказывается на времени наступления пубертата, его развитию, а также конечном росте [21, 41]. Однако остается нерешенным вопрос о том, как сказывается преждевременное адренархе в последующие периоды развития женского организма и прежде всего репродуктивной системы, включая нарушения функции яичников, гиперандрогенизм и т. д.

В ряде работ было зарегистрировано увеличение частоты гирсутизма у девушек в периоды до и после пубертата [43], у которых в детстве наблюдалось преждевременное адренархе. По данным ультразвукового исследования частота встречаемости кистозного поражения яичников у них была значительно выше, чем у паритетных по возрасту девушек общей популяции.

В пользу того, что яичники могут вносить свой вклад в дисбаланс стероидогенеза, свидетельствуют исследования с введением агонистов гонадолиберина. У 58% девушек с симптомами гиперандрогенемии отмечен повышенный выброс 17-гидроксипрогестерона в ответ на введение лейпромида, производного гонадотропин-рилизинг гормона [22]. Яичниковый гиперандрогенизм чаще встречается у девушек, имевших в детстве преждевременное адренархе. Возможно, это связано с изменением активности цитохрома P-450-C17, имеющего единый ген для надпочечников и гонад [33]. Активация 17-гидроксилазы в период преждевременного адренархе в последующем распространяется на яичник, что и проявляется симптомами гиперандрогенизации. В дальнейшем такое состояние может приводить к нарушению основного процесса — овуляции. Одновременно у 70% таких пациенток регистрируются повышенный выброс в общую циркуляцию надпочечниковых андрогенов ДГЭА, андростендиона и повышенная секреция инсулина [24].

Диагностический алгоритм при гиперандрогении, необходимый для постановки диагноза преждевременного адренархе, можно представить в виде схемы (см. рисунок).

Как известно, период пубертата характеризуется повышением концентрации инсулина в крови как натощак, так и после приема пищи, а также снижением чувствительности к инсулину. При этом параллельно с нарушением метаболизма глюкозы регистрируется увеличение в крови содержания СТГ, ИФР-I и его связывающего белка 3 и снижение уровня связывающего белка 1 и глобулина, связывающего половые гормоны [2, 3, 42]. Чувствительность к инсулину в период пубертата имеет половые различия [26]. Гиперинсулинемия и повышение ИФР-I в период пубертата ряд авторов рассматривают как факторы, инициирующие развитие поликистоза яичников [37]. Оба соединения способны стимулировать продукцию андрогенов текаклетками яичников. Однако до настоящего времени неясно, являются ли гиперинсулинемия и резистентность к инсулину причинными факторами, индуцирующими гиперандрогенизм. Повышение уровня инсулина может быть обусловлено снижением связывающей способности белка 1 ИФР-I с одновременным повышением уровня в крови последнего, который, как уже отмечалось, активирует стероидогенез в яичниках. Дисбаланс связывающей способности вышеназванных транспортных белков ряд авторов считают предиктором развития в дальнейшем диабета 2-го типа [19]. Истоки таких нарушений восходят к периоду преждевременного адренархе.

В большинстве работ зафиксированы гиперинсулинемия и инсулинорезистентность у лиц с ожирением и без него, страдающих поликистозом яичников с гиперандрогениемией. В то же время описаны случаи, когда такая линейная зависимость отсутствует при наличии гирсутизма [56]. Хотя комбинация поликистоза и ожирения оказывает синергическое неблагоприятное действие на углеводный обмен, инсулинорезистентность может формироваться у больных без ожирения [11] и, очевидно, зависит от степени гиперандрогениемии. До настоящего времени неясен механизм развития инсулинорезистентности при поликистозе яичников. Одно из предположений основано на способности андрогенов снижать чувствительность тканей к инсулину. Ингибирование действия андрогенов с помощью антиандрогенов у женщин с гиперандрогениемией

немией повышало чувствительность тканей к инсулину, но при этом не было зафиксировано повышенного уровня инсулина в крови [8, 14, 34]. В специальных исследованиях при моделировании гиперинсулинемии было отмечено повышение уровня андрогенов в крови [5, 9]. Снижение уровня инсулина при использовании диазоксиды (аналога соматостатина), троглитазона сопровождается уменьшением содержания циркулирующих андрогенов [7, 10]. Патогенетическая основа такой взаимосвязи, возможно, обусловлена повышением в яичниках ферментной системы P-450-C17 под влиянием гиперинсулинемии, что имеет место у женщин с поликистозом [35].

У девушек с преждевременным аденоархе и функциональной овариальной гиперандрогенемией частота гиперинсулинемии выше по сравнению с девушками контрольной группы аналогичного возраста [23]. Однако у 27% обследованных девушек с преждевременным аденоархе без гиперандрогении также зафиксирован повышенный уровень инсулина в крови по сравнению с лицами контрольной группы. Степень яичниковой гиперандрогении в данном исследовании оценивали с помощью теста с агонистом гонадолиберина и определением биологически доступного тестостерона. Наиболее высокий уровень андрогенов был характерен для девушек с высоким индексом массы тела.

Важно отметить, что активирующее влияние инсулина на секрецию яичниковых андрогенов реализуется через рецептор к инсулину в текаткани гонад [38, 60]. Интересно подчеркнуть наличие аналогичных рецепторов в клетках Лейдига, продуцирующих тестостерон. Огромное количество работ посвящено генетическому фактору. М. Urbanek и соавт. [57] исследовали 37 генов — кандидатов на поликистоз яичников и гиперинсулинемию. Ассоциация была обнаружена только с геном фоллистатина. Последний является связывающим белком к активину, который относится к семейству трансформирующего фактора роста β . Фоллистатин присутствует в поджелудочной железе, яичниках, гипофизе и коре надпочечников. Можно предположить, что увеличение активности фоллистатина способно активировать продукцию овариальных андрогенов, одновременно снижая секрецию ФСГ и изменяя продукцию инсулина.

В отличие от девочек преждевременное аденоархе у мальчиков не сопровождается какими-либо нарушениями во всех звеньях эндокринной системы, включая репродуктивную. Метаболическое звено также остается интактным; организм мальчиков развивается нормально.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albright F., Smith P. H., Fraser R. // *Am. J. Med. Sci.* — 1942. — Vol. 204. — P. 625–648.
2. Amiel S. A., Caprio S., Sherwin R. S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 72, N 2. — P. 277–282.
3. Argente J., Barrios V., Pozo J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 77, N 6. — P. 1522–1528.
4. Baulieu E. E., Corpechot C., Dray F. et al. // *Recent Prog. Horm. Res.* — 1965. — Vol. 21. — P. 411–500.
5. Burghen G. A., Givens J. R., Kitabchi A. E. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1980. — Vol. 50, N 1. — P. 113–116.

6. Deneuve C., Tardy V., Dib A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 1. — P. 207–213.
7. Dunaif A., Graf M. // *J. Clin. Invest.* — 1989. — Vol. 83, N 1. — P. 23–29.
8. Dunaif A., Green G., Futterweit W., Dobrjansky A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 70, N 3. — P. 699–704.
9. Dunaif A. // *Horm. Res.* — 1992. — Vol. 37. — Suppl. 3. — P. 39–44.
10. Dunaif A., Scott D., Finegood D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 9. — P. 3299–3306.
11. Ehrmann D. A., Sturis J., Byrne M. M. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 96, N 1. — P. 520–527.
12. Forest M. G. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1978. — Vol. 47, N 5. — P. 931–937.
13. Freemark M., Driscoll P., Maaskant R. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99. — P. 1107–1117.
14. Geffner M. E., Kaplan S. A., Bersch N. et al. // *Fertil. and Steril.* — 1986. — Vol. 45, N 3. — P. 327–333.
15. Genazzani A., Pintor C., Facchinetti F. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. — 1978. — Vol. 8. — P. 15–25.
16. Genazzani A., Pintor C., Facchinetti F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1979. — Vol. 57. — P. 56–61.
17. Genazzani A., Pintor C., Facchinetti F. et al. // *J. Steroid Biochem.* — 1979. — Vol. 1. — P. 571–577.
18. Granoff A. B., Chasalow F. I., Bletchen S. L. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1985. — Vol. 60, N 3. — P. 409–415.
19. Haffner S. M., Valdez R. A., Morales P. A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 77, N 1. — P. 56–60.
20. Holownia P., Owen E. J., Conway G. S. et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1992. — Vol. 41, N 3. — P. 875–880.
21. Ibanez L., Viridis R., Potau N. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 74, N 2. — P. 254–257.
22. Ibanez L., Potau N., Zampolli M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 79, N 6. — P. 1778–1784.
23. Ibanez L., Potau N., Zampolli M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 3. — P. 1237–1243.
24. Ibanez L., Potau N., Zampolli M. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 7. — P. 2283–2288.
25. Jabbar M., Pugliese M., Fort P. et al. // *J. Am. Coll. Nutr.* — 1991. — Vol. 10, N 4. — P. 289–296.
26. Jiang X., Srinivasan S. R., Radhakrishnamurthy B. et al. // *Pediatrics*. — 1996. — Vol. 97, N 3. — P. 357–360.
27. Kohn B., Levine L. S., Pollack M. S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982. — Vol. 55, N 5. — P. 817–827.
28. Korth-Schutz S., Levine L. S., New M. I. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1976. — Vol. 42, N 6. — P. 1005–1013.
29. Korth-Schutz S., Levine L. S., New M. I. // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. — 1976. — Vol. 82, N 2. — P. 342–352.
30. Lin C. J., Mendonca B. B., Lucon A. M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 8. — P. 2671–2676.
31. Liu N., Grumbach M. M., De Napoli R. A., Morishima A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1965. — Vol. 25, N 10. — P. 1296–1308.
32. Mellon S. H., Shively J. E., Miller W. L. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 72, N 1. — P. 19–22.
33. Miller W. L. // *Endocr. Rev.* — 1988. — Vol. 9, N 3. — P. 295–318.
34. Moghetti P., Tosi F., Castello R. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 3. — P. 952–960.
35. Nestler J. E., Jakubowicz D. J. // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335, N 9. — P. 617–623.
36. New M. I., Lorenzen F., Lerner A. J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1983. — Vol. 57, N 2. — P. 320–326.
37. Nobels F., Dewailly D. // *Fertil. and Steril.* — 1992. — Vol. 58, N 4. — P. 655–666.
38. O'Connell Y., McKenna T. J., Cunningham S. K. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1994. — Vol. 48, N 2–3. — P. 235–240.
39. Pang S. // *Pediatr. Adolesc. Endocrinol.* — 1984. — Vol. 13. — P. 173–184.
40. de Peretti E., Forest M. G. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1978. — Vol. 47, N 3. — P. 572–577.
41. Pere A., Perheentupa J., Peter M., Voutilainen R. // *Eur. J. Pediatr.* — 1995. — Vol. 154, N 5. — P. 346–352.
42. Potau N., Ibanez L., Rique S., Carrascosa A. // *Horm. Res.* — 1997. — Vol. 48, N 5. — P. 219–226.
43. Rao J. K., Chihai H. J., Johnson C. M. // *J. Reprod. Med.* — 1985. — Vol. 30, N 4. — P. 361–365.
44. Robinson P., Bateman A., Mulay S. // *Endocrinology*. — 1991. — Vol. 129, N 2. — P. 859–867.

45. Rosenfield R. L., Rich B. H., Lucky A. W. // *J. Pediatr.* — 1982. — Vol. 101, N 6. — P. 1005—1009.
46. Rosenfield R. L. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 3. — P. 878—880.
47. Sakka-alkaddour H., Zhang L., Yang X. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 11. — P. 3961—3965.
48. Sklar C. A., Kaplan S. L., Grumbach M. M. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1980. — Vol. 51, N 3. — P. 548—556.
49. Siegel S. F., Finegold D. N., Urban M. D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 74, N 2. — P. 239—247.
50. Sigurjonsdottir T. J., Hayles A. B. // *Clin. Pediatr.* — 1968. — Vol. 7, N 1. — P. 29—33.
51. Silverman S. H., Migeon C. J., Rosenberg E., Wilkins L. // *Pediatrics.* — 1952. — Vol. 10. — P. 426—432.
52. Smith R. G., Pong S. S., Hickey G. et al. // *Recent Prog. Horm. Res.* — 1996. — Vol. 51. — P. 261—285.
53. Talbot N. B., Butler A. M., Rodriguez P. M., MacLachan E. A. // *Am. J. Dis. Child.* — 1943. — Vol. 65. — P. 364—375.
54. Temeck J. W., Pang S. Y., Nelson C., New M. I. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1987. — Vol. 64, N 3. — P. 609—617.
55. Thamdrup E. // *Nord. Med.* — 1965. — Vol. 74, N 14. — P. 1013—1018.
56. Toscano V., Bianchi P., Balducci R. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1992. — Vol. 36, N 2. — P. 197—202.
57. Urbaneck M., Legro R. S., Driscoll D. A. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1999. — Vol. 96, N 15. — P. 8573—8578.
58. Weber A., Clark A. J., Perry L. A. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1997. — Vol. 46, N 4. — P. 431—437.
59. White P. C., Curnow K. M., Pascoe L. // *Endocr. Rev.* — 1994. — Vol. 15, N 4. — P. 421—438.
60. Willis D., Franks S. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80, N 12. — P. 788—790.
61. Yamaji T., Ishibashi M., Takaku F. et al. // *Acta Endocrinol. (Copenh.).* — 1989. — Vol. 120. — P. 655—660.
62. Zogopoulos G., Albrecht S., Pietsch T. et al. // *Cancer Res.* — 1996. — Vol. 56. — P. 2949—2953.

Поступила 16.07.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.441-006.6-055.5/7-07-08

У. В. Румянцева, А. А. Ильин, П. О. Румянцев

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Отделение радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами (зав. — доктор мед. наук В. С. Медведев) Медицинского радиологического научного центра (дир. — акад. РАМН А. Ф. Цыб) РАМН, Обнинск

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) — достаточно редкое заболевание, составляет 5—7% от всех случаев рака щитовидной железы (ЩЖ) [1]. Спорадическая форма МРЩЖ наблюдается в 70—80% случаев, семейная (наследственная — аутосомно-доминантный тип наследования) — в 20—30% [72]. Клиническая картина наследственной формы МРЩЖ в отличие от спорадической характеризуется более ранней манифестацией заболевания, мультицентричностью опухолевого роста и поражением обеих долей ЩЖ (табл. 1) [2, 47]. Наследственный МРЩЖ представлен тремя клиническими вариантами: семейным МРЩЖ (СМРЩЖ), а также МРЩЖ в составе синдромов множественных эндокринных неоплазий (МЭН) типов 2А и 2Б (см. табл. 1) [72, 79, 84]. Медуллярная карцинома наиболее благоприятно протекает при СМРЩЖ: заболевание манифестирует позднее, чем у больных с МЭН 2А и 2Б и в большинстве случаев протекает менее агрессивно. В настоящее время СМРЩЖ чаще рассматривают как возможный синдром МЭН 2А, так как наличие на момент постановки диагноза только медуллярной карциномы не исключает развития феохромоцитомы и гиперпаратиреоза в дальнейшем [10]. Наиболее агрессивным течением отличается МРЩЖ при синдроме МЭН 2Б: это проявляется возникновением заболевания в молодом, обычно до 10 лет, возрасте и ранними регионарными и отдаленными метастазами, которые на момент постановки диагноза выявляются в 80 и 20% случаев соответственно.

Герминальные мутации при наследственном МРЩЖ

Семейные формы МРЩЖ вызваны точковыми мутациями в RET-протоонкогене (от англ. Rearranged during Transfection). Этот ген, располагающийся в центромерном участке хромосомы 10 (10q11.2), впервые был клонирован и подробно изучен в 1985 г. [75, 81]. Наличие в нем мутаций при МРЩЖ впервые было описано в 1987 г. С. Mathew и соавт. [53], а в 1993 г. у членов семьи с МЭН 2А были выявлены однотипные мутации [17, 32, 55, 56]. RET-протоонкоген кодирует тирозинкиназу рецептора, последняя отвечает за пролиферацию клеток — производных нервного гребня (С-клеток ЩЖ, клеток парашитовидных желез, хромоаффиных клеток надпочечников и кишечных ганглиев). Ген состоит из 21 экзона, 10 из них кодируют экстрацеллюлярный лигандсвязывающий домен RET-рецептора, который имеет кадериноподобный и цистеин-богатый регионы, 1 экзон кодирует трансмембранный домен, а остальные экзоны — цитоплазматический (интрацеллюлярный) тирозинкиназный домен, который находится на С-терминальном участке молекулы [39]. Мутации в RET-протоонкогене повышают активность тирозинкиназы [71], вызывая развитие С-клеточной гиперплазии (СКГ) и МРЩЖ (СМРЩЖ и МЭН 2А) [81], феохромоцитомы [37, 70] и гиперплазии или аденом парашитовидных желез.

К настоящему времени в мировой литературе описано около 25 герминальных (наследуемых) мутаций в 19 кодонах гена RET, которые находят у 97% пациентов с МЭН 2А, у 95% с МЭН 2Б и у 86%

Таблица 1

Клинические варианты наследственного МРЩЖ

Синдром	Компоненты синдрома	Выявляемость	Характерные особенности
МЭН 2А (синдром Сипла) (~60%)	МРЩЖ	100%	Манифестация в возрасте от 21 года до 38 лет Мультицентричность Билатеральность Верхняя треть доли ЩЖ
	Феохромоцитомы (феохромобластома)	10—60%	Развивается после МРЩЖ Чаще двусторонняя Чаще доброкачественная
	Гиперпаратиреоз	20—30%	Гиперкальциурия и мочекаменная болезнь часто бессимптомные
	Кожный лихеноидный амилоидоз	< 5%	Зудящие, пигментированные и болезненные папулезные элементы на коже верхней части спины
МЭН 2Б (~12%)	МРЩЖ	100%	Манифестация в возрасте 12—23 лет Локализация, как при МЭН 2А Быстрое прогрессирование Раннее метастазирование
	Феохромоцитомы (феохромобластома)	50—60%	Рано манифестирует у 50% больных Чаще двусторонняя Чаще доброкачественная
	Ганглионейроматоз	100%	Невриномы слизистых
	Марфаноидный хабитус	100%	Характерный внешний вид
СМРЩЖ (~28%)	Патология скелета	Редко	Деформация грудной клетки
	Утолщение корональных нервов	Редко	Возможна болезненность
	МРЩЖ	100%	Манифестация, как при спорадическом МРЩЖ (в 41—43 года) Локализация, как при МЭН типа 2 Медленное прогрессирование Позднее метастазирование

больных СМРЩЖ [3, 5, 14, 15, 22, 27, 33, 64, 65, 82]. Перечень мутаций приведен в табл. 2. При сопоставлении варианта клинического течения с локализацией RET-мутации при семейных формах МРЩЖ обнаружена зависимость клинического варианта заболевания (фенотипа) от вида и локализации мутации (генотипа) [22, 57, 60].

Примерно 90% всех мутаций при СМРЩЖ расположены в 618, 620 и 634-м кодонах, причем во всех случаях речь идет о замене цистеина (TGC) на серин (TCC) [47, 58]. У 60% пациентов мутации локализируются в 618-м и 620-м кодонах экзона 10 и у 30% — в 634-м кодоне экзона 11, остальные (до

10%) расположены в экзонах 13 (768, 790, 791-й кодоны), 14 (кодона 804, 844) и 15 (кодон 891), кодирующих структуру внутриклеточного домена рецептора [5, 7—9, 33]. Кроме того, недавно появились сообщения о редких мутациях, таких как дупликация 9 пар оснований в экзоне 8 и замена глицина на цистеин в цистеин-богатом домене (533-й кодон, экзон 8) при СМРЩЖ [15, 64] (см. табл. 2). Следует обратить внимание на то, что в настоящий момент диагноз СМРЩЖ ставят только в случае, если в семье имеется более 10 носителей RET-мутации (больных и клинически здоровых), причем несколько носителей старше 50 лет и ни у кого из них нет, помимо МРЩЖ, иных компонентов синдрома МЭН [10].

Большинство мутаций, обуславливающих развитие МЭН 2А, локализируются в 634-м кодоне экзона 11 — 70—87% всех наблюдений [22, 47, 72]. В этих случаях имеет место замена в цистеин-богатом домене цистеина (TGC) на аргинин (CGC) или тирозин (TAG). Помимо этого, при МЭН 2А мутации могут наблюдаться в 609, 611, 618 и 620-м кодонах экзона 10. В единичных случаях при данном синдроме описаны мутации в 768, 790 и 791-м кодонах экзона 13 [5, 22, 33, 72], в 624-м кодоне экзона 10 [3], а также мутации одновременно в 2 кодонах — 634-м и 640-м [82] (см. табл. 2).

У 95% пациентов с МЭН 2Б идентифицированы мутации с заменой метионина (ATG) на треонин (ACG) в 918-м кодоне экзона 16 [22]. Более редкие мутации при синдроме МЭН 2Б, приводящие к из-

Таблица 2

Герминальные мутации RET-протоонкогена

Патология	Частота обнаружения мутаций, %	Экзон	Кодоны
СМРЩЖ	86	10	609, 611, 618, 620
		11	630, 634
		13	768, 790, 791
		14	804, 844
		15	891
		8	533
		11	630, 634
МРЩЖ при МЭН 2А	97	10	609, 611, 618, 620
		13	768, 790, 791
		14	804
		15	883
МРЩЖ при МЭН 2Б	95	16	912, 918, 922
		15	883
		14	804
		13	768
		10	609, 618, 620
Болезнь Гиршпрунга при МЭН 2А и СМРЩЖ		11	634
		10	609, 611, 618, 620
Гиперпаратиреоз при МЭН 2А		13	790, 791
		11	634
		10	609
		13	768
Феохромоцитомы при МЭН 2А		14	804
		15	891
		11	634
		10	609
		13	768
Кожный лихеноидный амилоидоз при МЭН 2А		15	891
		11	634

Примечание. Жирным шрифтом выделены наиболее часто выявляемые мутации.

менению структуры внутриклеточного домена, локализованы в 883-м кодоне экзона 15 [27, 77], 912, 918 и 922-м кодонах экзона 16 [14], в 768-м кодоне экзона 13 и в 804 и 806-м кодонах экзона 14 [22, 54] (см. табл. 2).

Феохромоцитомы (феохромобластомы) при МЭН 2А встречается в 50—60% случаев при мутации в 634-м кодоне экзона 11 и лишь у 10% больных с мутацией в экзоне 10, а мутация в экзонах 13 и 14 очень редко приводит к развитию изменений в надпочечниках [22, 52, 57], хотя имеется одно сообщение о семье с феохромоцитомами, в которой мутация локализуется в экзоне 14 (804-й кодон) [62] (см. табл. 2). У лиц с мутацией в 918-м кодоне экзона 16 при МЭН 2Б патология надпочечников встречается примерно в 50% случаев.

Гиперпаратиреоз, обусловленный гиперплазией или опухолевой трансформацией паращитовидных желез (множественные аденомы), характерен только для синдрома МЭН 2А, поскольку в большинстве случаев обусловлен мутациями в 634-м кодоне гена RET [30, 74]. Реже данная патология встречается у лиц с мутацией в экзоне 10 (609, 611, 618, 620-й кодоны) и экзоне 13 (790-й и 791-й кодоны), а при мутациях в 768, val1804met и 891-м кодонах почти не встречается (см. табл. 2).

Кожный лихеноидный амилоидоз (зудящие, пигментированные и болезненные папулезные элементы на коже верхней части спины) встречается только у пациентов с мутацией в 634-м кодоне [30, 74] и диагностируется в 5% случаев (см. табл. 2). Однако U. Verge и соавт. [85] обнаружили амилоидоз у 36% больных — носителей этой мутации. Этот факт позволяет предположить, что патология в большинстве случаев не диагностируется.

Перестройки в 609, 618 или 620-м кодонах встречаются при сочетании синдрома МЭН 2А и СМРЩЖ с болезнью Гиршпрунга (аганглионарный мегаколон) [11, 13, 20, 22, 38, 68] (см. табл. 2).

Диагностика

В настоящее время в зарубежных клиниках для диагностики наследственных форм МРЩЖ обязательным является исследование на наличие герминальных мутаций RET-протоонкогена. Этому обследованию подлежат все больные МРЩЖ, так как у 4—10% пациентов, даже несмотря на отрицательный семейный анамнез, можно обнаружить RET-мутацию, и этот случай может оказаться первым заболеванием в семье [21, 89]. Скрининговое обследование предусматривает следующие этапы: сбор семейного анамнеза и генетический анализ RET-протоонкогена с помощью полимеразной цепной реакции или прямого секвенирования ДНК лимфоцитов крови у всех больных МРЩЖ. Если RET-мутация не выявлена, семейный анамнез отрицательный и отсутствуют фенотипические признаки, характерные для МЭН 2Б, обследование родственников пациента не проводится. Однако приблизительно в 3% случаев наследственного МРЩЖ при генетическом исследовании не удается обнаружить мутацию в гене RET [65]. В связи с этим в тех редких случаях, когда у больного не выявлено RET-мутаций, а в семье имеются 2 случая

МРЩЖ и более, прямые родственники подлежат тщательному клиническому обследованию с обязательным определением уровня кальцитонина (базального и стимулированного) в сыворотке крови в динамике [19, 72]. В случае обнаружения у больного мутации протоонкогена RET проводится поиск других составляющих синдромов МЭН 2А и 2Б и целенаправленное обследование родственников I степени родства для выявления носителей патологического гена. Проводить данное исследование рекомендуется как можно раньше, так как клиническое течение наследственных форм МРЩЖ в большинстве случаев характеризуется высокой степенью агрессивности с ранним развитием регионарных и отдаленных метастазов [31].

Лечение

К лечению носителей патологического гена существует два тактических подхода. Первый подход — выжидательный, подразумевает ежегодное определение стимулированного кальцитонина в сыворотке крови, хирургическое лечение проводят при появлении повышенных его значений. Однако следует учесть, что уже у 50% пациентов на момент первого обнаружения повышенного уровня кальцитонина имеются микро- или макроскопические очаги МРЩЖ [72]. Применение этой тактики обеспечивает излечение примерно у 90% больных, но ее существенным недостатком является вероятность опухолевого поражения ЩЖ к моменту операции, а следовательно, высокий риск развития регионарных метастазов, что увеличивает вероятность рецидива заболевания [72]. Другой, так называемый превентивный, подход к лечению пациентов с наследственным МРЩЖ заключается в выполнении тиреоидэктомии на основании положительного результата генетического анализа. Основным преимуществом превентивной тактики является наименьшая вероятность опухолевой трансформации С-клеток и развития метастазов до операции [45, 48, 76]. Сроки профилактического хирургического лечения до последнего времени определялись в зависимости от клинической формы заболевания. Так, у пациентов с МЭН 2Б рекомендуемый возраст для проведения превентивной тиреоидэктомии (ПТЭ) — первый год жизни ребенка [63] (желательно до 6 мес, а по данным M. Brandi и соавт. — в течение первого месяца жизни) или сразу же после установления диагноза [19, 84], что объясняется ранней манифестацией заболевания у большинства больных с данной формой патологии. У носителей мутации RET-протоонкогена из семьи с МЭН 2А ПТЭ выполняется до 5—6-летнего возраста, а при СМРЩЖ — до 10-летнего возраста [10, 16, 36, 63].

Анализ доступной литературы (табл. 3) выявил следующие тенденции: чем в более старшем возрасте произведена ПТЭ, тем чаще при гистологическом исследовании ткани ЩЖ обнаруживались очаги МРЩЖ или ССН и тем ниже была эффективность лечения [12, 49, 87]; при ПТЭ на фоне повышенного содержания кальцитонина выявляется большее число СКГ и МРЩЖ при гистологическом исследовании, агрессивность течения заболе-

Международный опыт применения ПТЭ при наследственном МРЩЖ

Источник	Средний возраст больных, годы	Число ПТЭ	Результат гистологического исследования
Т. Schmid и соавт. [73]	Неизвестен	3	3 СКГ
Н. Roher и соавт. [67]	14	36	1 СКГ 25 МРЩЖ 10 МРЩЖ + регионарные метастазы
К. Frank-Raue и соавт. [26]	10,5	11	5 СКГ 6 микро-МРЩЖ
М. Lallier и соавт. [44]	9,1	6	5 СКГ 1 МРЩЖ
Н. Dralle и соавт. [18]	20	75	29 СКГ 43 МРЩЖ 3 МРЩЖ + регионарные метастазы
Н. Hotz и соавт. [35]	14	14	5 СКГ 8 МРЩЖ 1 МРЩЖ + регионарные метастазы
А. Murat и соавт. [59]	14,8	36	4 СКГ 2 микро-МРЩЖ + СКГ 30 микро-МРЩЖ
С. Wells и соавт. [88]	Неизвестен	18	4 норма 14 МРЩЖ
Е. Kebebew и соавт. [43]	"	3	3 норма
С. Arts и соавт. [4]	9,1	14	13 микро-МРЩЖ 1 МРЩЖ
С. Arts [4]			5 МРЩЖ
Л. van Heurn и соавт. [83]	3	5	3 СКГ
Ж. Hoie и соавт. [34]	8,8	4	1 МРЩЖ + регионарные метастазы
С. Hassett и соавт. [29]	Неизвестен	5	3 СКГ 2 МРЩЖ
Г. Wallin и соавт. [86]	13,5	20	9 СКГ 11 МРЩЖ
Г. Rodriguez и соавт. [66]	15,2	22	7 СКГ 15 МРЩЖ
А. Lecube и соавт. [46]	Неизвестен	3	1 норма 2 СКГ
К. Kaserer и соавт. [42]	"	15	2 СКГ 13 МРЩЖ и СКГ
Г. Fitze и соавт. [25]	26	5	1 норма 2 СКГ 2 МРЩЖ
М. Colombo-Benkman и соавт. [14]	27	3	3 СКГ
Г. Sanso и соавт. [69]	11	18	3 СКГ 14 МРЩЖ + СКГ 1 МРЩЖ + СКГ + регионарные метастазы
С. Spinelli и соавт. [78]	17,4	7	7 МРЩЖ
Ф. Lombardo и соавт. [50]	Неизвестен	30	12 СКГ 18 МРЩЖ
В. Gonzalez-Yebra и соавт. [28]	"	15	3 СКГ 12 МРЩЖ
С. Belli и соавт. [6]	11	5	5 МРЩЖ + СКГ
Т. Kahraman и соавт. [41]	7	16	8 МРЩЖ 3 микро-МРЩЖ 5 инвазивный рак
Р. Niccoli-Sire и соавт. [61]	35,2	76	3 норма 9 СКГ 28 МРЩЖ 20 МРЩЖ + СКГ 19 МРЩЖ + регионарные метастазы
Всего ...		476	12 норма (2,5%)

вания связана не только с формой заболевания, но прежде всего — с локализацией и характером мутации в гене RET [13, 49]. Так, Р. Niccoli-Sire и соавт. [61] проанализировали 76 случаев ПТЭ: только

у 4% больных обнаружена нормальная ткань ЩЖ, у 29% — СКГ и у 67% — МРЩЖ (из них у 19,6% пациентов уже имелись регионарные метастазы), что может объясняться проведением лечения в доста-

точно поздние сроки (средний возраст на момент операции составил 35,2 года). Следует отметить, что у большинства пациентов (88%) значения кальцитонина (базального и стимулированного) были повышены. В пользу ранних тиреоидэктомий говорят и данные G. Szinnai и соавт. [80], которые проанализировали 260 случаев ПТЭ у больных с синдромом МЭН 2А, из них доля ранних ПТЭ составила 16%. Оказалось, что в группе ранних ПТЭ (до 5-летнего возраста) меньше случаев медуллярного рака, регионарного метастазирования и отсутствуют рецидивы заболевания. Кроме того, выявлено, что клиническое течение медуллярной карциномы внутри каждой формы (МЭН 2А, СМРЦЖ) может быть разным в зависимости от локализации мутации [80]. Следует отметить, что МРЦЖ у лиц с мутациями в цистеиновых экзонах 10 или 11 манифестирует в более раннем возрасте и имеет более агрессивное течение по сравнению с МРЦЖ у больных, имеющих мутации в нецистеиновых экзонах 13 или 14 [8]. В то же время генетические мутации в цистеин-богатом домене экзона 11 (634-й кодон), чаще встречающиеся при синдроме МЭН 2А, провоцируют чрезвычайно сильную активацию RET-протоонкогена что приводит к ранней манифестации МРЦЖ. Перестройки в цистеиновых доменах экзона 10 (609, 611, 618, 620-й кодоны), имеющие место как при МЭН 2А, так и при СМРЦЖ, вызывают менее выраженную его активацию, и поэтому заболевание развивается немного позже. При мутациях в нецистеиновых доменах экзона 13 и 14 (768, 790, 804-й кодоны) происходит наиболее слабая онкогенная активация, а также наблюдаются слабая активность опухолевого роста и позднее проявление МРЦЖ только в качестве СМРЦЖ [8, 21, 40]. У 56% больных с мутацией в экзоне 13 заболевание манифестирует в 30–50 лет [8], при мутации в экзоне 14 средний возраст манифестации составляет 54,4 года [23].

В 2001 г. предложен консенсус [10] по ведению больных с синдромами МЭН типов 1 и 2, были сформированы группы риска по агрессивности наследственного МРЦЖ с учетом типа мутации (табл. 4) и предложены сроки проведения ПТЭ у носителей пораженных генов: 1) группа высочайшего риска — мутации в 883, 918 и 922-м кодонах; ПТЭ рекомендуется в течение первых 6 мес жизни ребенка; 2) группа высокого риска — мутации в 611, 618, 620 и 634-м кодонах; оперативное вмешательство оптимально до 5-летнего возраста; 3) группа менее высокого риска — мутации в 609, 768, 790, 804 и 891-м кодонах; операция в возрасте 5–10 лет [10]. Однако отдельные позиции данной клас-

Таблица 4

Группы риска по агрессивности наследственного МРЦЖ с учетом типа мутации и сроки проведения ПТЭ

Группа риска	Мутация в кодоне	Срок проведения ПТЭ
Высочайший риск	922, 918, 883	Первые 6 мес жизни ребенка
Высокий риск	634, 620, 618, 611	В возрасте до 5 лет
Менее высокий риск	891, 804, 790, 791, 768, 609	В возрасте 5–10 лет

сификации признаются не всеми исследователями. Так, некоторые авторы к группе высочайшего риска относят также мутации в 634-м и 618-м кодонах, а к группе высокого риска — мутации в нецистеиновых кодонах [24, 51].

Скрининг других компонентов МЭН типа 2

Следует обратить внимание на то, что ПТЭ предотвращает развитие медуллярной карциномы у носителей мутантного гена RET, но выдвигает на первый план другие компоненты синдромов МЭН типа 2 — феохромоцитому (феохромобластому) и гиперпаратиреоз, поэтому были предложены алгоритмы ранней их диагностики [10]. Биохимический скрининг на наличие патологии надпочечников (определение катехоламинов, метанефрина, норметанефрина, ванилилминдальной кислоты) у лиц с мутациями из групп высочайшего и высокого риска проводится ежегодно. Исследования рекомендуют проводить с 5–7-летнего возраста, так как феохромоцитому крайне редко встречается у детей до 5 лет, или с момента выявления мутации. В семьях с мутациями из группы менее высокого риска, особенно в 609, 768, val804met и 891-м кодонах, скрининг можно начать в более поздние сроки и проводить реже. Некоторые авторы предлагают также дополнить скрининг выполнением КТ, начиная с 15 лет, один раз в 3–5 лет у всех больных и носителей из семей, где имели место случаи феохромоцитомы (бластомы) [10]. Для своевременного выявления гиперпаратиреоза выполняется ежегодное исследование уровня кальция (желательно ионизированного) и паратгормона у лиц с мутациями в 634-м кодоне, имеющих максимальный риск развития гиперпаратиреоза; у больных и носителей RET-мутаций в 609, 611, 618, 620, 790 и 791-м кодонах — каждые 2–3 года, а при наличии в семье случая гиперпаратиреоза — чаще. Поскольку мутации в 768, val804met и 891-м кодонах очень редко приводят к патологии паращитовидных желез, скрининг в этих случаях не проводится [10, 72].

Таким образом, очевидно, что молекулярно-генетические методы исследования позволяют значительно улучшить клиническую и доклиническую диагностику наследственных (семейных) случаев МРЦЖ. Генетический скрининг должен войти в рутинный алгоритм обследования при подозрении на наследуемый характер заболевания, а выявленная взаимосвязь генотипа (локализация мутации в гене RET) и фенотипа (клинический вариант, течение и прогноз заболевания) при данной патологии должна учитываться в выборе клинической тактики ведения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бржезовский В. Ж., Шенталь В. В., Любаев В. Л. и др. // Современ. онкол. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 9–14.
2. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы. — СПб., 2001. — С. 261–281.
3. Aguilid F., Vazquez G., Cadilla C. L. et al. // Proceedings of the 81-st Annual Meeting of the Endocrine Society. — San Diego, 1999. — P. 531; Abstr. P3-435.
4. Arts C. H., Bax N. M., Jansen M. et al. // Ned. T. Geneesk. — 1999. — Vol. 143, N 2. — P. 98–104.

5. Ball D. W., Baylin S. B., De Bustros A. C. Medullary Thyroid Carcinoma. Werner and Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. — Philadelphia, 2000. — P. 930—943.
6. Belli S., Storani M. E., Deurisboure R. J. et al. // *Medicina (B. Aires)*. — 2003. — Vol. 63, N 1. — P. 41—45.
7. Berndt I., Reuter M., Saller B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 3. — P. 770—774.
8. Boccia L. M., Green J. S., Joyce C. et al. // *Clin. Genet.* — 1997. — Vol. 51, N 2. — P. 81—85.
9. Bolino A., Schuffenecker I., Luo Y. et al. // *Oncogene*. — 1995. — Vol. 10, N 12. — P. 2415—2419.
10. Borrego S., Eng C., Sanchez B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 9. — P. 3361—3364.
11. Brandi M. L., Gagel R. F., Angeli A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 12. — P. 5658—5671.
12. Carlson K. M., Bracamontes J., Jackson C. E. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1994. — Vol. 55, N 6. — P. 1076—1082.
13. Caron P., Attie T., David D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 7. — P. 2731—2733.
14. Colombo-Benkmann M., Bramswig J., Hoppner W. et al. // *Wid J. Surg.* — 2002. — Vol. 26, N 10. — P. 1286—1290.
15. Cushman P. Jr. // *Am. J. Med.* — 1962. — Vol. 32, N 3. — P. 352—360.
16. Da Silva A. M., Maciel R. M., Da Silva M. R. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 11. — P. 5438—5443.
17. Donis-Keller H., Dou S., Chi D. et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 1993. — Vol. 2, N 7. — P. 851—856.
18. Dralle H., Gimm O., Simon D. et al. // *Wid J. Surg.* — 1998. — Vol. 22, N 7. — P. 744—750.
19. Dunn J. M., Farndon J. R. // *Br. J. Surg.* — 1993. — Vol. 80, N 1. — P. 6—9.
20. Edery P., Lyonnet S., Mulligan L. et al. // *Nature*. — 1994. — Vol. 367, N 6461. — P. 378—380.
21. Eng C., Mulligan L. M., Smith D. P. // *Clin. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 43, N 1. — P. 123—127.
22. Eng C., Clayton D., Schuffenecker I. et al. // *J. A. M. A.* — 1996. — Vol. 276, N 19. — P. 1575—1579.
23. Fattoruso O., Quadro L., Libroa A. et al. // *Hum. Mut.* — 1998. — Suppl. 1. — P. S167—S171.
24. Feldman G. L., Edmonds M. W., Ainsworth P. J. et al. // *Surgery*. — 2000. — Vol. 128, N 1. — P. 93—98.
25. Fitze G., Schierz M., Bredew J. et al. // *Surgery*. — 2002. — Vol. 131, N 5. — P. 509—514.
26. Frank-Raue K., Hoppner W., Buhr H. et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 1997. — Vol. 105. — Suppl. 4. — P. 76—78.
27. Gimm O., Marsh D. J., Andrew S. D. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 11. — P. 3902—3904.
28. Gonzalez-Yebra B., Medrano M. E., Mantilla A. et al. // *Endocr. Pathol.* — 2003. — Vol. 14, N 1. — P. 71—80.
29. Hassett S., Costigan C., McDermott M. et al. // *Eur. J. Pediatr. Surg.* — 2000. — Vol. 10, N 5. — P. 334—336.
30. Hazard J. B., Hawk W. A., Crile G. Jr. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1959. — Vol. 19, N 1. — P. 152—161.
31. Hidalgo M. A., Medrano M. E., Rodriguez S. et al. // *J. Exp. Clin. Res.* — 1998. — Vol. 17, N 2. — P. 149—152.
32. Hofstra R. M. W., Landsvater R. M., Ceccherini I. et al. // *Nature*. — 1994. — Vol. 367, N 6461. — P. 375—376.
33. Hofstra R. M. W., Fattoruso O., Quadro L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 12. — P. 4176—4178.
34. Hoie J., Heimdal K., Nesland J. M. et al. // *T. Norske Laegeforen.* — 2000. — Vol. 120, N 27. — P. 3249—3252.
35. Hotz H. G., Runkel N. S., Frank-Raue K. et al. // *Langenbecks Arch. Chir.* — 1998. — Bd 383, N 2. — S. 170—173.
36. Huang S.-M., Kuo M.-S., Jin Y.-T. et al. // *J. Formos. Med. Assoc.* — 2001. — Vol. 100, N 4. — P. 274—276.
37. Ikeda I., Ishizaka Y., Tahira T. et al. // *Oncogene*. — 1990. — Vol. 5, N 9. — P. 1291—1296.
38. Ito S., Iwashita T., Asai N. et al. // *Cancer Res.* — 1997. — Vol. 57, N 14. — P. 2870—2872.
39. Iwamoto T., Taniguchi M., Asai N. et al. // *Oncogene*. — 1993. — Vol. 8, N 4. — P. 1087—1091.
40. Iwashita T., Kato M., Murakami H. et al. // *Oncogene*. — 1999. — Vol. 18, N 26. — P. 3919—3922.
41. Kahraman T., de Groot J. W., Rouwe C. et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 29, N 4. — P. 331—335.
42. Kaserer K., Scheuba C., Neuhold N. et al. // *Wien. Klin. Wschr.* — 2002. — Bd 114, N 7. — S. 274—278.
43. Kebebew E., Tresler P. A., Siperstein A. E. et al. // *Thyroid*. — 1999. — Vol. 9, N 2. — P. 127—131.
44. Lallier M., St-Vil D., Giroux M. et al. // *Semin. Pediatr. Surg.* — 1997. — Vol. 6, N 3. — P. 134—140.
45. Learoyd D. L., Marsh D. J., Richardson A.-L. et al. // *Arch. Surg.* — 1997. — Vol. 132, N 9. — P. 1022—1025.
46. Lecube A., Hernandez C., Oriola J. et al. // *Surgery*. — 2002. — Vol. 131, N 5. — P. 509—514.
47. Lewinski A. // *Endocr. Regul.* — 2000. — Vol. 34. — P. 99—113.
48. Lips C. J. M., Landsvater R. M., Hoppener J. W. M. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 331, N 1. — P. 828—835.
49. Lips C. J. M., Hoppener J. W. M., Thijssen J. H. H. // *Ann. Clin. Biochem.* — 2001. — Vol. 38. — P. 168—179.
50. Lombardo F., Baudin E., Chiefari E. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 4. — P. 1674—1680.
51. Machens A., Gimm O., Hinze R. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 3. — P. 1104—1109.
52. Marsh D. J., Mulligan L. M., Eng C. // *Horm. Res.* — 1997. — Vol. 47, N 4. — P. 168—178.
53. Mathew C. G. P., Chin K. S., Easton D. F. et al. // *Nature*. — 1987. — Vol. 328, N 6130. — P. 527—528.
54. Miyauchi A., Futami H., Yokozawa T. et al. // *Jpn. J. Cancer Res.* — 1999. — Vol. 90, N 1. — P. 1—5.
55. Mulligan L. M., Kwok J. B. J., Healey C. S. et al. // *Nature*. — 1993. — Vol. 363, N 6428. — P. 458—460.
56. Mulligan L. M., Eng C., Healey C. S. et al. // *Nature Genet.* — 1994. — Vol. 3, N 6. — P. 70—74.
57. Mulligan L. M., Marsh D. J., Robinson B. G. et al. // *J. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 238, N 4. — P. 343—346.
58. Mulligan L. M., Ponder B. A. J. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80, N 7. — P. 1989—1995.
59. Murat A., Modigliani E., Conte-Devolx B. et al. // *Ann. Chir.* — 1998. — Vol. 52, N 5. — P. 455—460.
60. Niccoli-Sire P., Murat A., Rohmer V. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 8. — P. 3746—3753.
61. Niccoli-Sire P., Murat A., Rohmer V. et al. // *Surgery*. — 2003. — Vol. 134, N 6. — P. 1029—1036.
62. Nilsson O., Tisell L. E., Jansson S. et al. // *J. A. M. A.* — 1999. — Vol. 281, N 17. — P. 1587—1588.
63. O'Riordain D. S., O'Brein T., Weaver A. L. et al. // *Surgery*. — 1994. — Vol. 116, N 6. — P. 1017—1023.
64. Pigny P., Bauters C., Wemeau J. L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 5. — P. 1700—1704.
65. Randolph G. W. // *Cancer Control*. — 2000. — Vol. 7, N 3. — P. 253—261.
66. Rodriguez G. J., Balsalobre M. D., Pomares F. et al. // *Am. J. Surg.* — 2002. — Vol. 195, N 2. — P. 159—166.
67. Rohrer H. D., Simon D., Goretzki P. E. et al. // *Chirurg.* — 1995. — Bd 66, N 12. — S. 1196—1202.
68. Romeo G., Ronshetto P., Luo Y. et al. // *Nature*. — 1994. — Vol. 367, N 6461. — P. 377—378.
69. Sanso G. E., Domene H. M., Garcia R. et al. // *Cancer*. — 2002. — Vol. 94, N 2. — P. 323—330.
70. Santoro M., Rosati R., Grieco M. et al. // *Oncogene*. — 1990. — Vol. 5, N 10. — P. 1595—1598.
71. Santoro M., Carlomagno F., Romano A. et al. // *Science*. — 1995. — Vol. 267, N 5196. — P. 381—383.
72. Schlumberger M. // *Thyroid Int.* — 2000. — N 4. — P. 3—8.
73. Schmid T., Muhlth H. P., Spelsberg F. // *Chirurg.* — 1994. — Bd 65, N 1. — S. 48—49.
74. Seri M., Celli I., Bersos N. et al. // *Clin. Genet.* — 1997. — Vol. 51, N 2. — P. 86—90.
75. Stimpson N. E., Kidd K. K., Goodfellow P. J. et al. // *Nature*. — 1988. — Vol. 328, N 5892. — P. 528—530.
76. Skinner M. A., Wells S. A. // *Semin. Pediatr. Surg.* — 1997. — Vol. 6, N 3. — P. 134—140.
77. Smith D. P., Houghton C., Ponder B. A. J. // *Oncogene*. — 1997. — Vol. 15, N 10. — P. 1213—1217.
78. Spinelli C., Puccini M., Bertocchini A. et al. // *Pediatr. Med. Chir.* — 2002. — Vol. 24, N 1. — P. 53—57.
79. Steiner A. L., Goodman A. D., Powers S. R. // *Medicine (Baltimore)*. — 1968. — Vol. 47, N 5. — P. 371—409.
80. Szinnai G., Meier C., Komminoth P. et al. // *Pediatrics*. — 2003. — Vol. 111, N 2. — P. e132—e139.
81. Takahashi M., Ritz J., Cooper G. M. // *Cell*. — 1985. — Vol. 42, N 2. — P. 581—588.
82. Tessitore A., Sinisi A., Pasquali D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 10. — P. 3522—3527.
83. van Heurn L. W., Schaap C., Sie G. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1999. — Vol. 34, N 4. — P. 568—571.

84. *Vasen H. F. A., Van Der Feltz M., Raue F. et al.* // Arch. Intern. Med. — 1992. — Vol. 152, N 6. — P. 1250—1252.
85. *Verga U., Fugazzola L., Cambiaghi S. et al.* // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2003. — Vol. 59, N 2. — P. 156—161.
86. *Wallin G., Bondesson A. G., Farnebo L. O. et al.* // Lakartidningen. — 2001. — Vol. 98, N 25. — P. 3024—3028.
87. *Wells S. A. Jr., Chi D. D., Toshima K. et al.* // Ann. Surg. — 1994. — Vol. 220, N 3. — P. 237—247.
88. *Wells S. A. Jr., Skinner M. A.* // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1998. — Vol. 106, N 1. — P. 29—34.
89. *Wohlk N., Cote G. J., Bugalho M. M. J. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 10. — P. 3740—3745.

Поступила 18.11.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616-008.923.2-02:616.453-006

П. С. Ветшев, В. И. Подзолков, А. В. Родионов, Г. В. Полуниш

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ: К 50-ЛЕТИЮ ОПИСАНИЯ СИНДРОМА КОННА

Факультетская хирургическая клиника им. Н. Н. Бурденко (дир. — акад. РАМН Ю. Л. Шевченко),
Факультетская терапевтическая клиника им. В. Н. Виноградова (дир. — проф. В. А. Сулимов) ММА
им. И. М. Сеченова

Реальное научное знание получают не из полета фантазии, которая лишь иногда дает иллюзию прогресса, а из мучительной методичной и рутинной работы, приводящей к научным конкретным фактам, из которых складывается ясное видение законов жизни

Камилло Гольджи

Из истории

В 2005 г. исполнилось 50 лет со времени описания Джеромом Конном (J. Conn) артериальной гипертензии (АГ), вызванной гиперпродукцией альдостерона опухолью коры надпочечников [41].

Дж. Конн (24 сентября 1907 г.—11 июня 1981 г.) — американский эндокринолог, основные работы которого посвящены изучению ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и регуляции экскреции электролитов, а также углеводного обмена (влияние питания на секрецию инсулина, исследование толерантности к глюкозе). Наибольшую известность ему принесли работы, посвященные диагностике первичного гиперальдостеронизма (ПГА).



Джером Конн (1907—1981).

После окончания медицинской школы Мичиганского университета Дж. Конн в течение года специализировался по хирургии, но затем, увлеченный изучением проблем обмена веществ, навсегда связал свою судьбу с эндокринологией.

С началом Второй мировой войны, во время которой армия США вела активные боевые действия в южной части Тихого океана, весьма актуальным стал вопрос об адаптации военнослужащих к условиям тропической жары. Поэтому в 1943 г. Дж. Конн занялся изучением потерь электролитов с биологическими жидкостями и проблемами гормональной регуляции водно-электролитного обмена. Полученные результаты позволяли сделать вывод о ведущем влиянии гормонов надпочечников на водно-электролитный обмен. Однако до окончательного подтверждения гипотезы прошло еще несколько лет. В 1954 г. в клинику, где работал Дж. Конн, поступила 34-летняя пациентка, у которой в течение 7 лет отмечались эпизоды мышечной слабости, вплоть до параличей ног, а также судороги в руках. При первичном обследовании обращали на себя внимание тяжелая гипокалиемия и алкалоз. У больной не было признаков гиперкортицизма, что приводило к мысли о селективном избытке минералокортикоидов. Более 7 мес группа исследователей под руководством Дж. Конна проводила скрупулезное обследование пациентки. При тепловой нагрузке в анализах пота неоднократно выявляли более низкую экскрецию натрия, чем у здоровых добровольцев. Кроме того, отмечали постоянный отрицательный калиевый баланс при низком уровне калия в плазме. Проведение биологических проб с введением мочи больной крысам с удаленными надпочечниками приводило к улучшению физиологических функций у лабораторных животных, что позволяло исследователям предполагать избыточное содержание минералокортикоидов в

моче пациентки. Ученые пришли к выводу о том, что в основе заболевания лежит избыток минералокортикоидов (гиперальдостеронизм), по всей видимости, обусловленный опухолью надпочечника. Результаты многомесячной работы 29 октября 1954 г. Дж. Конн доложил на заседании Центрального общества клинических исследований, где впервые предложил для обозначения нового синдрома применять термин "первичный альдостеронизм". В декабре 1954 г. пациентке выполнена эксплоративная лапаротомия с целью уточнения диагноза. При ревизии выявлена 4-сантиметровая опухоль надпочечника, которая была удалена. В послеоперационном периоде отмечено снижение артериального давления (АД), повышение концентрации калия в крови до нормального уровня, регрессировала нейромышечная симптоматика. Таким образом, умозрительные выводы Дж. Конна были полностью подтверждены. В 1955 г. это клиническое наблюдение было опубликовано в *J. Lab. Clin. Med.*, через год клиника Дж. Конна стала основным центром в мире для лечения больных с новым заболеванием [44]. Через 10 лет, к 1964 г., первооткрывателем нового заболевания было описано уже 145 случаев ПГА [42].

Эпидемиология

С 1955 по 1984 г., по данным И. К. Шхвацабая, в мире было описано около 400—500 случаев этого заболевания [34]. В дальнейшем частота диагностики ПГА неуклонно возрастала. По современным представлениям, распространенность ПГА составляет 0,4—15% всех АГ и 4—30% вторичных (симптоматических) АГ [18, 19, 33, 34, 48, 56, 61, 63]. Более высокие показатели распространенности вряд ли можно считать популяционной частотой заболевания, так как эти данные приводят специализированные центры, занимающиеся проблемами симптоматических АГ.

Классификация

ПГА — клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона корковым слоем надпочечников, при котором секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензиновой системе (РАС), что обуславливает возникновение низкорениновой гипокалиемической АГ.

На сегодняшний день нет единой общепринятой классификации ПГА. Чаще используют классификацию по нозологическому принципу [7, 19].

1. Одинокая альдостеронпродуцирующая аденома (АПА) (в том числе ангиотензин II-чувствительная АПА).
2. Идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА) — двусторонняя диффузно-узелковая гиперплазия (в том числе микро- и макроаденоматоз).
3. Односторонняя надпочечниковая гиперплазия.
4. Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм (ГППГ).
5. Альдостеронпродуцирующая карцинома.

6. Альдостеронэктопированный синдром при вненадпочечниковой локализации альдостеронпродуцирующих опухолей (щитовидная железа, яичники, кишечник и др.).

Важное клиническое значение имеют первые 2 формы заболевания, которые встречаются чаще остальных (до 95%). Частота АПА составляет, по разным данным, 40—80%, ИГА — 20—60% [7, 28, 34, 52, 53, 88]. Односторонняя гиперплазия надпочечника, ГППГ и альдостеронпродуцирующая карцинома наблюдаются менее чем в 5% наблюдений [20, 33]. Альдостеронэктопированный синдром относится к казуистическим случаям.

Существует также классификация ПГА по патофизиологическому принципу. Выделяют ангиотензин II-нечувствительные (ангиотензин II-нереактивные) формы: большинство АПА (свыше 80%), альдостеронпродуцирующая карцинома, односторонняя надпочечниковая гиперплазия и ГППГ, а также ангиотензин II-чувствительные (ангиотензин II-реактивные) формы: ИГА и редкие случаи АПА (около 20%) [28, 52]. Эта классификация очень важна при решении вопроса о назначении при ПГА препаратов, непосредственно влияющих на РАС.

При АПА (ангиотензин II-нечувствительные формы) секреция альдостерона опухолевыми клетками, как правило, автономна; она не зависит от влияния РАС, но чувствительна к изменению уровня АКТГ. Наоборот, при ИГА обычно повышена чувствительность надпочечников к ангиотензину II даже при очень низкой активности ренина плазмы (АРП) [19, 33].

Клиническая картина и диагностика ПГА

Традиционно клиническая картина ПГА складывается из 3 основных синдромов. Единственным практически постоянным синдромом ПГА является АГ, ее частота составляет 75—98% [49, 97]. Другие синдромы встречаются значительно реже. Нейромышечный синдром (мышечная слабость, судороги, парестезия) встречается в 38—75%, почечный синдром (полиурия, полидипсия, никтурия) — в 50—70% [28, 48]. По нашим данным, частота нейромышечного синдрома составляет 35%, почечного синдрома — 28% [6, 10]. На сегодняшний день большинство исследователей сходятся во мнении о том, что отсутствие у больного других клинических симптомов ПГА, помимо АГ, не должно быть основанием для отказа от дальнейшего обследования [6, 17, 19, 34].

Углубленное обследование для выявления ПГА следует проводить больным с гипокалиемией, в том числе спровоцированной приемом диуретиков, нейромышечными симптомами, полиурией и никтурией, больным молодого возраста с высоким АД, больным с резистентной АГ, несмотря на адекватную комбинированную антигипертензивную терапию, а также больным со случайно выявленными опухолями надпочечников.

Диагностика ПГА складывается из лабораторного подтверждения низкоренинового гиперальдостеронизма и определения его нозологической формы.

Несмотря на то что сам Дж. Конн не придавал гипокалиемии роли обязательного признака ПГА [42], в течение длительного времени постоянным симптомом ПГА считали гипокалиемию [36]. В настоящее время показано, что нередко (30–80%) ПГА протекает с нормальным уровнем калия в сыворотке [7, 48, 61, 68, 70, 72]. В наших наблюдениях частота гипокалиемии составила 43% [6, 10]. Переоценка значения гипокалиемии в скрининговом обследовании больных на ПГА может вести к гиподиагностике заболевания.

Следующий этап обследования заключается в определении концентрации альдостерона в плазме (КАП) и АРП. Для выявления ПГА важны не только абсолютные значения этих показателей, но и отношение КАП/АРП. Наибольшая чувствительность диагностики достигается при комбинации 2 признаков: КАП > 150 пг/мл и отношение КАП (в пг/мл)/АРП (в нг/мл/ч) > 500 [85]. Если отношение КАП/АРП составляет 250–500, проводят функциональные и нагрузочные пробы (с физиологическим раствором, флудрокортизоном, фуросемидом и ортостатической нагрузкой, каптоприлом) [19, 48, 60, 70, 72, 78].

Ряд авторов указывают на возможность использования для диагностики соотношений КАП/АРП и КАП/АРП [85]. N. Unger и соавт. предлагают вместо АРП определять концентрацию активного ренина (КАР). По мнению исследователей, оценка отношения КАП/КАР позволяет увеличить чувствительность диагностики до 98% [93].

Важно отметить, что на исследуемые показатели может влиять ряд факторов.

Традиционно считается, что прием лекарственных препаратов, влияющих на РАС (β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — ИАПФ, блокаторы ангиотензиновых — АТ рецепторов — БАР, мочегонные), искажает результаты гормональных исследований [49]. В 2004 г. опубликованы результаты обследования 345 больных с АГ, в котором оценивали влияние антигипертензивной терапии на гормональные показатели у больных ПГА и эссенциальной АГ. Авторы пришли к выводу о том, что на соотношение КАП/АРП достоверно влияет лишь прием β -адреноблокаторов [85]. По нашему мнению, в тех случаях, когда есть возможность отмены антигипертензивной терапии, гормональные исследования лучше проводить на "чистом фоне". Если отсутствие антигипертензивной терапии может привести к развитию осложнений АГ, возможен перевод больных на прием препаратов, заведомо не влияющих на КАП и АРП (клонидин, метилдофа, нифедипин). Лишь в тех ситуациях, когда отмена плановой антигипертензивной терапии нецелесообразна, возможно проведение анализа без отмены препаратов (кроме спиронолактона и β -адреноблокаторов).

Другой фактор, который может влиять на гормональную диагностику ПГА, — это сопутствующие заболевания, сами по себе приводящие к повышению АРП. Показано, что сочетание ПГА с атеросклеротическим стенозом почечных артерий [36, 67, 74], феохромоцитомой [3, 69] протекает с нормальной или даже повышенной АРП. Немаловажно, что АРП может также увеличиваться при

развитии нефропатии, обусловленной длительным существованием АГ [34, 74].

Существенный этап дифференциальной диагностики АПА и ИГА — проведение маршевой пробы. Маршевая проба — наиболее простой и широко используемый тест, в основе которого лежит различная чувствительность коры надпочечников к стимулирующему действию ангиотензина II. АПА, как правило, нечувствительна к ангиотензину II и чувствительна к изменению уровня АКТГ, что обуславливает снижение КАП в ортостазе. Сохраненная чувствительность к ангиотензину II при ИГА определяет сохранение физиологической динамики КАП. Очевидно, что маршевая проба не позволяет дифференцировать ИГА от эссенциальной и других форм АГ. Положительная маршевая проба отмечается лишь у 70–80% больных с АПА. Однако этот результат может свидетельствовать не столько о чувствительности маршевой пробы в диагностике АПА в целом, сколько о частоте ангиотензин II-нечувствительных АПА. Действительно, по данным литературы, на долю ангиотензин II-нечувствительных АПА приходится около 80%. В то же время положительная маршевая проба у 20% больных ИГА, по-видимому, отражает ее специфичность [10, 19, 76].

В диагностике ГПГ на смену пробной терапии дексаметазоном пришли новые методы лабораторной диагностики. Например, выявление ГПГ может основываться на определении химерного гена, содержащего АКТГ-зависимый промотор 11 β -гидроксилазы и кодирующую область альдостеронсинтетазы, методом полимеразной цепной реакции [53].

Неотъемлемым этапом определения нозологической формы ПГА является топическая диагностика, претерпевшая в последние 20–25 лет кардинальные изменения. На смену рентгенологическим (рентгенотомография в условиях ретропневмоперитонеума) и радиоизотопным (сканирование надпочечников со ¹³¹I-19-йодхолестерином) методам диагностики пришли новые методы с высокой разрешающей способностью.

Первичным методом топической диагностики заболеваний надпочечников является ультразвуковое исследование (УЗИ). Учитывая доступность, неинвазивность, экономичность и отсутствие лучевой нагрузки, многие авторы рассматривают УЗИ как скрининговое исследование [7, 28, 31]. Однако особенность топографической анатомии надпочечников, их небольшие размеры создают объективные сложности для исследователя. Собственный опыт показывает, что чувствительность метода в большей степени зависит от опыта врача ультразвуковой диагностики. При проведении УЗИ высококвалифицированным специалистом чувствительность метода для новообразований более 1 см достигает 82–87% [7, 10].

По мнению большинства авторов, оптимальным методом, демонстрирующим высокую чувствительность и специфичность в оценке характера изменений в надпочечниках, является компьютерная томография (КТ) [8, 47, 94, 97]. Большинство аденом локализуется лишь в одном из надпочечников

и при КТ имеет вид одиночного узлового образования однородной интенсивности с четким контуром [47, 92, 94, 97]. При ИГА надпочечники увеличены в размерах, с неровным, фестончатым контуром [7, 8, 45, 58, 76, 97]. Наибольшие сложности в интерпретации компьютерных томограмм возникают при выявлении узловых образований размером менее 8—10 мм. Не всегда можно с уверенностью дифференцировать аденому небольшого размера от макронодулярной гиперплазии. В этих случаях необходимо особенно тщательно сопоставлять полученные результаты с лабораторными данными, а иногда прибегать к селективному забору крови из надпочечниковых вен.

По данным литературы, чувствительность КТ при АПА составляет около 90—95%, а при ИГА — около 80—85% [6, 47, 58, 76, 86, 97]. При КТ с внутривенным контрастированием плотность опухолей дает возможность предположительно дифференцировать аденому надпочечников и метастазы злокачественных опухолей [8]. Появление спиральной и мультиспиральной КТ позволяет реконструировать плоскостные изображения в различных проекциях и создавать трехмерные (3D) изображения [8].

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) можно не только с высокой чувствительностью выявить патологические изменения надпочечников (99% при АПА, 81% при диффузной гиперплазии), но и предположить морфологическую структуру опухоли (например, отличить опухоль коры надпочечника от феохромоцитомы) [6, 12, 24, 80]. В то же время собственный опыт позволяет утверждать, что МРТ не имеет значительного преимущества в дифференциальной диагностике различных форм ПГА. Чувствительность метода достаточно высока (до 97% при ПГА и до 90% при ИГА), тем не менее высокая стоимость исследования и ограниченная доступность не позволяют рекомендовать этот метод для широкого применения.

В ряде случаев важное значение в диагностике ПГА принадлежит селективному венозному забору крови из надпочечниковых вен. К сожалению, неинвазивные методы исследования не всегда позволяют с уверенностью поставить нозологический диагноз и определить дальнейшую тактику лечения.

Выделяют следующие показания к селективному забору крови из надпочечниковых вен [9, 47, 65, 76].

1. Отсутствие изменений области надпочечников по результатам УЗИ, КТ/МРТ при установленном диагнозе ПГА. Такая ситуация может быть обусловлена малыми размерами альдостеромы.

2. Несоответствие данных маршевой пробы результатам топической диагностики. Например, при маршевой пробе выявлена чувствительность к ангиотензину II, а при КТ обнаружено объемное образование только в 1 надпочечнике. В данном случае возможны следующие варианты: 1) ПГА обусловлен ангиотензин II-чувствительной аденомой; 2) ИГА в сочетании с гормонально-неактивной опухолью; 3) ИГА, обусловленный макронодулярной гиперплазией, с одной стороны, и микронодулярной гиперплазией — с другой.

3. Двусторонние объемные образования в надпочечниках. В данном случае исследование позволяет дифференцировать следующие варианты: 1) макронодулярную гиперплазию надпочечников при ИГА; 2) истинную двустороннюю АПА; 3) сочетание АПА одного из надпочечников с гормонально-неактивной опухолью другого надпочечника.

Во всех представленных вариантах селективный венозный забор крови оказывается единственным методом для дифференциальной диагностики между АПА, ИГА и гормонально-неактивными образованиями.

Кроме того, по нашему мнению, селективный забор крови показан для оценки стороны функционально-доминирующего надпочечника при ИГА, протекающем с тяжелой АГ, резистентной к многокомпонентной лекарственной терапии [7, 10].

Для повышения информативности селективного забора крови некоторые авторы рекомендуют исследовать уровень гормонов (альдостерона и кортизола) до и после экзогенного введения АКТГ [76].

Как известно, нормы концентраций гормонов в крови, оттекающей непосредственно от надпочечников, не определены; следует полагать, что они превышают концентрацию гормонов в периферической крови. Таким образом, по более высокой концентрации кортизола можно с большей вероятностью судить о том, что кровь получена непосредственно из надпочечниковой вены [76]. Кроме того, исследование уровня кортизола позволяет избежать ошибки, связанной с эффектом разведения крови, полученной при селективном заборе. Поэтому наиболее объективно диагностировать АПА можно, используя соотношение альдостерон/кортизол (А/К) одного надпочечника к другому до и после стимуляции АКТГ, а также сравнение соотношения А/К из надпочечниковых вен к А/К в нижней полой вене. При этом до стимуляции АКТГ это соотношение составляет 5:1 и более для АПА и менее 3:1 для ИГА после стимуляции АКТГ — 7:1 и более для АПА и менее 3:1 для ИГА [37, 65, 76].

Селективный венозный забор крови сопряжен с проведением флебографического исследования. Флебография является сложной, дорогостоящей, инвазивной диагностической процедурой и для ее выполнения требуется достаточный технический опыт. Частота осложнений составляет 4—10% [5, 65]. В связи с этим необходимо весьма аргументированно определять показания к этому исследованию.

Таким образом, адекватная оценка клинической картины и применение современного комплекса диагностических средств позволяют своевременно поставить диагноз ПГА и выбрать оптимальную тактику лечения.

Разработанный нами лечебно-диагностический алгоритм представлен на рис. 1.

В. И. Маколкин и соавт. [17] приводят наиболее частые причины диагностических ошибок, которые обуславливают несвоевременное распознавание болезни: отсутствие всего набора достаточно

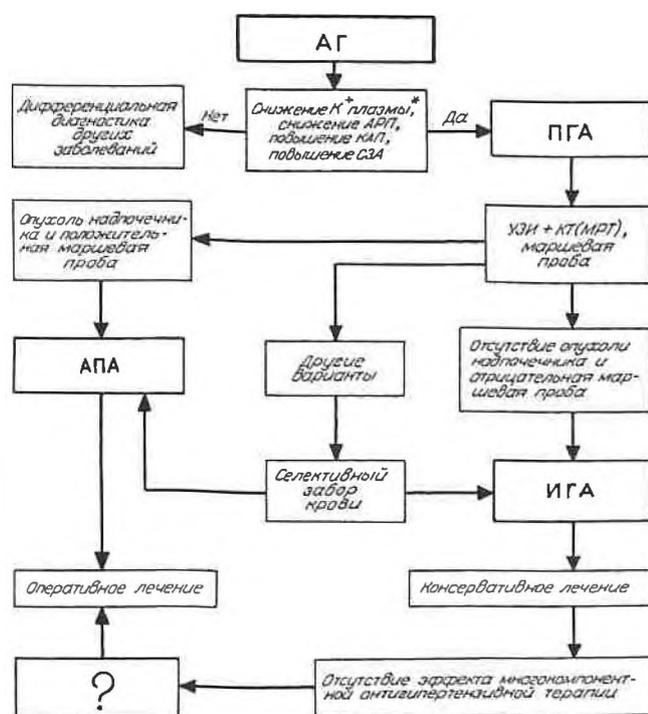


Рис. 1. Схема лечебно-диагностического алгоритма при основных формах ПГА. СЭА — суточная экскреция альдостерона с мочой.

* — дву-, трехкратное исследование.

выраженных типичных признаков основного заболевания и доминирование АГ среди всех имеющихся у больного признаков; недостаточная настороженность врача в отношении эндокринных АГ и как следствие невключение в круг диагностического поиска этих заболеваний; относительная успешность гипотензивной терапии, "уводящая" врача от поисков возможных эндокринных причин АГ. К этому следует добавить неверную интерпретацию результатов гормонального обследования и недостаточное использование комплекса современных лабораторно-инструментальных методов исследования [6].

Следует считать недопустимым установление диагноза ПГА лишь на основании сочетания гипокалиемии, АГ и выявления объемного образования в надпочечнике. Нередко диагностические признаки сокращаются до АГ в сочетании с опухолью надпочечника [13, 16]. Понятно, что в данном случае не может быть и речи о проведении элементарного дифференциального диагноза между ПГА и вторичным гиперальдостеронизмом, кроме того, достаточно легко допустить ошибку, приняв за ПГА гормонально-неактивную опухоль надпочечника в сочетании с эссенциальной или другой симптоматической АГ. Как свидетельствуют данные литературы и собственный опыт, до 20—30% гормонально-неактивных опухолей надпочечников сочетаются с АГ, генез которой не связан с поражением надпочечников [6, 19, 31]. Понятно, что необоснованное отнесение этой достаточно большой группы больных к числу страдающих ПГА и в дальнейшем проведение у них ненужного оперативного лечения не избавят их от АГ, но приведут к еще большему

снижению качества жизни. Таким образом, не вызывает сомнений порочность практики, когда установление диагноза ПГА основывается лишь на клинической картине и косвенных лабораторных признаках. Зачастую подобную клиническую ситуацию помещают в рамки не совсем понятного не только для больного, но и для врача диагноза "преклинический синдром Конна", "преклинический гиперальдостеронизм".

Характер АГ и поражение органов-мишеней при ПГА

АГ при ПГА носит весьма разнообразный характер: от злокачественной, резистентной к традиционной антигипертензивной терапии, до умеренной и мягкой, поддающейся коррекции небольшими дозами гипотензивных препаратов [6, 28, 34]. Описаны также случаи ПГА, протекающие с нормальным АД [7]. АГ может иметь как кризовый характер (до 50%) [30], так и постоянную форму [7].

Известно, что особенности суточного профиля АГ играют важную роль в оценке тяжести ее течения и прогноза. Недостаточное ночное снижение АД, как правило, сочетается с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Показано, что при ряде симптоматических АГ (феохромоцитомы, синдром Иценко—Кушинга, синдром obstructive apnoe во сне, хроническая почечная недостаточность) ночное снижение АД недостаточно или отсутствует [55, 66].

До недавнего времени вопрос о характере суточного ритма АД у больных с различными формами ПГА оставался открытым. За последние 10 лет было опубликовано лишь несколько работ, посвященных результатам суточного мониторирования АД у больных ПГА, причем в большинстве работ число наблюдений не превышало 10—15 [30, 50, 55, 57, 66, 75]. Нами изучен суточный профиль АД на довольно большой группе больных (52 пациента) с различными формами ПГА. Обращает на себя внимание тот факт, что у большинства больных (69%) с автономной продукцией альдостерона (при АПА) ночное снижение АД недостаточное или имеется избыточное повышение АД в ночные часы, что может быть следствием нарушения суточного ритма секреции альдостерона. У больных с ИГА, напротив, распределение больных по степени ночного снижения АД приближается к таковому в общей популяции и с точки зрения прогноза более благоприятно. Возможно, это обусловлено более физиологичной секрецией альдостерона при ИГА и сохранением частичной зависимости от регуляторных влияний РАС [22].

В современной литературе достаточно хорошо описан характер поражения миокарда и внутренних органов при ПГА. Наряду с развитием неспецифических изменений органов-мишеней, характерных для любой АГ, избыток минералокортикоидов оказывает прямое повреждающее влияние на миокард, сосуды и почки. У больных ПГА существует высокий риск развития специфического осложнения гиперальдостеронизма — альдостерониндуцированной гипертрофии миокарда [1, 2, 32, 35, 82]. Устойчивая АГ обычно приводит к разви-

тию структурных изменений в артериях [27]. Показано, что при АГ в результате процессов ремоделирования увеличивается отношение толщины средней оболочки (медии) к диаметру просвета сосуда [59]. Исследования, проведенные у больных ПГА, показали, что ремоделирование сосудов при ПГА более выражено, чем при эссенциальной гипертензии, что обусловлено как собственно АГ, так и прямым повреждающим воздействием альдостерона [79].

Благодаря тому что в протокол ряда исследований, посвященных ПГА, включали интраоперационную биопсию почки [11, 23, 34, 64], на сегодняшний день довольно хорошо известны изменения в почках при ПГА. Большинство авторов отмечают наличие в почке неспецифических изменений, характерных для АГ (артериолосклеротический нефросклероз) [34, 46]. Описывают специфические для ПГА изменения — "гипокалиемическую почку" (повреждение эпителия канальцев почки вследствие гипокалиемии и метаболического алкалоза, который приводит к межпочечному воспалению с иммунным компонентом и склерозу интерстиция) [15, 23]. Надо отметить, что поражение почек при ПГА, а по сути развитие вторичной нефрогенной АГ рассматривается как одна из причин сохранения АГ после удаления АПА.

Терапия ПГА и прогноз хирургического лечения

Лечение АПА. Тактика лечения ПГА зависит от его нозологической формы. На сегодняшний день все исследователи единодушно сходятся во мнении о том, что при наличии АПА, альдостеронсекретирующей карциномы и первичной надпочечниковой гиперплазии показано хирургическое лечение. Как правило, выполняют одностороннюю адреналэктомию с опухолью; используют как традиционные доступы (торакофренотомический, лапаротомический и люмботомический), так и лапароскопические технологии [4, 14, 28, 53, 63, 88]. Изучаются и альтернативные экспериментальные методы лечения АПА: трансартериальное введение спирта в надпочечник с опухолью, эмболизация надпочечниковых вен.

Консервативная терапия больных с АПА приобретает значение в период предоперационной подготовки. На данный момент не существует единых общепринятых схем медикаментозного лечения. Не вызывает разногласий, что основным препаратом для коррекции АД при ПГА является антагонист альдостерона спиронолактон, блокирующий минералокортикоидные рецепторы клеток канальцев нефрона. Предлагаемые дозы варьируют от 50—100 мг [52] до 400—800 мг/сут [33]. Большинство авторов предлагают назначать спиронолактон в дозе 150—200 мг/сут [34, 38, 40, 63]. Однако даже при использовании очень высоких доз препарата нередко не удается достичь уровня АД, при котором безопасно проводить хирургическое лечение.

В связи с этим возникает вопрос о назначении комбинированной гипотензивной терапии. Нами предложена трехуровневая схема предоперационной подготовки больных с АПА. Терапия основыва-

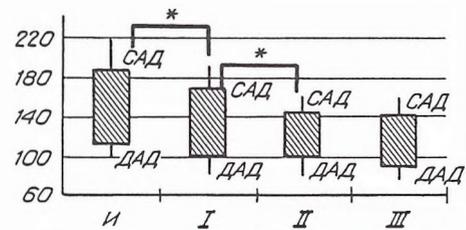


Рис. 2. Динамика значений АД у больных АПА во время предоперационной подготовки.

По оси ординат — АД (в мм рт. ст.); по оси абсцисс — уровень предоперационной подготовки. И — исходно; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД. * — $p < 0,001$.

валась на назначении спиронолактона в дозе 50—250 мг/сут (I уровень), к которому последовательно добавляли нифедипин-ретард 40—60 мг/сут и/или метопролол 50—150 мг/сут, особенно у больных с тахикардией (II уровень). При недостаточной эффективности этих препаратов добавляли клонидин или доксазозин (III уровень) (рис. 2). Такая схема позволила у 95% больных в течение 2—3 нед предоперационной подготовки достичь целевого АД, безопасного для проведения оперативного вмешательства [9, 10].

При АПА назначение ингибиторов АПФ и БАР представляется неоправданным, так как АГ протекает с низкой АРП, подавляющее большинство АПА нечувствительны к ангиотензину II, следовательно, ренин-ангиотензиновый механизм регуляции АД у этих больных подавлен по механизму отрицательной обратной связи.

Лечение ИГА. В лечении ИГА основное место занимает консервативная терапия. Ключевым звеном патогенетической терапии ИГА является спиронолактон. При длительном приеме в высоких дозах (более 100 мг/сут) спиронолактон дает антиандрогенный эффект, в связи с чем у мужчин может снизиться либидо и возникнуть гинекомастия, а у женщин — мастодиния и менструальные расстройства [96]. Определенные надежды возлагают на новый блокатор альдостерона эплеренон, лишенный антиандрогенных свойств, однако этот препарат на данный момент в России не зарегистрирован. Кроме того, высокая стоимость препарата может ограничивать его широкое применение. Это определяет актуальность проведения комбинированной терапии, позволяющей снижать дозу спиронолактона до минимально необходимой.

В нашей работе использовали комбинированную терапию, включавшую в себя относительно невысокие дозы спиронолактона (50—100 мг/сут) в комбинации с антагонистами кальция дигидропиридинового ряда (нифедипин-ретард, амлодипин, фелодипин) и β -адреноблокаторами [40, 71, 89, 90, 95]. Дополнительно к этой терапии назначали ИАПФ лизиноприл или БАР лозартан [21]. В этой работе впервые была показана эффективность этих препаратов у больных ИГА. Ранние данные литературы об использовании ИАПФ и БАР в лечении ИГА были основаны в основном на эмпирических наблюдениях [49, 54, 63, 91].

Патогенетическое обоснование применения этих групп препаратов заключается в том, что ИГА — ан-

гиотензин II-чувствительная форма ПГА, т. е. даже при низкой АРП сохраняется функция РАС [19]. Кроме того, в эксперименте показано высокое содержание АТ₁-рецепторов к ангиотензину II в ткани коры надпочечников [43].

По нашему мнению, лишь в случаях абсолютной резистентности АГ к многокомпонентной антигипертензивной терапии может рассматриваться возможность хирургического лечения этих больных (своеобразное хирургическое "окно надежды"). В этом случае с помощью селективного забора крови определяют так называемый функционально-доминирующий надпочечник. Операция при этом является актом отчаяния: после хирургического лечения у таких больных АГ становится менее злокачественной и лучше поддается антигипертензивной терапии. Решение вопроса об операции у этих пациентов всегда является плодом мучительных раздумий терапевтов, эндокринологов и хирургов. В остальных ситуациях целесообразность хирургического лечения ИГА сомнительна.

Результаты хирургического лечения АПА и прогноз. Хирургическое лечение АПА не всегда приводит к полной нормализации АД. Результаты оперативного лечения представлены в таблице. Под хорошим результатом понимают полную нормализацию АД, отсутствие необходимости в дальнейшей гипотензивной терапии. Удовлетворительный результат означает уменьшение тяжести АГ, которая лучше поддается коррекции гипотензивными средствами. Неудовлетворительный результат характеризуется сохранением АГ на прежнем уровне.

Какие же факторы влияют на эффективность хирургического лечения? Как на дооперационном этапе спрогнозировать дальнейшее течение АГ? Этим вопросам посвящено множество исследований, однако их результаты весьма противоречивы, и единого мнения на этот счет нет.

Изучение прогностических факторов эффективности хирургического лечения является одним из перспективных направлений, призванных на основании объективных критериев решать вопрос о необходимости оперативного лечения у конкретного больного. Основными прогностическими критериями служат следующие показатели: 1) возраст больного, отягощенный семейный анамнез, длительность заболевания; 2) изменения в почечной

паренхиме, возникшие вследствие ПГА и АГ; 3) характер гистологических изменений в ткани надпочечников; 4) выраженность гипертонического поражения миокарда левого желудочка.

Возраст и отягощенный семейный анамнез по АГ могут указывать на развитие эссенциальной АГ как причину сохранения или рецидива АГ в послеоперационном периоде [64, 77, 84, 87]. С другой стороны, длительное существование высокой АГ может приводить к развитию гипертонической нефропатии, т. е. по сути вторичной нефрогенной АГ. В ряде работ, где использовали интраоперационную биопсию почек, было показано, что факторами, определяющими высокую вероятность развития резидуальной АГ, являются гломерулосклероз и артериолосклероз [23, 34, 64].

В работах, посвященных изучению прогноза хирургического лечения в зависимости от морфологических изменений в ткани удаленного надпочечника, отмечено, что при сочетании АПА с атрофией коркового слоя надпочечников односторонняя адреналэктомия дает наиболее выраженный гипотензивный эффект. В то же время если аденоме сопутствует узелковая гиперплазия, то, как правило, после адреналэктомии отмечается АГ, которую легко удается контролировать антигипертензивной терапией [6, 20, 26, 28, 29, 73].

Как видно, многие из представленных факторов прогноза позволяют лишь ретроспективно судить об эффекте операции уже после ее выполнения, что снижает их ценность. Поэтому чрезвычайно важной остается задача поиска новых прогностически значимых критериев, полезных на этапе планирования операции.

По нашим данным, одним из прогностических факторов антигипертензивной эффективности адреналэктомии является индекс массы миокарда левого желудочка — простой неинвазивный показатель, определяемый при стандартной эхокардиографии на дооперационном этапе [25].

Заключение

Работу Дж. Конна по ПГА по праву можно считать фундаментальным медицинским открытием, революционным образом сказавшимся на понимании многих физиологических процессов. Полувековая история изучения ПГА насыщена непрерывным поиском новых нозологических форм синдрома и разработкой патогенетически обоснованных методов лечения. На сегодняшний день большинство исследователей сходятся во мнении о том, что ПГА занимает одно из ведущих мест среди причин вторичных АГ, представляя собой гетерогенную группу заболеваний, различающихся по функциональным и морфологическим характеристикам, требующих различного лечебного подхода. Проблема ПГА имеет важное социальное и медицинское значение. Заболевание развивается, как правило, у молодых, трудоспособных людей. Немаловажно, что у большинства больных с АПА при своевременной диагностике и адекватном лечении заболевание может быть полностью излечено. Несмотря на совершенствование лабораторно-инструментальных методов исследования, медикамен-

Результаты оперативного лечения АПА

Источник	Результат		
	хороший	удовлетворительный	неудовлетворительный
J. Conn [42]	96 (66)	29 (20)	20 (14)
T. Obara [73]	39 (62)	24 (38)	
C. Fronticelli [51]	19 (76)	5 (24)	
D. Liu [64]	37 (70)	16 (30)	
C. Proye [77]	56 (56)	44 (44)	
J. Rutherford [83]	36 (53)	32 (47)	
A. P. Agaev, 1999	49 (63)	28 (37)	
P. Sapienza [84]	22 (46)	14 (29)	12 (25)
A. П. Калинин, 2000	43 (70)	16 (25)	3 (5)
П. С. Ветшев [7]	27 (57)	18 (37)	3 (6)

Примечание. В скобках — процент.

тозного и хирургического лечения, проблема диагностики и терапии ПГА сохраняет свою высокую актуальность. Неспособность современных методов диагностики надежно дифференцировать основные формы ПГА (АПА и ИГА) существенно осложняет деятельность клиницистов в выборе дальнейшей тактики, а значит, проблема диагностики и лечения ПГА еще далека от своего окончательного решения и требует от последующих поколений исследователей столь же кропотливой работы, как и у их предшественников — учеников и последователей Дж. Конна. В этом поступательном движении, по-видимому, одинаково вредны как избыточный консерватизм, так и чрезмерная хирургическая активность. Надеясь на будущий успех в понимании ПГА, не стоит забывать и очевидной истины, что успех лечения и прогноз у этих больных напрямую зависят от просвещенной настороженности терапевтов, эндокринологов, кардиологов и хирургов в отношении симптоматических АГ, от хороших знаний клинической картины и приверженности современным рекомендациям по тактике обследования и лечения этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г. Г., Чихладзе Н. М., Сергакова Л. М., Яровая Е. Б. // Тер. арх. — 1999. — № 9. — С. 13—19.
2. Баранов В. Л., Кадин Д. В. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — М., 1999. — С. 47—51.
3. Бондаренко В. О., Шапиро Н. А., Путилина О. А. и др. // Probl. эндокринологии. — 1998. — № 4. — С. 35—37.
4. Ветшев П. С., Ипполитов Л. И., Габадзе Д. И. // Probl. эндокринологии. — 1998. — № 3. — С. 49—53.
5. Ветшев П. С., Кондрашин С. А., Миннибаев М. Т. // Probl. эндокринологии. — 1998. — № 6. — С. 42—45.
6. Ветшев П. С., Шкроб О. С., Ипполитов Л. И., Полуниин Г. В. // Хирургия. — 2001. — № 1. — С. 33—40.
7. Ветшев П. С., Ипполитов Л. И., Соловьева Н. А. и др. // Хирургия. — 2002. — № 9. — С. 7—16.
8. Ветшев П. С., Ипполитов Л. И., Королева И. М., Коваленко Е. И. // Хирургия. — 2002. — № 6. — С. 9—14.
9. Ветшев П. С., Подзолков В. И., Ипполитов Л. И. и др. // Врач. — 2003. — № 11. — С. 29—32.
10. Ветшев П. С., Подзолков В. И., Ипполитов Л. И. и др. // Проблемы эндокринологии. — 2004. — № 6. — С. 18—26.
11. Гарагезова А. Р., Калинин А. П., Лукьянчиков В. С. // Клин. мед. — 2000. — № 11. — С. 4—8.
12. Дедов И. И., Беленков Ю. Н., Шкроб О. С. и др. // Probl. эндокринологии. — 1989. — № 5. — С. 24—27.
13. Дорошенко Т. А., Рольников И. М., Ковалев В. А. и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы VIII (X) Российского симпозиума.
14. Калинин А. П., Полякова Г. А., Гарагезова А. Р., Лукьянчиков В. С. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — М., 1999. — С. 156—160.
15. Калинин А. П., Полякова Г. А., Гарагезова А. Р., Безуглова Т. В. // Сборник тезисов докладов IV Российского конгресса эндокринологов. — СПб., 2001. — С. 494.
16. Коняева Г. И., Коняев В. Н. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — М., 1999. — С. 156—160.
17. Маколкин В. И., Подзолков В. И., Старовойтова С. П. и др. // Тер. арх. — 1999. — № 10. — С. 26—28.
18. Маколкин В. И., Подзолков В. И. Гипертоническая болезнь. — М., 2000.
19. Павлинко А. К., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. // Probl. эндокринологии. — 2001. — № 2. — С. 15—25.
20. Пальцев М. А., Ветшев П. С., Кузнецов Н. С. и др. // Хирургия. — 1997. — № 7. — С. 22—28.
21. Подзолков В. И., Родионов А. В. // Клин. мед. — 2004. — № 6. — С. 34—37.
22. Подзолков В. И., Родионов А. В. // Врач. — 2005. — № 8. — С. 14—18.
23. Почки и артериальная гипертензия надпочечникового генеза / Калинин А. П., Полякова Г. А., Гарагезова А. Р. и др. — М., 2001.
24. Лустовитова Т. С. // Бюл. Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. — 1988. — № 2. — С. 80—88.
25. Родионов А. В. Клинические особенности артериальной гипертензии и оптимизация дифференцированных подходов к терапии пациентов с первичным гиперальдостеронизмом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
26. Устинова С. Е., Соколова Р. И., Тодуа Ф. И. // Клин. мед. — 1989. — № 5. — С. 123—127.
27. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. — М., 1976.
28. Хирургия надпочечников / Под ред. А. П. Калинина, Н. А. Майстренко. — М., 2000.
29. Чихладзе Н. М., Бронштейн М. Э., Казеев К. Н., Арабидзе Г. Г. // Кардиология. — 1989. — № 11. — С. 95—99.
30. Чихладзе Н. М., Бронштейн М. Э., Соколова Р. И., Чазова И. Е. // Сборник тезисов докладов Ежегодной конференции общества специалистов по сердечной недостаточности "От артериальной гипертензии к сердечной недостаточности". — М., 2001. — С. 120—121.
31. Шевченко Ю. Л., Ветшев П. С., Подзолков В. И. и др. // Тер. арх. — 2003. — № 4. — С. 8—15.
32. Шустов С. Б., Баранов В. Л., Яковлев В. А. и др. // Актуальные вопросы современной эхокардиографии: Материалы II Международного симпозиума "Клиническая эхокардиография". — СПб., 1996. — С. 108—109.
33. Шустов С. Б., Баранов В. Л., Яковлев В. А., Карлов В. А. Артериальные гипертензии. — СПб., 1997.
34. Шхвацабая И. К., Чихладзе Н. М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертензия (Диагностика и лечение). — М., 1984.
35. Юренин А. П., Devereux R. B., Гончарова Л. Н. и др. // Кардиология. — 1997. — № 9. — С. 22—25.
36. Arganini M., Pascucci S., Cecchini M. G. et al. // Ann. Ital. Chir. — 1990. — Vol. 61, N 6. — P. 603—606.
37. Blumenfeld J. D., Vaughan E. D. // Wld J. Urol. — 1999. — Vol. 17, N 1. — P. 15—21.
38. Bravo E. L., Fouad F. M., Tarazi R. C. // Hypertension. — 1986. — Vol. 8. — Suppl. 1. — P. 1191—1194.
39. Bursztyн M., Grossman E., Rosenthal T. // Am. J. Hypertens. — 1988. — N 1. — P. 88S—90S.
40. Carpenе G., Rocco S., Opocher G., Mantero F. // Clin. Exp. Hypertens. — 1989. — Vol. 11, N 7. — P. 1263—1272.
41. Conn J. W. // J. Lab. Clin. Med. — 1955. — Vol. 45. — P. 3—17.
42. Conn J. W., Knopf R. F., Nesbit R. M. // Am. J. Surg. — 1964. — Vol. 107. — P. 159—172.
43. Cook M. D., Phillips M. I., Cook V. I. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — Vol. 4. — P. 111—116.
44. Daughaday W. H. Biographical Memoirs. Jerome W. Conn // <http://books.nap.edu/html/biomem/jconn.pdf>.
45. Doppman J. L. // Radiol. Clin. N. Am. — 1993. — Vol. 31. — P. 1039—1050.
46. Dorairajan N., Pardhasaradhi K., Sivakumar S. et al. // J. Indian Med. Assoc. — 1999. — Vol. 97, N 6. — P. 233—236.
47. Dunnick N. R., Leight G. S. Jr., Roubidoux M. A. et al. // Am. J. Roentgenol. — 1993. — Vol. 160. — P. 321—324.
48. Fardella C. E., Mosso L., Gomez-Sanchez C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 5. — P. 1863—1867.
49. Foo R., O'Shaughnessy K. M., Brown M. J. // Postgrad. Med. J. — 2001. — Vol. 77. — P. 639—644.
50. Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. et al. // J. Hypertens. — 1993. — Vol. 11. — P. 1133—1137.
51. Fronticelli C. M., Ferrero A., Quiriconi F. et al. // Int. Surg. — 1995. — Vol. 80, N 2. — P. 175—177.
52. Ganguly A. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 1828—1834.
53. Gordon R. D., Stowasser M., Rutherford J. C. // Wld J. Surg. — 2001. — Vol. 25. — P. 941—947.
54. Griffing G. T., Melby J. C. // J. Clin. Hypertens. — 1985. — N 3. — P. 265—276.
55. Imai Y., Abe K., Munakata M. et al. // J. Hypertens. — 1990. — Vol. 8, N 6. — Suppl. — P. 71—75.
56. Kaplan N. M. // J. Hypertens. — 2004. — Vol. 22. — P. 863—869.
57. Kimura Y., Kawamura M., Onodera S., Hiramori K. // J. Hypertens. — 2000. — Vol. 18, N 1. — P. 21—25.
58. Komiya I., Takasu N., Ohara N. et al. // Endocr. J. — 1994. — Vol. 41. — P. 145—153.

59. *Korsgaard N., Aalkjaer C., Heagerty A. M.* et al. // Hypertension. — 1993. — Vol. 22. — P. 523–526.
60. *Kreze A. Jr., Okalova D., Vanuga P.* et al. // Vnitřní Lek. — 1999. — Vol. 45, N 1. — P. 17–21.
61. *Lazurova I., Schwartz P., Trejbal D.* et al. // Bratisl. Lek. Listy. — 1999. — Vol. 100, N 4. — P. 200–203.
62. *Lim P. O., Dow E., Brennan G.* // J. Hum. Hypertens. — 2000. — Vol. 14, N 5. — P. 311–315.
63. *Lim P. O., Young W. F., MacDonald T. M.* // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19, N 3. — P. 363–366.
64. *Liu D., Zheng C., Chen Q.* // Chung Hua Wai Ko Tsa Chih. — 1997. — Vol. 35, N 7. — P. 437–439.
65. *Magill S. B., Hershel R., Shaker J. I.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 3. — P. 1066–1072.
66. *Mansoor G. A., White W. B.* // Hypertension. — 1998. — Vol. 31, N 3. — P. 843–847.
67. *Mansoor G. A., Tendler B. E., Anwar Y. A.* et al. // J. Hum. Hypertens. — 2000. — Vol. 14, N 2. — P. 151–153.
68. *Mathew S., Perakath B., Nair A.* et al. // Natl. Med. J. India. — 1999. — Vol. 12, N 5. — P. 214–216.
69. *Miyazawa K., Kigoshi T., Nakano S.* et al. // Am. J. Nephrol. — 1998. — Vol. 18. — P. 547–550.
70. *Mosso L., Fardella C., Montero J.* // Rev. Med. Chile. — 1999. — Vol. 127, N 7. — P. 800–806.
71. *Nadler J. L., Hsueh W., Horton R.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 60. — P. 896–899.
72. *Nishikawa T., Omura M.* // Biomed. Pharmacother. — 2000. — Vol. 54. — P. 838–850.
73. *Obara T., Ito Y., Okamoto T.* et al. // Surgery. — 1992. — Vol. 112, N 6. — P. 987–993.
74. *Oelkers W., Diederich S., Bahr V.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 9. — P. 3266–3270.
75. *Penzo M., Palatini P., Rossi G. P.* et al. // Clin. Exp. Hypertens. — 1994. — Vol. 16. — P. 659–673.
76. *Phillips J. L., Walther M. M., Pezzullo J. C.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 12. — P. 4526–4533.
77. *Proye C. A., Mulliez E. A., Carnaille B. M.* et al. // Surgery. — 1998. — Vol. 124, N 6. — P. 1128–1133.
78. *Rayner B. L., Opie L. H., Davidson J. S.* // S. Afr. Med. J. — 2000. — Vol. 90, N 4. — P. 394–400.
79. *Rizzoni D., Porteri E., Castellano M.* et al. // Hypertension. — 1996. — Vol. 28. — P. 785–790.
80. *Rossi G. P., Chiesura-Corona M., Tregnaghi A.* et al. // J. Hum. Hypertens. — 1993. — Vol. 7, N 4. — P. 357–363.
81. *Rossi G. P., Sacchetto A., Visentin P.* et al. // Hypertension. — 1996. — Vol. 27. — P. 1039–1045.
82. *Rossi G. P., Sacchetto A., Pavan E.* et al. // Circulation. — 1997. — Vol. 95. — P. 1471–1478.
83. *Rutherford J. C., Taylor W. L., Stowasser M., Gordon R. D.* // Wld J. Surg. — 1998. — Vol. 22, N 12. — P. 1243–1245.
84. *Sapienza P., Cavallaro A.* // Eur. J. Surg. — 1999. — Vol. 165, N 3. — P. 187–192.
85. *Seiler L., Rump L. C., Schulte-Monting J.* // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 329–337.
86. *Sheaves R., Goldin J., Reznick R. H.* et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 134, N 3. — P. 308–313.
87. *Simon D., Goretzki P. E., Lallert A., Roher H. D.* // Surgery. — 1993. — Vol. 114, N 6. — P. 1189–1195.
88. *Stewart P. M.* // Lancet. — 1999. — Vol. 353. — P. 1341–1347.
89. *Stimpel M., Ivens K., Wambach G., Kaufmann W.* // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1988. — Vol. 12. — Suppl. 6. — P. S131–S134.
90. *Stimpel M., Ivens K., Volkman H. P.* et al. // Klin. Wschr. — 1989. — Bd 67, N 4. — S. 248–252.
91. *Stokes G. S., Monaghan J. C., Ryan M., Woodward M.* // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19, N 6. — P. 1161–1165.
92. *Teeger S., Papanicolaou N., Darracott E.* et al. // Wld J. Urol. — 1999. — Vol. 17. — P. 3–8.
93. *Unger N., Schmidt I. L., Pitt C.* et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 517–523.
94. *Vincent J. M., Morrison I. D., Armstrong P., Reznick R. H.* // Clin. Radiol. — 1994. — Vol. 49. — P. 453–455.
95. *Yokoyama T., Shimamoto K., Iimura O.* // Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. — 1995. — Vol. 71, N 7. — P. 1059–1074.
96. *Young M., Fullerton M., Dillely R., Funder J.* // J. Clin. Invest. — 1994. — Vol. 93. — P. 2578–2583.
97. *Young W. F.* // Cardiol. Rev. — 1999. — Vol. 7, N 4. — P. 207–214.

Поступила 13.05.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.441-002-036.112

Л. А. Кабельническая¹, Е. Б. Петрова², Е. А. Трошина¹, Н. М. Платонова¹,
Г. А. Мельниченко¹

ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

¹ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва,
²ММА им. И. М. Сеченова

Подострый тиреоидит (ПТ) (тиреоидит де Кервена, гигантоклеточный тиреоидит, гранулематозный тиреоидит) — самолимитирующее воспалительное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), предположительно вирусной этиологии, является самой частой причиной болей в области ЩЖ [8, 15]. Заболевание (вероятно, без аутоиммунного компонента) характеризуется 4-фазным течением (тиреотоксикоз, эутиреоз, гипотиреоз и восстановление нормального функционирования ЩЖ), длительность его от нескольких недель до нескольких месяцев. Впервые ПТ был описан де Кервеном в 1904 г. В большинстве случаев, если заболевание имеет характерную клиническую картину, постановка диагноза ПТ не вызывает трудностей и при адекватном лечении заканчивается полным выздоровлением пациента.

Научный интерес к ПТ в последнее время несколько снизился. Возможно, это связано с кажущейся на первый взгляд простотой постановки диагноза и лечения, а также мнением о том, что проблема ПТ не слишком актуальна. Однако необходимо отметить ряд неясных аспектов ПТ, которые могли бы быть интересны и исследователям, и практическим врачам:

— нет точных данных о распространенности заболевания и его возможной зависимости от потребления йода;

— в последнее время появились новые данные, которые вызывают сомнение в вирусной этиологии заболевания;

— даже с учетом этиологического значения вирусной инфекции, предрасполагающие факторы и механизмы развития ПТ остаются неизвестными;

— нет четких данных о естественном течении заболевания;

— существуют только единичные сообщения о роли молекул адгезии, цитокинов и факторов роста при ПТ;

— отсутствуют клинические исследования, касающиеся эффективности лечения кортикостероидами по сравнению с лечением нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП); нет данных о необходимой длительности лечения;

— рецидивы заболевания невозможно предсказать заранее.

Таким образом, до настоящего времени не изучены патофизиологические механизмы развития ПТ и восстановления фолликулов ЩЖ.

Эпидемиология

В структуре всей тиреоидной патологии ПТ составляет 5—6% [15], он отмечается в 3—5 раз чаще у женщин, чем у мужчин. Частота новых случаев заболевания у женщин составляет 19,1 на 100 000 в год, а у мужчин — 4,4 на 100 000 в год [14]. ПТ поражает представителей всех рас и этнических групп одинаково, хотя последние работы, посвященные изучению связи HLA с ПТ, свидетельствуют о том, что HLA-B67 в ассоциации с ПТ характерен для японцев; в Европе и Северной Америке превалирует HLA-B35 [5].

ПТ выявляется практически во всех возрастных группах. Описаны случаи заболевания в 3 года и в 80 лет, однако пик заболеваемости приходится на возрастную группу 30—60 лет. Предполагается также тенденция в сезонности заболевания: чаще ПТ отмечается летом и осенью [26]. В последние десятилетия зафиксирован некоторый спад заболеваемости, что можно объяснить усовершенствованием лабораторных методов исследования, позволяющих лучше дифференцировать тиреоидиты в целом [12, 26].

Этиология и патогенез

Причиной ПТ большинство авторов считают вирусную инфекцию. Доказательством вирусной этиологии заболевания являются следующие факты: анамнестическая связь с предшествующей вирусной инфекцией; увеличение числа заболеваний в период вспышки вирусной инфекции; наличие у больных высоких титров антител к вирусам Коксаки, аденовирусам, вирусам гриппа и др. (Fennel и соавт., 1978; Tomeg и соавт., 1993; Slatosky и соавт., 2000). Клиническая картина заболевания действительно имеет характер вирусной инфекции: типичный продромальный период с недомоганием, слабостью, миалгиями, артралгиями и отсутствием лейкоцитоза. К тому же были отмечены эпидемический характер заболевания с определением высоких титров антител к соответствующим вирусам и сезонное учащение случаев заболевания. Например, T. W. de Vriin и соавт. описали 23 эпидемических случая ПТ в Голландии во время распространения энтеровирусной инфекции [9]. E. Ealan и соавт. наблюдали 11 пациентов с ПТ во время эпидемии эпидемического паротита: у этих паци-

ентов в крови обнаружили антитела к вирусу данного заболевания без клинических признаков инфекции [11]. Предполагается также участие других вирусов в развитии ПТ: семейства парамиксовирусов (вирус эпидемического паротита, вирус кори), семейства герпес-вирусов (цитомегаловирус, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна—Барр), вируса краснухи, гриппа, аденовируса. В исследовании R. Volpe и соавт. участвовал 71 пациент с ПТ без каких-либо признаков вирусной инфекции, у 32 из них обнаружили 4-кратное нарастание вирусных антител к вирусу Коксаки, аденовирусу, вирусу гриппа, вирусу эпидемического паротита. Антитела к вирусу Коксаки обнаруживали в большинстве случаев, и изменение титра антител коррелировало с течением болезни [42]. D. Stancek и соавт. обнаружили у 5 из 28 наблюдавшихся больных ПТ ретровирус человека подсемейства Spurnavirinae [39], на основании чего авторами сделан вывод о том, что ПТ возникает после инфицирования различными вирусами, однако специфического вирусного возбудителя для заболевания нет.

Однако существует и другая точка зрения, которая не подтверждает вирусную этиологию ПТ. Так, K. Luotola и соавт. не выявили РНК энтеровирусов в ткани ЩЖ ни у одного из 26 больных ПТ. Эти данные нашли подтверждение в других исследованиях. K. Mori и соавт. не отметили изменения титра антител к вирусу кори, краснухи, ветряной оспы, цитомегаловирусу, а также не обнаружили ДНК вируса Эпштейна—Барр и цитомегаловируса в биопсийном материале ЩЖ у 70% обследованных с ПТ [28].

Таким образом, противоречивые данные об этиологии ПТ вызывают необходимость проведения дальнейших исследований и определения роли вирусов в генезе заболевания.

В последнее время ведутся работы по поиску генетических факторов, предопределяющих то или иное заболевание. Особое внимание в этой области уделяется изучению HLA-комплекса (human leukocyte antigen), который относится к главному комплексу гистосовместимости (МНС). HLA-комплекс является важным элементом в регулировании иммунного ответа, он обеспечивает связывание пептидных фрагментов чужеродных белков для презентации соответствующим антигенспецифичным Т-клеткам. Механизмы, объясняющие ассоциацию HLA-комплекса с тем или иным заболеванием, не изучены. В некоторых случаях связь обусловлена тем, что ген, ответственный за заболевание, непосредственно взаимодействует с генами HLA-комплекса.

В публикациях последних лет высказана точка зрения о генетической предрасположенности к ПТ. Исследования, посвященные изучению связи ПТ с HLA, свидетельствуют об ассоциации HLA-B67 и особенно HLA-B35 (МНС типа I, расположенный на всех клетках организма) с этим заболеванием [1]. Впервые связь определенного типа HLA и ПТ установлена в 1975 г. S. Nyulassy и соавт. [32]. В 1984 г. обнаружили еще один HLA-антиген, позже обозначенный как HLA-Bw67, который также выявляется у больных ПТ [33].

Описано несколько случаев возникновения ПТ в одной семье. Первым появилось сообщение о гетерозиготных по HLA-B35 однойцевых близнецах, живущих на расстоянии 2 миль друг от друга, у которых одновременно развились симптомы ПТ. Другое сообщение — о двух сестрах: у старшей развился ПТ, младшая за ней ухаживала и через 3 нед также заболела. HLA-типирование этим пациентам не проводили. Последнее сообщение касается семьи в Нидерландах, члены которой проживают на расстоянии более 50 миль друг от друга. Все они переболели ПТ в период с 1986 по 2002 г. При проведении HLA-типирования у всех членов семьи выявили гаплотипы HLA-B35, HLA-A26, HLA-DR7 [19].

Патогенез ПТ сложен и полностью не изучен. Существует предположение, что в основе развития заболевания лежат 3 следующих друг за другом процесса: повреждение фолликулов ЩЖ; пролиферативное воспаление; новообразование фолликулов.

ПТ развивается как следствие вирусной инфекции, при этом вирус играет роль антигена или антигены образуются вследствие индуцированного вирусом тканевого повреждения.

Повреждение тканей вирусами может происходить по нескольким механизмам [35].

1. Вирусы могут ингибировать клеточные ДНК, РНК или синтез белков.

2. Вирусные белки могут встраиваться в мембрану клеток хозяина и напрямую повреждать ее целостность или усиливать слияние вирусов с клеточной мембраной (вирус кори).

3. Репликация вирусов приводит к лизису клеток хозяина.

4. Вирусные белки распознаются на поверхности клеток хозяина иммунной системой, лимфоциты атакуют инфицированные клетки. Вирусы также могут поражать клетки, вовлеченные в систему антимикробной защиты, приводя к вторичным инфекциям.

5. Вирусы, поражая клетки одного типа, могут вызывать повреждение других клеток, жизнь которых зависит от первых.

Таким образом, механизмы повреждения ткани, индуцированные вирусами, многообразны. Повреждение ЩЖ при ПТ может происходить как минимум по 3 механизмам: гибель клетки вследствие ее инфицирования (первичное повреждение); нарушение антигенной структуры клетки и направленная на нее атака иммунной системы; смерть как реакция на окружающее воспаление (вторичное повреждение).

Можно предположить, что тропность вирусов к клеткам ЩЖ при ПТ обусловлена особенностью HLA-комплекса (HLA-B35) [4, 15].

Внедряясь в клетку, вирусные фрагменты расщепляются ферментами протеосом, транспортируются в эндоплазматический ретикулум, где связываются с HLA-комплексом, после чего распознаются цитотоксическими Т-клетками (Тцт-клетки) с помощью TCR (T-cell receptor) (патоморфологическое исследование подтверждает наличие CD8⁺-клеток в ЩЖ при ПТ). Тцт-клетки ответственны за

уничтожение инфицированных клеток, они определяют антигенную специфичность HLA-комплекса и в случае утраты идентичности уничтожают поврежденную клетку. В области связи МНС типа I—антиген—TCR образуется зона контакта и Тцт-клетка выбрасывает содержимое гранул — цитотоксины. Сами цитотоксины неспецифичны, они одинаковы для всех антигенов. Тцт-клетка является серийным киллером, т. е. после удаления одной пораженной клетки переходит к другой. Тцт-клетки также продуцируют цитокины — IFN- γ , TNF- α , TNF- β , вызывая повреждение фолликулярных клеток ЩЖ [15, 27].

Следует помнить, что IFN- γ активирует макрофаги и натуральные киллеры, а также является кофактором индукции дифференцировки CD4⁺-клеток в T₁-хелперы. В свою очередь T₁-хелперы также активируют макрофаги, способствуя продукции и секреции активных форм кислорода (IFN- γ индуцирует синтез ферментов, генерирующих активные формы кислорода), радикала NO[•] (IFN- γ , TNF- α , IL-1 индуцируют синтез NO-синтазы). На макрофаге увеличивается число иммунорецепторов Fc γ R, которыми макрофаг связывает комплексы антиген—антитело и фагоцитирует их, индуцируется каскад липооксигеназы и циклооксигеназы, макрофаг интенсивно продуцирует цитокины и факторы роста. Все это определяет развитие очага реакции гиперчувствительности замедленного типа. Если по каким-то причинам макрофаги не в состоянии фагоцитировать и расщепить внедрившийся в ткани антиген и процесс иммунного воспаления затягивается, то формируются гранулемы (гранулематозное воспаление) [15, 27].

В ответ на экспрессию вирусных антигенов и выход коллоида в строму ЩЖ развивается воспалительная реакция экссудативно-продуктивного или продуктивного характера.

Транзиторное появление аутоантител (например, к рецепторам ТТГ, к тиреопероксидазе — ТПО, к тиреоглобулину — ТГ) было отмечено в острой фазе заболевания. Присутствие этих антител расценивалось как вирусиндуцированный аутоиммунный ответ, не связанный с развитием патологического процесса. В этом заключается основное отличие ПТ от аутоиммунных заболеваний ЩЖ, при которых аутоиммунные реакции являются не транзиторными, а постоянными. Следовательно, аутоиммунный процесс при ПТ рассматривается как неспецифическое явление, проходящее самостоятельно [3]. Только в редких случаях после ПТ развиваются аутоиммунные заболевания ЩЖ, поскольку для их возникновения необходима генетическая предрасположенность [3, 15, 36].

Антитела к ТГ и ТПО обнаруживаются у 42—64% пациентов с ПТ. У большинства этих пациентов уровень антител постепенно снижается и к полному выздоровлению антитела исчезают. Однако следует помнить о том, что в общей популяции антитела к ТПО встречаются примерно в 10—15% случаев, к ТГ в 3% [36]. Антитела к рецептору ТТГ также могут определяться у больных ПТ [3].

Разрушение фолликулярного эпителия и утрата фолликулярной целостности являются основными

патологическими механизмами ПТ. ТГ, тиреоидные гормоны и другие йодированные составляющие выделяются в кровоток, часто в количествах, достаточных для повышения уровней тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) сыворотки и супрессии уровня ТТГ. Это состояние сохраняется до того времени, пока запасы тиреоидных гормонов не истощаются, или до излечения заболевания. По мере стихания воспаления фолликулы ЩЖ регенерируют, синтез и секреция тиреоидных гормонов восстанавливаются. У некоторых пациентов восстановление нормального синтеза тиреоидных гормонов требует нескольких месяцев, в это время у них может иметь место субклинический или манифестный гипотиреоз [15].

А. Р. Weetman и соавт. в 1987 г. проводили исследование по определению антител к еще не охарактеризованному антигенным детерминантам ЩЖ и у 8 из 9 пациентов с ПТ обнаружили данные антитела. Более того, их уровень не снижался в течение 39 нед от начала ПТ. Авторы делают заключение, что найденные антитела появляются вторично в ответ на повреждение ЩЖ вирусами [46].

В последние годы большое внимание уделяется роли апоптоза при заболеваниях ЩЖ. Так, М. Кога и соавт. [18] провели исследование апоптоза при ПТ, в котором определяли экспрессию белков Bcl-2, Вах и Вак на различных стадиях заболевания. Морфологическое исследование выявило апоптотические тельца среди участков воспаления и регенерирующих фолликулярных клеток. Большинство клеток, подвергшихся апоптозу, были представлены макрофагами/гистиоцитами, лимфоцитами. При сравнении среднего содержания апоптотических телец среди фолликулярных клеток при ПТ ($1,4 \pm 0,8\%$) и в контрольных образцах ($0,4 \pm 0,6\%$) были выявлены статистически значимые различия. Bcl-2, Вах и Вак экспрессировались в области воспаления и регенерирующих фолликулярных клеток, но не в области фиброза ткани ЩЖ пациентов с ПТ.

Bcl-2 и Вак экспрессировались также в нормальной ткани ЩЖ. Экспрессию Вах не наблюдали в контрольной группе. Полученные данные свидетельствуют о роли апоптоза в развитии заболевания. Отсутствие признаков апоптоза в соединительнотканых элементах может свидетельствовать о процессах восстановления нормальной ткани в данных участках ЩЖ. Выявлено, что Bcl-2 и Вак регулируют физиологический апоптоз в ЩЖ и для патогенеза ПТ, видимо, не имеют значения, а Вах как агонист апоптоза способствует повреждению ЩЖ при ПТ [21]. В то же время было продемонстрировано, что Вах — важнейший компонент регенерации ЩЖ после повреждения.

Большой интерес представляет морфологическое описание операционного материала при ПТ, так как оперативное лечение этого заболевания предпринимается казуистически редко. В работах S. Lindsay и соавт. [24], R. Volpe [44] и B. Schnyder и соавт. [37] приведено описание микроскопических и макроскопических признаков ПТ.

Макроскопические признаки ПТ неспецифичны и не всегда ярко выражены. Выявляется асимметрич-

ное неравномерное вовлечение в патологический процесс ткани ЩЖ. Капсула ЩЖ интактна. Консистенция ЩЖ плотная, на разрезе тусклая, неоднородного строения. На поверхности ЩЖ видны неправильно расположенные участки измененной ткани бело-бежевого цвета, иногда отмечаются маленькие, плохо отграниченные от нормальной ткани узелки (от нескольких миллиметров до сантиметра в диаметре).

Микроскопическая картина зависит от стадии заболевания. В начальном периоде наблюдаются участки измененного фолликулярного эпителия, отсутствие коллоида [5]. Затем появляются признаки острого воспаления — полиморфноядерные лейкоциты. Позже фолликулярный эпителий исчезает, его замещают гистиоциты и многоядерные гигантские клетки (CD68⁺) [18], которые окружают остатки коллоида. На последних этапах в ответ на воспаление развивается интерстициальный фиброз, ткань инфильтрируется лимфоцитами (CD3⁺, CD8⁺, CD45RO⁺) [18], плазматическими клетками, гистиоцитами, наблюдается картина гранулематозного воспаления. После выздоровления ткань ЩЖ восстанавливается практически полностью, остаются лишь минимальные фиброзные изменения.

Клиническая картина

ПТ характеризуется продромальным периодом, сопровождающимся генерализованными миалгиями, артралгиями, острым ринитом и фарингитом, субфебрилитетом и слабостью. Нередко эти симптомы заболевания трактуются и пациентом, и врачом как проявления ОРВИ. По мере прогрессирования заболевания появляются лихорадка, острая боль в области шеи с иррадиацией в ухо или нижнюю челюсть со стороны поражения ЩЖ, усиливающаяся при повороте головы и глотании. ЩЖ увеличивается диффузно или очагово (чаще увеличивается одна ее доля), становится плотной на ощупь, резко болезненной при пальпации. Иногда вначале поражается одна доля с последующим вовлечением в процесс другой доли ЩЖ.

V. Fatourechí и соавт. провели крупное исследование в США, целью которого явилась оценка клинической картины и исходов ПТ. Выявлено, что практически 1/4 больных за 30 дней до начала заболевания перенесли эпизод острой респираторной инфекции; почти у всех больных наблюдалась боль в области ЩЖ, иррадиирующая в нижнюю челюсть и уши; в 1/3 случаев отмечалась дисфагия; также регистрировали в небольшом числе случаев артралгию, миалгию, тремор, потливость; примерно у 2/3 пациентов температура тела повышалась до 37—38°C [12].

ПТ в его типичном варианте характеризуется 4-фазным течением [21]. Приблизительно у 50% больных в начальной стадии возникает тиреотоксикоз, длительность которого обычно составляет 3—6 нед. Проявления тиреотоксикоза зависят от возраста: у молодых чаще отмечается симпатическая активация (возбуждение, тремор), у пожилых — симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы (одышка, нарушение ритма сердца), необъяс-

нимое снижение массы тела [8]. Характерным признаком начальной стадии ПТ является снижение поглощения радиоактивного йода ЩЖ. Когда поступление тиреоидных гормонов из разрушенных фолликулов в кровь прекращается, начинается 2-я, или эутиреоидная, фаза болезни длительностью 1—3 нед. На этой стадии сохраняется снижение поглощения радиоактивного йода. За эутиреозом может следовать гипотиреоидная фаза. Она характеризуется биохимическими и в некоторых случаях клиническими признаками гипотиреоза. В начале гипотиреоидной фазы поглощение радиоактивного йода ЩЖ снижено, но в середине или ближе к концу этой фазы (по мере восстановления структуры и функции ЩЖ) оно постепенно возрастает. Гипотиреоз может длиться 4—6 мес, после чего у 95% больных функция ЩЖ постепенно восстанавливается; в 5% случаев сохраняется гипотиреоз, требующий заместительной терапии. У 2% больных ПТ рецидивирует [14, 16, 32].

Диагностика

Диагноз ПТ устанавливают на основании анамнестических данных, характерной клинической картины, результатов лабораторных исследований. Низкое поглощение радиоактивного йода ЩЖ при одновременно высоком содержании тиреоидных гормонов в крови свидетельствует о деструктивном тиреотоксикозе. Диагноз подтверждается также хорошим эффектом от лечения глюкокортикоидами (см. таблицу). Лабораторные исследования занимают важное место в диагностике ПТ и складываются из ряда последовательных этапов [23].

Острофазные показатели. Отличительной чертой ПТ является значительно повышенный уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ) при нормальном содержании лейкоцитов. Также наблюдается увеличение концентрации С-реактивно-

го белка (С-РБ). Чтобы выяснить, отражает ли С-РБ деструктивный воспалительный процесс в ЩЖ, было проведено исследование. Уровень С-РБ измеряли у 100 человек контрольной эутиреоидной группы и у 353 пациентов, страдающих следующими заболеваниями: амиодарониндуцированным тиреотоксикозом, ПТ, диффузным токсическим зобом, узловым зобом, тиреоидитом Хашимото, послеродовым тиреоидитом. Во всех исследуемых группах, за исключением больных ПТ, не выявлено статистически значимых различий по содержанию этого показателя. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что С-РБ может служить показателем особого деструктивного процесса в ткани ЩЖ, возникающего только при ПТ [34].

В большинстве клинических исследований у больных ПТ выявлено повышение уровня плазменного интерлейкина (ИЛ)-6 — одного из белков межклеточного взаимодействия (цитокинов), секретируемых при воспалении. Показано, что тиреоциты способны синтезировать и секретировать ИЛ-6. Предполагается, что повреждение тиреоцитов, вызванное воспалением при ПТ или другими невоспалительными факторами (инъекция этанола в ткань ЩЖ в эксперименте, введение радиоактивного йода), способствует высвобождению ИЛ-6 из некротизированных тиреоцитов, повышению уровня цитокина в плазме. Т. Yamada и соавт. обнаружили диссоциацию между уровнем ИЛ-6 и другими параметрами активности заболевания (СОЭ, С-РБ, плазменный ТГ, Т₄ во время терапии глюкокортикоидами) [48].

Преднизолон оказывает иммуносупрессивное действие, на фоне которого такие показатели, как СОЭ, уровень С-РБ, прогрессивно снижаются, а уровень ИЛ-6 изменяется не прямолинейно и не отражает эффективности терапии. Авторы полагают, что такие изменения уровня ИЛ-6 происходят из-за дискоординации функционирования ЩЖ

Диагностические характеристики ПТ и приблизительная частота манифестаций

Основание для диагностики ПТ	Характеристика показателя	Частота выявления
Анамнез и данные обследования	Предшествовавшее заболевание верхних дыхательных путей	У 1/3 больных
	Лихорадка	У большинства больных*
	Фарингит	У 1/3 больных
	Болезненное набухание ЩЖ	У большинства больных
	Симптоматика тиреотоксикоза	У 1/2 больных
	Мигрирующая чувствительность (болезненность) ЩЖ при пальпации	У 1/3 больных
Лабораторные показатели	Высокая СОЭ	У большинства больных
	Лимфоцитоз	У 1/2 больных
	Повышение свТ ₄ или свТ ₃	У 2/3 больных
	Супрессия ТТГ	У большинства больных
	Повышен уровень ТГ	То же
	Наличие тиреоидных антител	У 1/5 больных, временно
	Наличие HLA-Bw35	У 2/3 больных
Радиологические данные	УЗИ: генерализованные, множественные или единичные зоны гипоэхогенности	У большинства больных
	Низкое поглощение изотопов	То же
	Позитивное сканирование с ⁶⁷ Ga	" "
Клиническое течение и исход	Транзиторный гипотиреоз (2-я фаза заболевания)	У 1/2 больных
	Рецидивирование	У 1/3 больных
	Явный гипотиреоз	Менее чем у 1/10 больных

Примечание. * — примерно в 90% случаев.

под воздействием вирусной инфекции, а не по причине "утечки" цитокина из поврежденных тиреоцитов [48].

Возможно повышение уровня силовых кислот в плазме, а также ферритина. Последний резко снижается на фоне глюкокортикоидной терапии [40].

У большинства пациентов на начальных стадиях заболевания T_4 повышен, причем соотношение T_3/T_4 меньше 20. Соответственно, уровень ТТГ снижен; также понижена реакция ТТГ на ТРГ. При применении ультрачувствительных методов определения ТТГ (3-го поколения, Ito и соавт. выявили, что только у 22% пациентов с ПТ содержание ТТГ было ниже уровня референтного значения. В дальнейшем эти данные подтвердились в работе Kasagi и соавт., которые показали, что неопределяемые уровни ТТГ при ПТ встречались в 12,5% против 82% при болезни Грейвса. Полученные результаты предполагают, что длительность тиреотоксикоза при ПТ слишком мала для того, чтобы привести к полной супрессии ТТГ.

ТГ при ПТ также повышен, причем его увеличение может сохраняться длительно, до года с момента заболевания.

Радиоизотопный метод. ПТ является одной из причин так называемого тиреотоксикоза с низким захватом радиофармпрепарата [15]. Несмотря на то что уровни плазменных T_3 , T_4 повышены, захват ^{123}I или ^{131}I снижен. Впервые характерное низкое поглощение ^{131}I при ПТ было описано в 1949 г. Изменения в захвате радиоактивного йода на различных стадиях сопряжено с деструктивными и регенеративными изменениями, которые происходят в ткани ЩЖ при ПТ [30].

Исследование с применением ^{99m}Tc также выявляет пониженный захват препарата ЩЖ в острой стадии ПТ. Возможно выявление участков ЩЖ с нормальным захватом фармпрепаратов в случае легкого течения заболевания с сохранением некоторых участков ткани ЩЖ интактными [30]. Кроме того, в ряде исследований показано, что при выздоровлении захват фармпрепарата ЩЖ возвращается к норме или становится слегка повышенным [19].

C. Shigemasa и соавт. исследовали содержание йода в ткани ЩЖ у 17 пациентов с ПТ с помощью рентгеновского излучения, с использованием источника америция-241. Показано, что уровень йода в ЩЖ снизился от 9,8 мг до самого низкого значения (3,8 мг) и этот показатель сохранялся в течение 2 лет и более [38]. P. Fragu и соавт. [13] получили сходные результаты: у 6 из 13 пациентов с ПТ содержание йода сохранялось ниже нормы в течение 12 мес после клинической ремиссии заболевания. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение, что длительность заболевания может быть дольше предполагаемой по клиническим, лабораторным данным или данным радиоизотопного сканирования.

Пункционная биопсия. Необходимость проведения тонкоигольной пункционной биопсии (ТПБ) ЩЖ у больных ПТ может возникнуть при отсутствии эффекта от лечения глюкокортикоидами, со-

четанных с ПТ узловых образованиях, подозрении на неопластический процесс [5]. При проведении ТПБ цитологический диагноз ПТ подтверждает присутствие в аспирате одновременно фолликулярных клеток с интравакуольными гранулами и/или трансформированных округлых фолликулярных клеток, эпителиоидных гранулем, многоядерных гигантских клеток, а также наличие острого или хронического воспалительного "грязноватого" поля мазка и отсутствие "пламенеющих", гипертрофированных, онкоцитарных клеток и трансформированных лимфоцитов.

Ультразвуковое обследование (УЗИ) ЩЖ дает возможность получить важную информацию для диагностики ПТ. В начале заболевания практически у всех пациентов УЗИ с цветным доплеровским картированием выявляет увеличенную ЩЖ с наличием гипоехогенных зон с нечеткими контурами в одной или двух долях, отсутствие или снижение кровотока в ткани ЩЖ [2, 52]. Помимо диагностики, УЗИ является информативным методом в оценке эффективности лечения больных ПТ: уменьшение объема ЩЖ, нормализация акустической плотности и восстановление кровотока в ЩЖ прогностически благоприятны и свидетельствуют об эффективности проводимого лечения. УЗИ ЩЖ может быть использовано также для ранней верификации рецидивов заболевания. Так, у 35% пациентов, пролеченных по поводу ПТ и обратившихся с жалобами на болевые ощущения в ЩЖ, при УЗИ выявлено распространение гипоехогенных зон и увеличение объема ЩЖ [29]. Таким образом, УЗИ ЩЖ при ПТ можно считать одним из основных методов, позволяющих не только оценивать течение заболевания, но и диагностировать его рецидивы на ранних этапах.

Дифференциальная диагностика

В большинстве случаев диагностирование ПТ не вызывает трудностей. Болевой синдром, лихорадка, транзиторный тиреотоксикоз, снижение уровня поглощения радиофармпрепарата железой, повышение уровней ТГ в плазме и СОЭ — достоверные признаки заболевания. В то же время при стертой клинической картине дифференциальный диагноз следует проводить с другими заболеваниями ЩЖ и нетиреоидными заболеваниями, которые сопровождаются болями в передней области шеи или нижней челюсти [10, 26].

Острый гнойный тиреоидит — редкое острое воспалительное заболевание ЩЖ бактериальной этиологии, для которого характерны нарастающая общая интоксикация, высокая гектическая температура тела, потрясающие ознобы, резко выраженный лейкоцитоз со сдвигом влево, флюктуация в области ЩЖ, высокая эффективность антибактериальной терапии.

В случае ПТ без выраженной лихорадки и тиралгии тиреотоксическую фазу заболевания необходимо дифференцировать с болезнью Грейвса, при которой клиническая картина тиреотоксикоза характеризуется повышенным поглощением железой изотопа, значительным повышением уровня

тиреоидных гормонов в крови и низким содержанием ТТГ.

При хроническом аутоиммунном тиреоидите возможно появление болезненности и чувствительности в области ЩЖ, однако специфические лабораторные данные позволяют отличить хронический аутоиммунный тиреоидит от ПТ.

Сложнее может оказаться дифференциальная диагностика ПТ и аутоиммунного тиреоидита, протекающего с деструктивным тиреотоксикозом ("молчащий", безболевого тиреоидит). Как и ПТ, заболевание проходит стадии тиреотоксикоза, гипотиреоза и спонтанной ремиссии. Единственное, что отличает данное заболевание от ПТ, — это отсутствие в большинстве случаев болезненности в области ЩЖ и повышения СОЭ. Ранее его относили к варианту ПТ и называли безболевым, или атипичным, ПТ [7].

При наличии узловых образований в ЩЖ и кистозных полостей следует дифференцировать кровоизлияния в ткани ЩЖ и ПТ. Кровоизлияние характеризуется более внезапным появлением (без продromального периода) и возникновением в области кровоизлияния зоны флюктуации, при этом острофазовые показатели нередко остаются в норме.

Локализованные формы ПТ с уплотнением, появлением умеренной чувствительности и понижением захвата радиофармпрепарата ЩЖ необходимо отличать от злокачественных поражений ЩЖ. В большинстве случаев спонтанная ремиссия или распространение процесса на всю ЩЖ помогает поставить диагноз ПТ, но для окончательного диагноза необходимо проведение ТПБ.

ПТ входит в список заболеваний, которые следует исключать при так называемой лихорадке неясного генеза, особенно если субфебрилитет сочетается с повышением СОЭ и содержания щелочной фосфатазы [43].

Лечение

ПТ является самолимитирующим заболеванием и поэтому при легкой форме течения (в 2/3 случаев) проходит самопроизвольно в течение 2—6 мес. Общепринятых подходов к лечению ПТ на сегодняшний день не существует. Согласно ранее опубликованным данным [14], лечение кортикостероидами или салицилатами, а также другими НПВП эффективно устраняет симптомы заболевания, но не влияет на основной патологический процесс. Клинических исследований по сравнению эффективности кортикостероидов и НПВП не проводили. Большинство авторов согласны с тем [14, 45], что кортикостероиды более эффективны для устранения болевого синдрома и лихорадки, а НПВП должны использоваться только у пациентов с легкой формой заболевания. Однако в работе N. Torizovic и соавт. [41] продемонстрировано, что для полного восстановления ЩЖ требуется более длительный прием кортикостероидов ($6,4 \pm 2,7$ мес), чем НПВП ($3,6 \pm 1,0$ мес). Выявленную разницу авторы объясняли высокой частотой рецидивов ПТ при быстром снижении дозы кортикостероидов. В исследовании M. Yamamoto и соавт. [49] отмечено,

что длительность воспалительного процесса меньше у пациентов, леченных преднизолоном, чем у принимавших аспирин. В то же время высокие показатели СОЭ, болезненность ЩЖ при пальпации и повышение температуры сохранялись примерно одинаковое время. Уровни T_4 и T_3 в сыворотке, содержание ТГ снижались быстрее на фоне терапии преднизолоном [49, 50].

Рекомендованная начальная доза глюкокортикоидов составляет 30—40 мг/сут преднизолона или эквивалентной дозы другого препарата. Терапия преднизолоном в средней дозе 30—40 мг/сут приводит к исчезновению болевого синдрома уже через 24—72 ч от его начала (тест Крайля). В дальнейшем доза преднизолона снижается постепенно (под контролем уменьшения и исчезновения болевого синдрома и снижения СОЭ) на 5 мг каждую неделю до поддерживающей (5—2,5 мг/сут) [20]. Быстрое снижение дозы преднизолона может привести к усилению болевых ощущений у пациентов. В этом случае дозу увеличивают, а затем вновь постепенно снижают. Оптимальная длительность лечения ПТ до настоящего времени четко не определена. По данным разных авторов [15, 22, 31, 41], общая продолжительность лечения преднизолоном составляет от нескольких недель до 3 мес и более.

При непродолжительном лечении кортикостероидами существует высокий риск рецидива ПТ (от 11 до 47%) при снижении дозы препарата или сразу после его отмены [31, 40]. Рецидив заболевания является показанием для возобновления лечения кортикостероидами, но дозы препарата, необходимые для купирования клинических проявлений, должны быть гораздо ниже (20—30 мг/сут).

В крайне редких случаях при непрерывно рецидивирующей форме ПТ, несмотря на проведение адекватной терапии, рассматривается вопрос о тиреоидэктомии [45].

Симптомы тиреотоксикоза в острой стадии ПТ купируются приемом β -блокаторов. Тиреостатическая терапия не показана.

При незначительном болевом синдроме терапия ПТ может ограничиваться назначением НПВП. Суточная доза НПВП (индометацин, ибупрофен) составляет 0,8—1,2 г [4]. При достижении лечебного эффекта дозу уменьшают до 0,6—0,8 г в сутки. Следует избегать применения высоких доз аспирина, так как при определенных условиях он способен вытеснять тиреоидные гормоны из их связи с белками, что может усугубить симптомы тиреотоксикоза. Не существует четких практических рекомендаций относительно продолжительности приема НПВП при ПТ. В единственном сообщении описано эффективное лечение тиреотоксикоза при ПТ йоподатом натрия по сравнению с аналогичным лечением ПТ без тиреотоксикоза [6].

Назначение кортикостероидов или НПВП не во всех случаях приводит к нормализации лабораторных показателей. Так, уровень С-РБ возвращался к норме у большинства пациентов после 1 нед терапии, но уровень ТГ и СОЭ нормализовался только в половине случаев ко времени отмены лечения [42]. Уровень сиаловых кислот, по мнению авто-

ров, являлся хорошим маркером восстановления и рецидивирования при ПТ.

Большинство пациентов полностью выздоравливают после перенесенного ПТ. По данным литературы, крайне редки случаи развития стойкого гипотиреоза как исхода ПТ [14]. V. Fatourechí и соавт. отметили, что назначение глюкокортикоидов не является предиктором развития последующего стойкого гипотиреоза [12]. Поскольку глюкокортикоиды в случаях тяжелого ПТ назначают чаще, то и возможность развития последующего стойкого гипотиреоза у таких больных выше.

Y. Ishizuki и соавт. [17] из 3344 больных ПТ выявили 48 пациентов с повторным эпизодом заболевания через $14,5 \pm 4,5$ года, также сообщалось о 5 пациентах с третьим эпизодом через $7,6 \pm 2,4$ года. Развитие рецидива заболевания у конкретного пациента до настоящего времени непредсказуемо [14, 51].

Прогноз

В 95% случаев наступает полное спонтанное выздоровление, нормализуется функция ЩЖ. Однако при гистологическом исследовании ткани ЩЖ пациентов, перенесших ПТ, среди неизменной паренхимы при отсутствии клинической симптоматики обнаруживаются участки соединительной ткани. До 10% пациентов нуждаются в последующей пожизненной заместительной терапии левотироксином. Повышенный уровень ТГ может обнаруживаться на протяжении многих лет после заболевания, что отражает долгий процесс восстановления нормальной архитектоники ЩЖ [14, 32].

По данным различных авторов, в среднем в 2—4% случаев отмечены рецидивы ПТ, которые происходили через 6—21 год после первичного заболевания [12]. M. Iitaka и соавт. исследовали частоту рецидивов у пациентов, переболевших ПТ в период с 1970 по 1993 г. Проанализировав распределение возраста пациентов и частоту рецидивов, авторы пришли к выводу о том, что если первый раз ПТ возник в возрасте 50 лет и более, то повторение заболевания маловероятно. Эпизоды заболевания не различались по большинству лабораторных показателей, только отмечено, что уровень СОЭ гораздо меньше повышается при рецидиве, а захват радиоактивного йода значительно выше в последующие эпизоды. Длительность лечения была немного больше при ПТ, диагностированном впервые. Симптомы заболевания ослабевали к следующему рецидиву. Сделан вывод, что обострение заболевания — редкость после полного выздоровления [16]. Можно предположить, что реальный процент рецидивов немного выше, так как из-за незначительной выраженности симптомов пациенты не обращаются за помощью.

ЛИТЕРАТУРА

- Aiginger P., Weissel M., Fritzsche H. et al. // Tissue Antigens. — 1978. — Vol. 11. — P. 59–60.
- Audin O., Apaydin F. D., Bozdogan R., Pata C. // Endocr. Res. — 2003. — Vol. 29, N 1. — P. 97–106.
- Biddal H., Bach K., Feldt-Rasmussen U. et al. // Allergy. — 1985. — Vol. 40. — P. 599–604.
- Braverman L. E. // Diseases of the Thyroid. — Totowa, 1997. — P. 190–193.
- Bretz J. D., Arscott P. L., Myc A., Baker J. R. // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274. — P. 165–168.
- Cap J., Ryska A., Rehorkova P. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 51. — P. 509–515.
- Chopra I. J., van Herle A. J., Korenman S. G. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 2178–2180.
- Daniels G. H. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11, N 7. — P. 691–695.
- De Bruin T. W., Rieckhoff F. P., de Boer J. J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 70. — P. 396–402.
- Degroot L. J., Larsen P. R., Hennemann G. et al. // The Thyroid and Diseases. — 16-th Ed. — New York, 1996. — P. 705–708.
- Eyala E., Zmuckey R., Sheba C. H. et al. // Lancet. — 1957. — Vol. 1. — P. 1062–1063.
- Fatourechí V., Aniszewski J. P., Fatourechí G. E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 2100–2105.
- Fragu P., Rougier P., Schlumberger M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 54. — P. 162–166.
- Green J. N. // Am. J. Med. — 1971. — Vol. 51. — P. 97–108.
- Iidiko L., Daniel M. B., Joseph E. L. et al. De Quervain Thyroiditis. Last Updated: 7 January 2002. — P. 118–121.
- Iitaka M., Momotani N., Ishii J., Ito K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 466–469.
- Ishizuki Y., Hirooka Y., Murata Y., Togashi K. // Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. — 1992. — Vol. 68. — P. 154–165.
- Koga M., Hiromatsu Y., Jimi A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 2221–2225.
- Kojima M., Nakamura S., Oyama T. et al. // Pathol. Res. Pract. — 2003. — Vol. 198, N 12. — P. 833–837.
- Kramer A. B., Roozendaal C., Dullaart R. // Thyroid. — 2004. — Vol. 14, N 7. — P. 544–547.
- Krishna G., Seahhadri S. R., Francisco T. et al. Thyroiditis, Subacute Thyroiditis. Last Updated: 19 February 2002. — P. 556–562.
- Kujat C., Dyck R., Drederhoff J. // Dtsch. Med. Wschr. — 1991. — Bd 116. — S. 1439–1443.
- Lazarus J. H. // The Thyroid / Eds L. Braverman, R. Utiger. — 7-th Ed. — Philadelphia; New York, 1996. — P. 577–591.
- Lindsay S., Dailey M. // Surg. Gynecol. Obstet. — 1954. — Vol. 98. — P. 197.
- Maitra A., Kumar V. // Kumar V., Cotran R., Robbins S. L. Robbins Basic Pathology. — 7-th Ed. — Philadelphia, 2003. — P. 732.
- Martino E., Buratti L., Bartalena L. // J. Endocrinol. Invest. — 1987. — Vol. 10. — P. 321–323.
- Michel R. N., Kumar V. // Kumar V., Cotran R., Robbins S. L. Robbins Basic Pathology. — 7-th Ed. — Philadelphia, 2003. — P. 104–111.
- Mori K., Yoshida K., Funato T. et al. // Tohoku J. Exp. Med. — 1998. — Vol. 186. — P. 13–17.
- Nagaoka M., Matsuzaki H., Suzuki T. // J. Orthop. Sci. — 2000. — Vol. 5, N 2. — P. 96–99.
- Nashiyama Y. et al. // Ann. Nucl. Med. — 2003. — Vol. 17, N 5. — P. 351–357.
- Niklaus-Muller E., Mullhaupt B., Perschak H. // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. — 1994. — Bd 83. — S. 95–100.
- Nyulassy S., Hnilica P., Stefanovic J. // Tissue Antigens. — 1975. — Vol. 6. — P. 105–106.
- Ohsako N., Tamai H., Sudo T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 12. — P. 3653–3656.
- Pearce E. N., Bogazzi F., Martino E. et al. // Thyroid. — 2003. — Vol. 13, N 7. — P. 643–648.
- Samuelson J. // Kumar V., Cotran R., Robbins S. L. Robbins Basic Pathology. — 7-th Ed. — Philadelphia, 2003. — P. 316–317.
- Saravanan P., Dayan C. M. // Endocrinol. Metab. Clin. — 2001. — Vol. 30, N 2. — P. 150–152.
- Schnyder B., Yedinger C. // Schweiz. Med. Wschr. — 1986. — Bd 116, N 33. — P. 1093–1097.
- Smallridge R., De Keyser F., Van Herle A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 62. — P. 1213–1219.
- Stancak D., Gressnerova M. // Acta Virol. — 1974. — Vol. 18. — P. 365.
- Tajiri J., Noguchi S., Morita M. et al. // Endocr. J. — 1993. — Vol. 40. — P. 83–87.
- Topuzovic N., Smoje J., Rarner I. // J. Nucl. Med. — 1997. — Vol. 38. — P. 1665.
- Volpe R., Row V. V., Ezrin C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1967. — Vol. 8. — P. 81–95.

43. Volpe R. // *Pathol. Annu.* — 1978. — Vol. 13. — P. 390—413.
 44. Volpe R. // *Hum. Pathol.* — 1978. — P. 924.
 45. Volpe R. // *Thyroid.* — 1993. — Vol. 3. — P. 253—255.
 46. Weetman A. P., Smallridge R. C., Nutman T. B., Burman K. D. // *J. Clin. Lab. Immunol.* — 1987. — Vol. 23. — P. 1—6.
 47. Weiss B. M., Hepburn M. J., Mong D. P. // *Sth. Med. J. (Bgham, Ala).* — 2000. — Vol. 93, N 9. — P. 929.
 48. Yamada T., Sato A., Aizawa T. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 577—579.
 49. Yamamoto M., Saito S., Kaise K., Kaise N. // *Tohoku J. Exp. Med.* — 1979. — Vol. 127. — P. 85—95.
 50. Yamamoto M., Saito S., Sakurada T. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1987. — Vol. 27. — P. 339—344.
 51. Yamamoto M., Saito S., Sakurada T. et al. // *Endocr. J.* — 1988. — Vol. 35. — P. 833—839.
 52. Zacharia T., Perumpallichirya J. et al. // *J. Clin. Ultrasound.* — 2002. — Vol. 30, N 7. — P. 442—444.

Поступила 03.05.05

© Л. И. ДАНИЛОВА, В. В. ВАЛУЕВИЧ, 2006

УДК 616.441-085.849:546.15

Л. И. Данилова, В. В. Валувевич

РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. Л. И. Данилова) Белорусской медицинской академии последипломного образования, Минск

Существует 3 альтернативных метода лечения доброкачественных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), протекающих с синдромом тиреотоксикоза: медикаментозный, хирургический и радиоiodтерапия (РИТ). Вместе с тем имеются некоторые особенности в подходах к лечению аутоиммунного и неиммунного гипертиреоза. Доказана паллиативность тиреостатической терапии при функциональной автономии (ФА) [26], в то время как при болезни Грейвса—Базедова (БГБ) с помощью тиреостатиков удается достигнуть ремиссии заболевания у 35—50% пациентов, которая у 30—40% больных сохраняется более 10 лет [69]. Оперативное лечение в настоящее время из-за высокой стоимости и возможных осложнений (парез возвратного гортанного нерва, гипопаратиреоз) используется в мире все реже [22]. Наиболее перспективный метод лечения синдрома гипертиреоза, особенно при ФА, — РИТ [42]. В США этот метод является терапией первого выбора при БГБ [43], в то время как в ФРГ и Японии сначала применяют тиростатические препараты в течение 6—12 мес и лишь в случае рецидива заболевания используют РИТ [44].

Первые результаты лечения тиреотоксикоза радиоактивным йодом были опубликованы двумя группами американских исследователей (S. Hertz, A. Roberts и J. G. Hamilton, J. H. Lawrence) в 1942 г. [27, 29]. Несмотря на то что прошло уже более 60 лет с начала применения РИТ, метод продолжает завоевывать прочные позиции, став неотъемлемой частью современных международных протоколов лечения как злокачественных, так и доброкачественных заболеваний ЩЖ.

Принцип РИТ основан на уникальной способности ЩЖ захватывать из кровотока ^{131}I , принимаемый пациентом *per os* в виде капсулы (или жидкости) и быстро всасывающийся в желудке (90% в первые 60 мин). Изотоп ^{131}I имеет короткий период полураспада (8,04 сут) с выделением β -частиц, проникающая способность которых составляет 0,5—2 мм, и γ -лучей. Терапевтический эффект обусловлен именно β -излучением, на долю которого приходится более 95% энергии, возникающей при распаде [15, 71].

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние десятилетия в Европе и США, показали широкое распространение синдрома гипертиреоза в мире. Крупнейшее в Европе 20-летнее Викгемское исследование (Whickham survey) обнаружило манифестный тиреотоксикоз у 2% взрослых женщин. Распространенность данного заболевания у женщин была в 10 раз выше, чем у мужчин [63]. По данным этого исследования, умеренно супрессированный уровень ТТГ при отсутствии каких-либо симптомов наблюдался у 2—3% всей когорты обследованных [66]. Фрамингемское кардиологическое исследование (Framingham Heart Study) выявило уровень ТТГ ниже нормы у 3,9% пациентов в возрасте 60 лет, при этом половина из них принимала препараты тиреоидных гормонов; частота манифестного тиреотоксикоза среди обследованных составила только 0,2% [57]. По данным 3-го национального исследования (Third National Health and Nutrition Survey), проведенного в США в 1988—1994 гг., манифестный тиреотоксикоз наблюдался у 0,5% взрослой популяции в возрасте от 12 до 80 лет, в то время как субклинический — в 0,8% случаев [30].

Обращает на себя внимание, что этиология тиреотоксикоза в разных странах различна. Если в странах, свободных от йодного дефицита (США, Япония), в структуре синдрома тиреотоксикоза до 95% составляет аутоиммунный (БГБ), то в странах с йодным дефицитом, к которым, по данным ВОЗ, наряду с большинством стран Европы относится и Республика Беларусь (табл. 1), основной причиной гипертиреоза в старших возрастных группах является неиммунный тиреотоксикоз (ФА ЩЖ). Относительная доля неиммунного тиреотоксикоза, по данным немецких исследователей, доходит в эндемичных районах до 60% [9].

J. Diez проанализировал структуру гипертиреоза в зависимости от этиологии у 313 пациентов (246 женщин и 67 мужчин) в возрасте старше 55 лет, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении больницы La Paz (Мадрид; табл. 2) [21]. Манифестный гипертиреоз наблюдался в 53,4% случаев, а субклинический — в 46,6%.

Таблица 1

Европейские страны с йодным дефицитом (WHO, UNICEF и ICCIDD, 1999) [70]

Западная и Центральная Европа	Восточная Европа, СНГ, страны Балтии
Албания	Азербайджан
Бельгия	Армения
Болгария	Белоруссия
Босния и Герцеговина	Грузия
Венгрия	Казахстан
Германия	Киргизия
Греция	Литва
Испания	Молдавия
Италия	Российская Федерация
Люксембург	Таджикистан
Македония	Туркмения
Польша	Узбекистан
Португалия	Украина
Румыния	Эстония
Сербия	
Словения	
Турция	
Хорватия	

Несмотря на то что впервые РИТ применили в середине прошлого столетия, некоторые вопросы до сих пор остаются предметом активных дискуссий [36, 41, 43]:

- доза ¹³¹I должна быть фиксированной или расчетной;
- если расчетной, то какова должна быть доза, поглощенная ЩЖ;
- какова цель РИТ при БГБ;
- какие факторы, включая прием тиростатиков, влияют на результаты РИТ;
- является ли РИТ приемлемой при БГБ с аутоиммунной офтальмопатией (АИО).

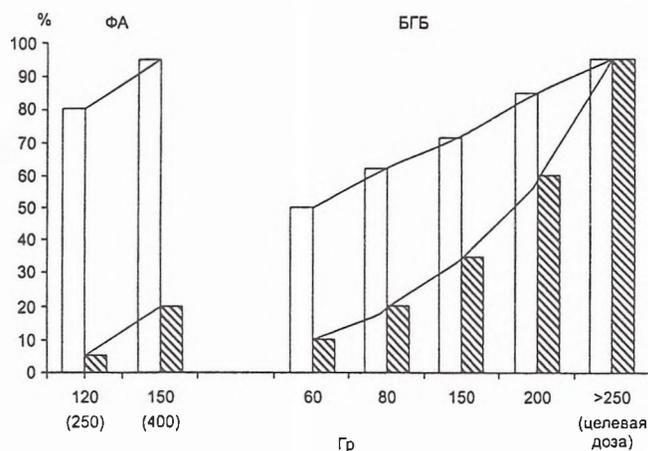
Отвечая на поставленные вопросы, надо отметить, что методика проведения РИТ отличается не только в разных странах, но и в разных клиниках одной и той же страны [35]. Среди специалистов есть сторонники как фиксированных (стандартных) доз [6], так и индивидуально рассчитанных для каждого пациента [18, 39].

Простота дозирования ¹³¹I привела к широкому распространению первого варианта его назначения, особенно в англоязычных странах. Многие авторы предлагают фиксированные активности ¹³¹I в МБк — 200, 400, 600 и 800 [25, 38] или в мКи — 5, 10, 15 и 20 (1 мКи = 37 МБк) [17, 51, 59]. Недос-

Таблица 2

Этиологическая структура гипертиреоза

Этиология	Частота, %
Функциональная автономия	59,1
Болезнь Грейвса—Базедова	21,4
Ятрогенный тиреотоксикоз	16,3
Йодиндуцированный тиреотоксикоз	1,2
Подострый тиреоидит	1,0
Безболевого тиреоидит	0,3
ТТГ-секретирующая аденома гипофиза	0,6
Этиология неизвестна	3,8



Соотношение между успешным результатом и частотой гипотиреоза при РИТ аутоиммунного и неиммунного гипертиреоза.

Светлые столбики — успешный результат, заштрихованные — частота гипотиреоза.

татком этого варианта является назначение пациенту слишком малых активностей или необоснованно больших, что приводит к высокой частоте рецидивов в первом случае и к повышенной лучевой нагрузке — во втором. В ФРГ РИТ без предварительной оценки захвата ¹³¹I ЩЖ запрещена действующим законодательством в области радиационной защиты [53].

Большинство европейских исследователей, особенно в немецкоговорящих странах, являются сторонниками расчетных дозиметрических методов [49, 50, 55, 58]. М. Reinhardt и соавт. проанализировали эффективность РИТ у 224 пациентов с БГБ и объемом ЩЖ до 130 мл в зависимости от реально поглощенной дозы [51]. Применяемые активности ¹³¹I, рассчитанные по формуле Маринелли для достижения целевой дозы 150, 200 и 300 Гр, составили 185—2220 МБк. Оценку результатов проводили через 15 ± 9 мес. Выявлена значимая зависимость результатов РИТ от дозы изотопа: частота гипотиреоза увеличивалась с 27,4 до 67,7% при использовании дозы от 150 до 400 Гр соответственно. Объем ЩЖ до РИТ оказался предиктором ее результатов. Авторы полагают, что целевая доза 250 Гр является необходимой для достижения гипотиреоза в течение одного года после РИТ БГБ с объемом ЩЖ до 40 мл, причем пациенты с большим объемом ЩЖ нуждаются в более высоких целевых дозах ¹³¹I.

Для РИТ доброкачественных заболеваний ЩЖ используются 2 дозовые концепции: функционально-оптимизированная и аблативная. Н. Schicha и М. Dietlein, анализируя оригинальные работы европейских авторов, пришли к выводу, что если при РИТ ФА можно достигнуть хороших результатов лечения при низкой частоте гипотиреоза (функционально-оптимизированная концепция), то при терапии БГБ успеху лечения сопутствует высокая частота гипотиреоза (аблативная концепция) (см. рисунок) [58].

Таким образом, функционально-оптимизированная концепция применима для лечения ФА ЩЖ, в то время как аблативная концепция используется для РИТ БГБ. В некоторых случаях БГБ с низким риском рецидива рекомендуется следо-

Таблица 3

Дозовые концепции лечения мультифокальной и диссеминированной ФА

Целевая доза, Гр	Захват ^{99m}Tc в супрессионных условиях, %	
	S. Dunkelmann и соавт. [24]	M. J. Reinhardt и соавт. [52]
150	< 3	1,5–2,5
200	3–6	2,5–3,5
250	6–12	3,5–4,5
300	> 12	> 4,5

вать функционально-оптимизированной концепции с целевой дозой 150 Гр [20]

S. Dunkelmann и соавт., а также M. Reinhardt и соавт. предлагают для лечения мультифокальной и диссеминированной ФА использовать довольно высокие дозовые режимы (150, 200, 250 и 300 Гр) с учетом исходного захвата ^{99m}Tc в супрессивных условиях (табл. 3) [24, 52]. При этом рецидив гипертиреоза наблюдался у 8,5% [24] и 1,1% [52] больных, а частоту гипотиреоза удалось снизить до 0,9–1%.

К. Ikekubo и соавт. изучали применение РИТ при БГБ в Японии. С этой целью были разосланы анкеты в 1246 клиник, из которых 1097 (88%) ответили на вопросы анкеты. Было установлено, что РИТ БГБ проводится в 121 клинике из всех опрошенных, причем в течение 1998–2001 гг. наблюдалось ежегодное увеличение числа проведенных РИТ пациентам с БГБ — с 1740 до 2484 за весь период наблюдения [33].

Показаниями к лечению ^{131}I были побочные эффекты тиреостатической терапии, рецидивы гипертиреоза после оперативного лечения или РИТ, длительное применение тиреостатических препаратов. До 93% респондентов применяемую дозу изотопа рассчитывали на основе захвата ^{131}I и объема ЩЖ, 48% опрошенных рассчитывали также поглощенную дозу, определяя эффективный период полувыведения. Тиреостатическую терапию до РИТ применяли 70% респондентов, после РИТ — 34%. Пациентам назначали диету с низким содержанием йода в течение 1 нед (46%) или 2 нед (47%) до РИТ.

H. Jonsson и S. Mattsson, анализируя протоколы проведения РИТ у 187 пациентов с БГБ, обнаружили, что во многих клиниках Швеции применяемая доза ^{131}I далека от оптимальной и часто необоснованно высока, а это не только приводит к повышенной лучевой нагрузке на пациента и окружающих, но и удлиняет сроки госпитализации, тем самым увеличивая стоимость лечения [35]. Авторы призывают к расчету индивидуальной терапевтической дозы ^{131}I с использованием радиойодтеста.

Изучая риск рецидива БГБ на фоне тиреостатической терапии (табл. 4), исследователи пришли к выводу, что около 60–70% больных БГБ имеют высокий риск (> 70%) и только 10–20% — низкий риск (< 30%) рецидива [5, 19, 47, 67].

Риск рецидива после завершения медикаментозной терапии ФА составляет 80–90% [54]. M. Dietlein и H. Schicha считают, что РИТ может применяться для лечения гипертиреоза в 90% случаев, рекомендуя этот метод лечения в качестве терапии

первого выбора у больных БГБ, имеющих высокий риск рецидива [19].

Исследователи продолжают искать новые пути оптимизации методики проведения РИТ и предикторы ее эффективности. Некоторые авторы назначают для повышения эффективности РИТ при ФА рекомбинантный человеческий ТТГ, однократное введение которого в низкой дозе (0,01–0,03 мг) повышает максимальный захват ^{131}I ЩЖ за 24 ч в 2 раза, тем самым увеличивая поглощенную дозу [32]. В результате применения рекомбинантного человеческого ТТГ в дозах 0,3 и 0,9 мг на фоне приема 30 мКи (1110 МБк) ^{131}I у 16 пациентов с мультифокальной ФА и с многоузловым нетоксическим зобом, имеющих симптомы компрессии, D. Duick и H. Baskin наблюдали уменьшение объема ЩЖ на 30–40% в течение 3–7 мес [23]. L. Каруси и соавт. рекомендуют накануне РИТ принимать диуретики (фуросемид 40 мг в день в течение 5 сут), которые более эффективны для повышения захвата ^{131}I , чем 2-недельная низкоiodная диета [37]. M. Walter и соавт., вопреки существующему мнению, обнаружили обратную корреляционную зависимость между захватом ^{131}I ЩЖ и эффективностью РИТ [68]. При анализе результатов лечения 229 пациентов с ФА и БГБ через 18 мес после РИТ они наблюдали более высокую частоту успешных результатов у лиц с низким захватом ^{131}I (92%) по сравнению с лицами, имевшими высокий захват ^{131}I (57%).

В литературе опубликованы противоречивые данные о влиянии тиреостатиков на результаты РИТ. Одни авторы считают, что тиреостатические препараты оказывают радиопротекторное действие и ухудшают терапевтический эффект РИТ при БГБ, снижая поглощенную дозу ^{131}I [54, 56, 64]. Это происходит вследствие влияния тиреостатиков на биокинетику йода за счет снижения эффективного периода полувыведения и максимального захвата изотопа ЩЖ [44]. D. Мока и соавт. предлагают нивелировать радиопротекторный эффект тиреостатиков приемом неактивного ^{127}I в течение 2–3 дней после РИТ [48]. Другие специалисты не обнаружили влияния сопутствующей тиреостатической терапии на результаты РИТ при БГБ, в то время как при ФА наблюдали негативное действие [40]. Многие исследователи считают, что тиреостатики не ухудшают эффект РИТ, если их отменяют за 2 сут [65], 4 сут [7] или 6 сут [17] до РИТ. Это касается карбимазола или метимазола, а также β -блокаторов

Таблица 4

Риск рецидива БГБ при использовании тиреостатической терапии

Фактор риска	Частота рецидива, %
Возраст < 40 лет	70
Мужской пол	75–80
Объем ЩЖ > 40 мл	75
Наличие АИО	70
АТ к рТТГ, Е/л:	
перед лечением > 10	85
во время лечения > 5	85
во время лечения > 10	98

[17], но так как пропилтиоурацил обладает пролонгированным радиопротекторным действием, отметить его следует за 2 нед до РИТ [28, 34, 64].

Вопрос о связи АИО при БГБ с РИТ не менее дискутабелен [13, 46], поскольку АИО может развиваться как до появления симптомов гипертироза, так и после проведения РИТ [44]. V. Stridama и L. DeGroot, изучая результаты лечения 537 пациентов с гипертиреозом, не обнаружили существенной разницы ни в частоте возникновения АИО после тиреостатической терапии (7%), тиреоидэктомии (7%) или РИТ (5%), ни в частоте прогрессирования имевшейся до лечения АИО, которая хотя и была выше, но не зависела от вида проведенного лечения — 19, 19 и 23% соответственно [60]. Иного мнения придерживаются L. Tallstedt и соавт., сообщившие, что частота возникновения или прогрессирования АИО при БГБ сопоставима после тиреостатической терапии (10%) или тиреоидэктомии (16%), но значительно выше после РИТ (33%) [61]. Y. Abe и соавт. после РИТ наблюдали прогрессирование АИО только у 7 (10%) пациентов, улучшение течения — у 2 (3%) и отсутствие изменений — у 58 (87%) из 67 больных БГБ [4]. В то же время P. Manso и соавт. не обнаружили ухудшения течения АИО ни у одного из 22 пациентов с БГБ, получивших лечение ^{131}I [45]. L. Bartalena и соавт. в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании выявили у 23 из 150 больных БГБ после РИТ прогрессирование АИО, которое носило транзиторный характер у 15 и постоянный — у 8 [11]. Однако у больных, которым РИТ проводилась на фоне глюкокортикоидной терапии, не только не наблюдалось активации процессов органоспецифической аутоагрессии, но и в большинстве случаев улучшалось течение АИО.

Учеными идентифицированы факторы риска прогрессирования и обострения АИО после РИТ: наличие АИО до проведения РИТ [11], курение [12], высокий уровень антител к рТТГ [37], высокий уровень тиреоидных гормонов до лечения [61], своевременно не диагностированный гипотиреоз после РИТ [62].

L. Bartalena и соавт. после РИТ обнаружили утяжеление АИО у 17 (24%) из 72 больных и ее развитие только у 6 (8%) из 78 больных БГБ. Что касается курящих, то у них риск прогрессирования АИО выше (23%), чем у некурящих (6%) [12].

Специалисты считают, что если перед проведением РИТ у пациентов нет симптомов АИО, а также отсутствуют факторы ее риска, например курение, то глюкокортикоиды во время РИТ с профилактической целью можно не назначать [10]. Другая тактика, включающая высокие дозы глюкокортикоидов (1–1,5 мг на 1 кг массы тела в сутки), применяется при тяжелых формах АИО. Вместе с тем риск обострения и АИО после РИТ не должен использоваться в качестве аргумента против проведения РИТ [16].

Возможность проведения РИТ в амбулаторных условиях зависит от национального законодательства в области радиационной защиты, которое широко варьирует от либерального до консервативного в разных странах мира. Так, в США и Италии

Таблица 5

Уровни максимальной терапевтической активности в амбулаторных условиях

Страны, в которых РИТ может проводиться амбулаторно	Максимальная активность ^{131}I	
	МБк	мКи
Швейцария	185	5
Австрия	185	5
Нидерланды	185→370	5→10
Польша	555	15
Финляндия	555	15
Греция	555	15
Венгрия	555	15
Бельгия	740→555	20→15
Франция	740	20
Великобритания	740	20
Италия	1110	30
США	1110	30

максимальная терапевтическая активность ^{131}I , разрешенная к применению в амбулаторных условиях, достигает 1110 МБк, в большинстве стран Европы она колеблется от 740 до 185 МБк, а в Германии проведение амбулаторной РИТ вообще запрещено [14, 15] (табл. 5).

В соответствии с немецким законодательством, минимальное время нахождения в стационарных условиях после приема ^{131}I не должно быть менее 48 ч [53], что позволяет контролировать выделение изотопа в окружающую среду, а также использовать преимущества точных дозиметрических методов расчета дозы ^{131}I .

В связи с тем, что назначение при БГБ относительно малых активностей ^{131}I (исходя из расчетной поглощенной дозы 100–200 Гр) сопровождается высоким риском рецидива тиреотоксикоза, оптимальной целью РИТ при БГБ является разрушение ткани ЩЖ и достижение стойкого гипотиреоза, а при ФА — либо эутиреоза, либо гипотиреоза [3]. Таким образом, гипотиреоз, по современным представлениям, не рассматривается как осложнение РИТ, а принципы заместительной терапии всесторонне освещены в литературе [1, 2].

Что касается канцерогенного эффекта ^{131}I , то недавно проведенные ретроспективные исследования больших контингентов больных в США ($n = 35593$), Швеции ($n = 10552$) и Италии ($n = 6647$) не обнаружили увеличения смертности от злокачественных новообразований, а также повышения частоты рака ЩЖ у лиц, которые получили лечение радиоактивным йодом по поводу доброкачественных заболеваний ЩЖ в периоды 1946–1964, 1950–1975, 1970–1997 гг. соответственно [8, 31, 54]. Интересные данные представили С. Read и соавт., которые за 36 лет наблюдения 116 пациентов с БГБ, получивших лечение ^{131}I в возрасте от 3 до 20 лет, не выявили ни одного случая рака или лейкоза. В ходе мониторингования данной группы больных у забеременевших женщин не регистрировалось выкидышей, не было отмечено и врожденных аномалий у рожденных от них детей [49].

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова Л. И. Болезни щитовидной железы и ассоциированная с ними патология. — Минск, 2005.
2. Фадеев В. В. // Пробл. эндокринол. — 2004. — № 2. — С. 47—53.
3. Фадеев В. В., Дроздовский Б. Я., Гусева Т. Н. и др. // Пробл. эндокринол. — 2005. — № 1. — С. 3—10.
4. Abe Y., Sato H., Noguchi M. et al. // *Wld J. Surg.* — 1998. — Vol. 22. — P. 714—717.
5. Allahabadia A., Daykin J., Halder R. L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 1038—1042.
6. Allahabadia A., Daykin J., Sheppard M. C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 3611—3617.
7. Andrade V. A., Gross J. L., Maia A. L. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 3488—3493.
8. Angusti T., Cotegone A., Pellerito R., Favero A. // *J. Nucl. Med.* — 2000. — Vol. 41. — P. 1006—1009.
9. Bahre M., Hilgers R., Lindemann C., Emrich D. // *Acta Endocrinol.* — 1988. — Vol. 177. — P. 145—153.
10. Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A. // *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 11. — P. 521—536.
11. Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 73—78.
12. Bartalena L., Marcocci C., Tanda M. L. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 129. — P. 632—635.
13. Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A. // *Graves' Disease — Pathogenesis and Treatment / Eds B. Rapoport, S. M. McLachlan.* — Boston, 2000. — P. 279—288.
14. Beckers C. // *Thyroid.* — 1997. — Vol. 7. — P. 221—224.
15. Bell E., Grünwald F. *Radiojodtherapie bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen.* — Berlin, 1999.
16. Bonnema S. J., Bartalena L., Toft A. D., Hegedus L. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 147. — P. 1—11.
17. Braga M., Walpert N., Burch H. B. et al. // *Thyroid.* — 2002. — Vol. 12. — P. 135—139.
18. Calegario J. U., de Freitas-Gomes E., Bae S. H. et al. // *Panminerva Med.* — 2000. — Vol. 42. — P. 241—245.
19. Dietlein M., Schicha H. // *Fortschr. Med.* — 2003. — Bd 145. — S. 47—49.
20. Dietlein M., Dressler J., Grünwald F. et al. // *Nuklearmedizin.* — 2004. — Bd 43. — S. 217—220.
21. Diez J. J. // *Gerontology.* — 2003. — Vol. 49, N 5. — P. 316—323.
22. Duh Q.-Y. // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 9. — P. 259—261.
23. Dulick D. S., Baskin H. J. // *Endocr. Pract.* — 2003. — Vol. 9. — P. 204—209.
24. Dunkelmann S., Endlicher D., Prillwitz A. et al. // *Nuklearmedizin.* — 1999. — Bd 38. — S. 131—139.
25. Farrar J. J., Taft A. D. // *Clin. Endocrinol.* — 1991. — Vol. 35. — P. 207—212.
26. Franklyn J. A. // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 330. — P. 1731—1738.
27. Hamilton J. G., Lawrence J. H. // *J. Clin. Invest.* — 1942. — Vol. 21. — P. 624 (Abstr.).
28. Hancock L. D., Tuttle R. M., LeMar H. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 47. — P. 425—430.
29. Hertz S., Roberts A. // *J. Clin. Invest.* — 1942. — Vol. 21. — P. 624 (Abstr.).
30. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 489—499.
31. Holm L. E., Hull P., Wiklund K. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1991. — Vol. 83. — P. 1072—1077.
32. Huysmans Dyde A., Nieuwlaet Willy-Anne, Hermus Ad. R. // *Clin. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 60. — P. 297—299.
33. Ikekubo K., Kusakabe K., Kanaya S. et al. // *Kaku Igaku.* — 2003. — Vol. 40, N 4. — P. 457—463.
34. Imseis R. E., Vanmiddlesworth L., Massie J. D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 685—687.
35. Jonsson H., Mattsson S. // *Radiat. Prot. Dosimetry.* — 2004. — Vol. 108, N 2. — P. 107—114.
36. Kalinyak J. E., McDougall I. R. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 975—977.
37. Kapucu L. O., Azizoglu F., Ayyaz G., Karakok A. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2003. — Vol. 30, N 9. — P. 1270—1272.
38. Karlsson A. F., Dahlberg P. A., Jansson R. et al. // *Acta Endocrinol.* — 1989. — Vol. 121. — Suppl. 2. — P. 132—141.
39. Kok S. W., Smit J. W., de Craen A. J. et al. // *Nucl. Med. Commun.* — 2000. — Vol. 21. — P. 1071—1078.
40. Körber C., Schneider P., Körber-Hufner N. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2001. — Vol. 28. — P. 1360—1364.
41. Kubota S., Tamai H., Ohye H. et al. // *Endocr. J.* — 2004. — Vol. 51. — P. 213—217.
42. Langhammer H. R., Laubenbacher C., Hirsch C. et al. // *Med. Klin.* — 1999. — Bd 94. — S. 415—424.
43. Lind P. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2002. — Vol. 29. — Suppl. 2. — P. 453—457.
44. Ljunggren J.-G., Torring O., Wallin G. et al. // *Thyroid.* — 1998. — Vol. 8. — P. 653—659.
45. Mausio P. G., Furlanetto R. P., Wolosker A. M. B. et al. // *Thyroid.* — 1998. — Vol. 8. — P. 49—52.
46. Marcocci C., Bartalena L., Bogazzi F. et al. // *Thyroid.* — 1992. — Vol. 2. — P. 171—178.
47. Michelangeli V., Paon C., Taft J. et al. // *Thyroid.* — 1998. — Vol. 8. — P. 119—124.
48. Moka D., Dietlein M., Schicha H. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2002. — Vol. 29. — Suppl. 2. — P. 486—491.
49. Read C. H. Jr., Tansey M. J., Menda Y. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, N 9. — P. 4229—4233.
50. Reiners C. // *Z. Arztl. Fortbild.* — 1999. — Bd 93. — S. 61—66.
51. Reinhardt M. J., Brink I., Joe A. Y. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2002. — Vol. 29, N 9. — P. 1118—1124.
52. Reinhardt M. J., Joe A., von Mallek D. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2002. — Vol. 29, N 4. — P. 480—485.
53. Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin 2002. Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung — StrlSchV). Ausgabe mit ausführlichem Erläuterungsteil — 5. Aufl. — Kemmer W., Michalczak H. — Berlin, 2003.
54. Ron E., Dooly M. M., Becker D. V. et al. // *J. A. M. A.* — 1998. — Vol. 280. — P. 347—355.
55. Sabri O., Zimmy M., Schulz G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 1229—1233.
56. Sabri O., Zimmy M., Buell U. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2001. — Vol. 28. — P. 1360—1364.
57. Suwin C. T., Geller A., Kaplan M. M. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 151. — P. 165—168.
58. Schicha H., Dietlein M. // *Nuklearmedizin.* — 2002. — Bd 41. — S. 63—70.
59. Shih W. J., Mitchell B., Schott J. C. // *J. Natl. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 94. — P. 915—919.
60. Sridama V., DeGroot L. J. // *Am. J. Med.* — 1989. — Vol. 87. — P. 70—73.
61. Tallstedt L., Lundell G., Torring O. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 326. — P. 1733—1738.
62. Tallstedt L., Lundell G., Blomgren H., Bring J. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1994. — Vol. 130. — P. 494—497.
63. Tunbridge W. M. G., Evered D. C., Hall R. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1977. — Vol. 7. — P. 481—493.
64. Tuttle R. M., Patience T., Budd S. // *Thyroid.* — 1995. — Vol. 5. — P. 243—247.
65. Urbanek V., Voth E., Moka D., Schicha H. // *Nuklearmedizin.* — 2001. — Bd 40. — S. 111—115.
66. Vanderpump P. J., Tunbridge W. M. G. // *Thyroid.* — 2002. — Vol. 12. — P. 839—847.
67. Vitti P., Rago T., Chiovato L. et al. // *Thyroid.* — 1997. — Vol. 7. — P. 369—375.
68. Walter M. A., Christ-Crain M., Eckard B. et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 34, N 4. — P. 365—370.
69. Weetman A. P. // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1236—1248.
70. WHO, UNICEF, and ICCIDD. *Progress Towards the Elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD).* — Geneva, 1999. — P. 1—33.
71. Williams E. D. // *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger.* — 6-th Ed. — Philadelphia, 1995. — P. 421—436.

Поступила 06.05.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006
 УДК 612.018.2:577.175.44].06:612.751.1

Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДЕЙСТВИИ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА НА КОСТНУЮ ТКАНЬ

Отделение нейроэндокринологии и остеопатий (зав. — доктор мед. наук Л. Я. Рожинская) Института клинической эндокринологии (дир. — член-корр. РАМН Г. А. Мельниченко) ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Роль тиреоидных гормонов и ТТГ в метаболизме костной ткани

Взаимосвязь между патологией щитовидной железы и состоянием костной ткани впервые была замечена еще в 1891 г., когда Recklinghausen описал множественные переломы у пациента с нелеченым тиреотоксикозом [51]. Несмотря на то, что в современной этиологической и патогенетической классификации остеопороза тиреотоксикоз включен в группу вторичного остеопороза [1—3, 6], различные аспекты действия тиреоидных гормонов на костную ткань продолжают изучать до сегодняшнего дня [51].

Целью настоящего обзора является обсуждение механизмов влияния тиреоидных гормонов на кость и в большей степени анализ новой информации о биологическом и клиническом значении ТТГ для костной ткани. В обзоре также приведены сведения о физиологии костного ремоделирования и

механизмам активации рецепторов к тиреоидным гормонам и ТТГ, что необходимо для более цельного понимания гипотез, объясняющих возможные пути влияния ТТГ на костные клетки.

Физиология тиреоидных гормонов и механизм их действия на клеточном уровне

Прогормон 3,5,3',5'-L-тетрайодтиронин (T₄) синтезируется в щитовидной железе вместе с небольшим количеством активного гормона 3,5,3'-L-трийодтиронина (T₃). Ферменты йодтирониндейодирования (D) переводят T₄ в T₃ через 5'-модейодирование, при этом в тканях человека преобладает дейодиназа D2 [12]. Дейодиназа D3 (D3) инактивирует T₄ и T₃ через 5-модейодирование. Внутриклеточная концентрация T₃ зависит от относительной активности разных дейодиназ [14] (рис. 1).

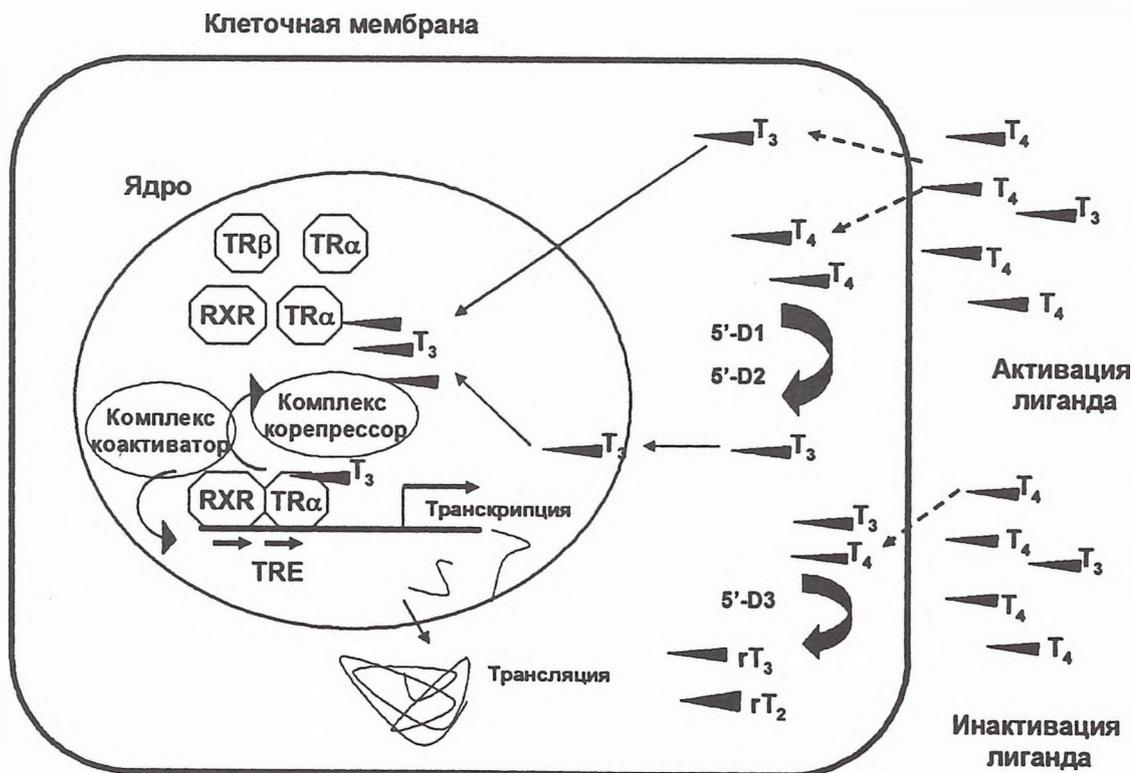


Рис. 1 [модифицировано из 51]. Механизм действия тиреоидных гормонов.

T₃ — 3,5,3'-L-трийодтиронин; T₄ — 3,5,3',5'-L-тетрайодтиронин; rT₃, rT₂ — инактивированные тиреоидные гормоны; 5'-D1; 5'-D2; 5'-D3 — тиреоидные дейодиназы 1;2;3; TRE — специфические элементы генов, транскрипция которых активируется тиреоидными гормонами; TRα — тиреоидный рецептор α; TRβ — тиреоидный рецептор β; RXR — ретиноидный X-рецептор.

Клеточные влияния T_3 опосредуются через рецептор тиреоидных гормонов, который является членом семейства ядерных рецепторов и функционирует как индуцируемый T_3 фактор транскрипции (см. рис. 1) [42, 43]. T_3 обладает в 100 раз меньшей аффинностью к ядерным рецепторам по сравнению с T_4 и не вызывает активацию транскрипции [14]. T_3 -рецепторы α ($TR\alpha$) и β ($TR\beta$) кодируются двумя разделенными генами — $THRA$ (ген рецептора тиреоидных гормонов α) и $THRB$ (ген рецептора тиреоидных гормонов β), расположенными у человека на хромосомах 17 и 3 соответственно [29, 51, 71]. Как $THRA$ -, так и $THRB$ -гены транскрибируются как множественные РНК-изоформы [34, 42, 54, 73]. Внутри ядра рецепторы к T_3 связаны как гетеродимеры с ретиноидными X-рецепторами (RXR) для спецификации гормоночувствительных элементов в регионе промотора чувствительных генов [11, 74]. В отсутствие T_3 несвязанный RXR-TR гетеродимер присоединяется к элементам генов, транскрибируемых тиреоидными гормонами (thyroid-response elements — TRE), и таким образом опосредует подавление транскрипции. Связь T_3 приводит к диссоциации комплекса корепрессора, восстановлению комплекса коактиватора и, следовательно, активации транскрипции генов, чувствительных к тиреоидным гормонам (см. рис. 1) [11, 51, 73, 74].

Экспериментальные исследования на животных показали, что в костной ткани преобладает экспрессия рецептора к тиреоидным гормонам α ($TR\alpha$) [11, 54], тогда как рецептор к тиреоидным гормонам β ($TR\beta$) экспрессируется в костях в 10 раз меньше, чем $TR\alpha$. Функционально в скелете также доминирует $TR\alpha$ [53, 66]. У мышей $TR\alpha$ (0/0), лишенных всех изоформ рецептора $TR\alpha$, развивается задержка роста с отсроченной оксификацией костей и сниженной минерализацией, несмотря на эутиреоз [30]. Такие изменения скелета сходны с клинической картиной гипотиреоза у детей. В то же время у мышей $TR\beta$ (-/-), полностью лишенных $TR\beta$ -изоформ, наблюдалась клиническая картина резистентности к тиреоидным гормонам при нормальном развитии скелета [26, 29]. Однако мыши $TR\alpha$ (0/0) $TR\beta$ (-/-) имели более выраженные изменения со стороны костной системы, чем $TR\alpha$ (0/0), что показывает возможность частичной компенсации $TR\beta$ при отсутствии $TR\alpha$ в костях [29]. Кроме того, селективный агонист $TR\beta$, используемый у грызунов с врожденным гипотиреозом, позволяет частично восстановить развитие скелета и его созревание [27], хотя использование T_3 дает значительно лучшие результаты. Таким образом, преобладание функциональной активности различных изоформ тиреоидного рецептора в той или иной ткани может оказывать селективное влияние на органы и использоваться в терапии, а также для предотвращения побочных эффектов проводимой терапии тиреоидными гормонами [28, 72].

Физиология ремоделирования костной ткани у человека

У взрослых людей механизмы регенерации скелета поддерживаются благодаря костному ремоде-

лированию, которое заключается в локальном удалении старой костной ткани остеокластами и замещении этого участка новой тканью остеобластами [44]. Ремоделирование позволяет кости адаптироваться к механическим нагрузкам и восстанавливать микроповреждения, что поддерживает прочность кости.

До настоящего времени не совсем понятно, что инициирует ремоделирование в отдельном участке скелета, но наиболее вероятно, что регуляторами являются паракринные факторы, секретируемые остеокластами, когда последние подвергаются механическим стимулам [31]. Имеются доказательства, что 2 белка, вырабатываемых остеобластами, участвуют в регуляции ремоделирования кости [31]. Первый компонент этой системы — фактор дифференцировки остеокластов, называемый RANKL (лиганд рецептора — активатора ядерного фактора каппа бета), который присоединяется к своему рецептору — RANK (рецептор — активатор ядерного фактора каппа бета) на поверхности предшественников остеокластов, что активирует NF- κ B (ядерный фактор каппа бета) и напрямую стимулирует дифференцировку остеокластов. Вторым компонентом системы OPG (остеопротегерин) — растворимый белок, который связывается с RANKL и тем самым блокирует его способность к взаимодействию с RANK-рецептором [13, 31].

Активированные остеокласты приклеиваются к поверхности минерализации кости и секретируют ионы водорода через протонную помповую систему и лизосомальные ферменты, которые разрушают протеиновый матрикс кости при низком pH. Когда резорбция закончена, остеокласты подвергаются запрограммированной клеточной гибели (апоптозу) в течение реверсивной фазы [31, 44]. После апоптоза остеокластов начинается финальная фаза — костеобразование. Остеобласты вторгаются в область резорбции, секретируют новый матрикс, и начинается минерализация [31, 44]. Активность двух типов клеток — остеобластов и остеокластов, таким образом, тесно связана. Однако когда есть увеличение активности остеокластов или уменьшение активности остеобластов, каждая резорбтивная поверхность только частично заполнена, что приводит к снижению массы кости.

Влияние тиреоидных гормонов на костный метаболизм

T_3 способен влиять на функцию остеобластов как прямым воздействием через $TR\alpha$ -рецепторы, так и опосредованно. В частности, T_3 стимулирует синтез остеокальцина, коллагена I-го типа и щелочной фосфатазы, а также индуцирует проангиогенный фактор коллагеназу-3/матрикс металлопротеиназы 13 (MMP13), желатиназу-B (MMP9) и тканевый ингибитор матрикса металлопротеиназы [55, 59]. Кроме того, T_3 опосредованно регулирует ответ остеобластов на паратиреоидный гормон через изменение синтеза рецепторов к паратгормону [32], увеличение скорости дифференцировки остеобластов и апоптоза и стимуляцию синтеза RANKL [46]. Также T_3 влияет на экспрес-

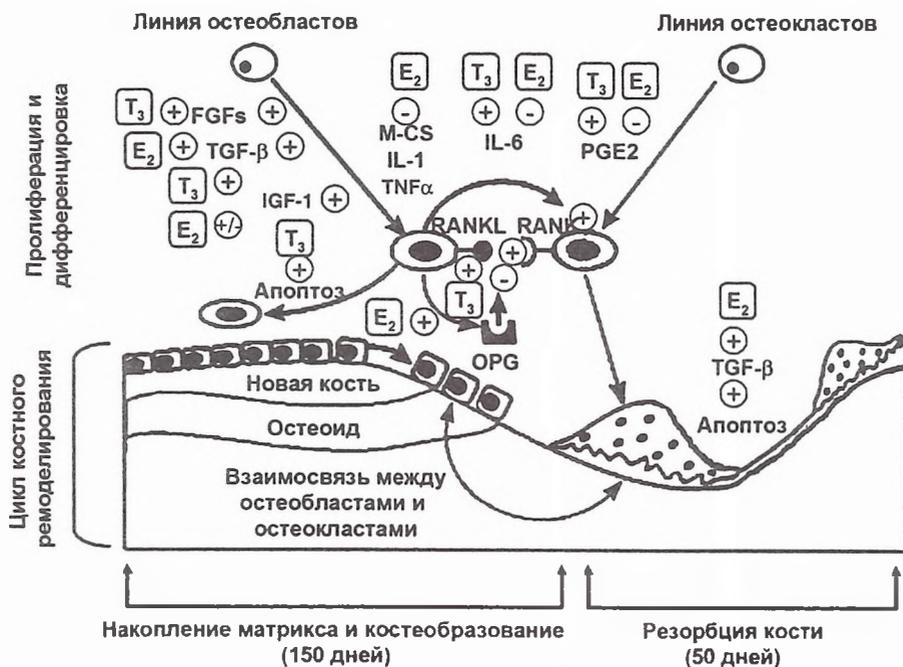


Рис. 2 [модифицировано из 12]. Роль тиреоидных гормонов и эстрогенов в цикле костного ремоделирования.

T₃ — 3,5,3'-L-трийодтиронин; E₂ — эстрадиол; OPG — остеопротегерин; RANKL — лиганд активатора ядерного фактора κВ; RANK — активатор ядерного фактора κВ; FGFs — факторы роста фибробластов; IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста I; TGF-β — трансформирующий фактор роста β; M-CSF — макрофаг-колониестимулирующий фактор; TNFα — фактор некроза опухолей α; IL-1 — интерлейкин-1; IL-6 — интерлейкин-6; PGE2 — простагландин E2.

сию гена рецептора фактора роста фибробластов 1 (FGFR1), что может иметь значение в пролиферативном и проапоптотическом действии T₃ [66]. Наиболее вероятно, что T₃ влияет на резорбцию костной ткани остеокластами опосредованно, через стимулирование интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), простагландина E₂ и других цитокинов, вовлеченных в остеокластогенез [39, 62]. T₃ также стимулирует синтез инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и его регуляторных связывающих протеинов (IGF-1 BP-2 и BP-4) [45, 63]. Эти наблюдения показывают, что T₃ прямо и косвенно способствует пролиферации остеобластов, их дифференцировке и апоптозу (рис. 2). В то же время стимуляция T₃ остеокластов приводит только к резорбции костной ткани и действие T₃ на остеокласты происходит через стимуляцию IGF-1, а также воздействие на фактор роста фибробластов (FGF), IL-6, простагландины и индукцию RANKL (см. рис. 2) [12]. Здесь же необходимо отметить протективный эффект эстрогенов на кость, отсутствие которого усугубляет потерю костной ткани у пациентов с избытком тиреоидных гормонов. Эстрогены уменьшают остеокластогенез через увеличение OPG и подавление синтеза интерлейкина-1 (IL-1), IL-6, фактора некроза опухолей α (TNFα) и макрофаг-колониестимулирующего фактора (M-CSF). Кроме того, эстрогены оказывают регулирующее влияние на IGF-1 (хотя ответ может зависеть от пола) и способны увеличивать трансформирующий фактор роста β (TGFβ), который снижает активность остеокластов и увеличивает их апоптоз (см. рис. 2) [12].

Таким образом, при увеличении концентрации тиреоидных гормонов сверх физиологической нормы время всех фаз костного ремоделирования уменьшается, а частота появления участков ремоделирования увеличивается, т. е. активность остеобластов и остеокластов увеличивается, а цикл ремоделирования уменьшается на 50%. Эти изменения непропорциональны (активность остеокластов и остеобластов увеличивается неодинаково), что приводит к потере 10% массы кости за один цикл ремоделирования и увеличению риска развития переломов [23, 48].

Тиреотропный гормон и механизм его влияния на клетки

В настоящее время есть основания предполагать, что не только тиреоидные гормоны, но и ТТГ оказывают прямое физиологическое влияние на костную ткань. ТТГ — это гликопротеиновый гормон передней доли гипофиза, состоящий из двух нековалентно связанных субъединиц — α и β [31]. Ген α-субъединицы локализован на хромосоме 6, и структурно эта часть одинакова у всех гликопротеидных гормонов гипофиза. Ген β-субъединицы локализован на хромосоме 1 и β-субъединица специфична для ТТГ [31]. ТТГ является основным гормоном, необходимым для развития щитовидной железы, синтеза и секреции тиреоидных гормонов [25]. Реализация эффектов ТТГ осуществляется через связь со специфическим рецептором к тиреотропному гормону (ТТГ-Р) [24]. ТТГ-Р представляет собой одноцепочечный гликопротеид, содержащий 764 аминокислоты, ген ТТГ-Р у человека локализован на хромосоме 14q3. Рецептор к тиреотропному гормону принадлежит к семейству рецепторов гликопротеиновых гормонов суперсемейства парных G-протеин-трансмембранных рецепторов [24, 36, 38]. Структурно ТТГ состоит из внешней части — эктодомена, или субъединицы А, которая вовлечена в связь с лигандом, и внутренней части — субъединицы В, включающей трансмембранную и внутриклеточную части [24, 31]. Через субъединицу В реализуются такие эффекты ТТГ, как развитие клеток щитовидной железы, синтез тиреоидных гормонов и их высвобождение [31].

Связь ТТГ с рецептором приводит к активации системы G-протеин-аденилатциклаза — циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), а также может быть активирована фосфатидинозитолфосфатная система с увеличением концентрации внутриклеточного кальция [31] (рис. 3). В клетках щитовидной железы изменения уровня внутриклеточного кальция и фосфолипаза С регулируют расход йода, продукцию перекиси водорода и йодирование

тиреоглобулина, тогда как аденилатциклаза и цАМФ регулируют поглощение йода и транскрипцию тиреоглобулина, тиреоидной пероксидазы и натрий-йодидного транспортера [18].

Многие исследования показали присутствие рецептора ТТГ не только в ткани щитовидной железы, но и в клетках других органов. В частности, экспрессия рецептора ТТГ была обнаружена в лимфоцитах [7, 16, 20, 40], тимусе [40, 49, 65], гипофизе [15, 56], яйцках [19, 41], почках [60], головном мозге [17], жировой ткани и фибробластах [8, 22, 33, 70], сердце [21, 61], скелетной мускулатуре, в том числе экстраорбитальных мышцах [5], коже [5], кишечнике [5, 40], печени и поджелудочной железе [5] и костях [4, 37, 47, 52, 69].

Возможные механизмы воздействия ТТГ на костную ткань

Далеко не во всех тканях, где выявлена экспрессия рецептора ТТГ, показана его физиологическая роль. Недавнее фундаментальное исследование Е. Абе и соавт. продемонстрировало ключевую роль ТТГ в ремоделировании кости, которая не зависит от влияния циркулирующих тиреоидных гормонов [4]. Эксперименты проводились как *in vitro*, так и *in vivo* на культурах клеток остеосаркомы грызунов и живых грызунов (мыши), гомозиготных по отсутствию рецептора ТТГ (ТТГР -/-) и гетерозиготных (ТТГР +/-). Животным проводилась заместительная терапия тиреоидными гормонами. У гомозиготных особей на фоне достижения эутиреоза удалось нормализовать массу тела, но не массу и толщину костей, за исключением массы бедренных костей. У гетерозиготных особей уменьшение экспрессии даже 50% рецептора ТТГ привело к выраженному остеопорозу, который сочетался с остеосклерозом [4]. Особенно интересно, что рецептор ТТГ оказался способным независимо регулировать резорбцию и формирование кости. Например, при постменопаузальном остеопорозе наблюдается увеличение как костеобразования, так и в большей степени костной резорбции, что приводит к остеопорозу без фокального остеосклероза [58]. Наличие фокального склероза совместно с остеопорозом предполагает автономную активность остеобластов и остеокластов и как минимум пространственную диссоциацию формирования и резорбции, т. е. возможность повышения активности остеобластов и образование новой кости на участке, который не подвергался предварительной резорбции. На основании целого ряда экспериментов *in vivo* и *in vitro*, в том числе отдельно на культурах клеток остеокластов или остеобластов, авторы приходят к следующим выводам: *in vitro* ТТГ оказывает воздействие независимо как на остеобласты, так и на остеокласты; рецептор ТТГ представлен на обоих клеточных типах; фенотип остеокластов у му-

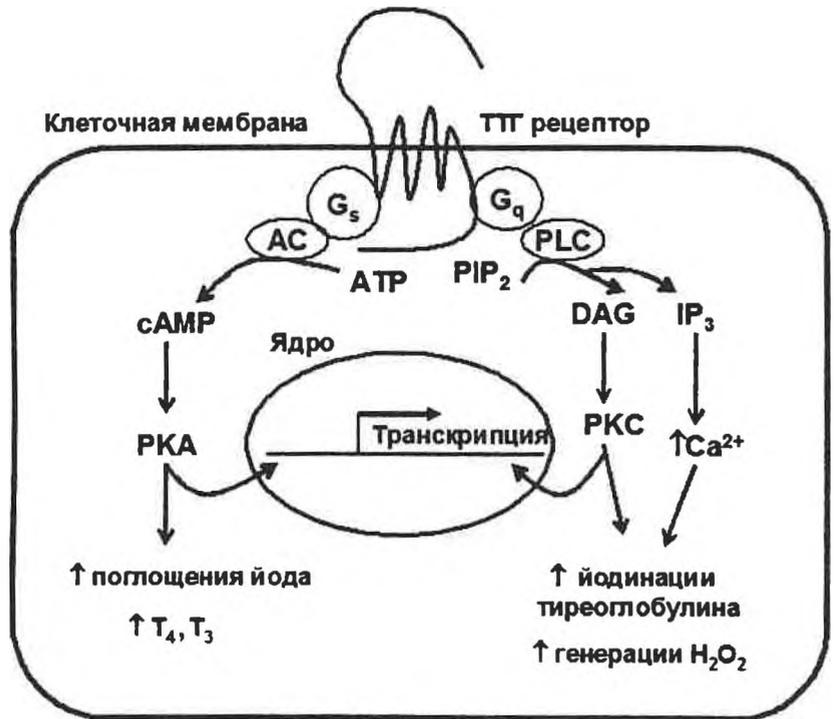


Рис. 3. Механизм активации рецептора ТТГ у человека на примере рецептора ТТГ тироцита.

G_s, G_q — две различные формы G-белка, через которые активируется рецептор ТТГ; АС — аденилатциклаза; АТФ — аденозинтрифосфат; сАМФ — циклический аденозинмонофосфат; РКА — протеинкиназа А; PLC — фосфолипаза С; PIP₂ — фосфатидилинозитолдифосфат; DAG — диацилглицерол; IP₃ — инозитолтрифосфат; Ca²⁺ — кальций ионизированный; PKC — фосфокиназа С; H₂O₂ — перекись водорода.

тантных животных не является результатом увеличения экспрессии остеобластами RANKL и M-CSF [4]. Вместо увеличения уровня RANKL и M-CSF у мышей наблюдалось увеличение TNF α — цитокина, который синергичен RANKL в процессе остеокластогенеза [4]. Таким образом, в нормальной клетке ТТГ подавляет дифференцировку остеокластов и остеобластов из их предшественников [4, 52]. В клетках ТТГР -/- это подавление смещено и наблюдается увеличение как костной формации, так и костной резорбции. На рис. 4 показан возможный механизм увеличения костного метаболизма в отсутствие рецептора к ТТГ на предшественниках остеокластов и остеобластов [52]. Предшественники остеобластов увеличивают экспрессию рецептора к фактору роста эндотелия сосудов 2 (Flk-1, или VEGFR2) и белков, относящихся к рецептору липопротеинов низкой плотности (LRP-5), что ведет к увеличению количества остеобластов и соответственно увеличению костной формации. Также остеобласты повышают продукцию TNF α , что стимулирует дифференцировку остеокластов. Предшественники остеокластов в отсутствие рецептора к ТТГ увеличивают чувствительность к RANKL-опосредованной дифференцировке (без увеличения концентрации RANKL) с ростом фосфорилирования митогенактивируемых протеинкиназ 8, 9, 10 (JNK-p MAPK, или JNK) и активации NF- κ B (см. рис. 4) [4, 52]. На сегодняшний день сложно сказать, нашли ли авторы экспериментов исчерпывающую информацию о биологической роли ТТГ в костной ткани, но любопытно

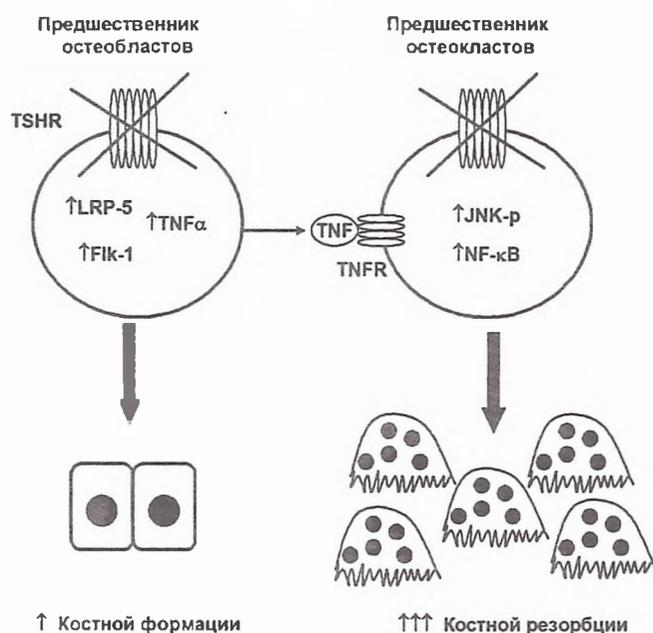


Рис. 4 [модифицировано из 52]. Схема увеличения костного метаболизма в отсутствие рецептора к ТТГ.

Fik-1, или VEGFR2 — рецептор к фактору роста эндотелия сосудов 2; LRP-5 — белок, относящийся к рецептору липопротеинов низкой плотности; TNFα — фактор некроза опухолей α; JNK-p — митогенактивированные протеинкиназы 8, 9, 10; NF-κB — ядерный фактор каппа В; TSHR — рецептор к тиреотропному гормону; TNF — фактор некроза опухолей; TNFR — рецептор к фактору некроза опухолей.

отметить, что у мышей, лишенных рецептора к тиреоидным гормонам, как упоминалось выше, нарушался рост костей и созревание, т. е. минерализация костной ткани, без нарушений ремоделирования [30], тогда как мыши, лишенные рецептора ТТГ, при возмещении тиреоидных гормонов восстановили минерализацию кости, но не ремоделирование [4]. Однако при интерпретации результатов этого исследования необходимо учитывать некоторые отличия в физиологии костной системы грызунов и человека, в частности способность костей мыши к росту в течение всей жизни. В то же время экспериментальные модели грызунов широко используются в настоящее время для доклинических испытаний антиостеопоротических препаратов [68], моделирования остеопороза [57] и даже изучения особенностей ремоделирования кости [9, 64].

Эксперименты с рецептором к ТТГ проводили и на культурах клеток человека, полученных от здоровых доноров [69]. В культуре неизмененных остеобластов человека была обнаружена матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК) рецептора к ТТГ. Связь с меченым ^{125}I ТТГ была ниже на нормальных остеобластах человека, чем на культуре костных клеток крысы, хотя наиболее высокая связь была в культуре клеток остеосаркомы человека с введенным рецептором к ТТГ [69]. Как уже упоминалось выше, связь ТТГ с рецептором сопровождается повышением в клетке уровня цАМФ и в меньшей степени кальция [31]. Сходный эффект наблюдается при взаимодействии с рецепторами к кальцитонину и паратиреоидному гормону — важными регуляторами костного метаболизма, также относящимися к семейству парных G-протеин-

трансмембранных рецепторов [52]. При стимуляции ТТГ культуры остеобластов человека отмечалось увеличение внутриклеточного уровня цАМФ на 282% и отсутствовало изменение уровня внутриклеточного кальция. При стимуляции ТТГ культуры клеток остеосаркомы человека с введенным рецептором ТТГ уровень цАМФ вырос на 3030% [69]. На основании полученных результатов авторы делают вывод о маловероятности значимого влияния ТТГ на метаболизм костной ткани [69], однако полностью исключить воздействие ТТГ на костную ткань по результатам данного исследования не представляется возможным.

В качестве гипотез о вероятном механизме действия ТТГ на костную ткань кажутся интересными недавние экспериментальные работы на культурах клеток щитовидной железы. Одно из исследований было посвящено функциональной роли системы костных морфогенетических протеинов (ВМР) в тиреоидных клетках свиньи [67]. ВМР относятся к группе трансформирующих факторов роста β и наиболее полно описаны как индукторы дифференцировки остеобластов и хондроцитов [10]. В исследовании на культуре клеток тироцитов свиньи показано, что ВМР подавляют экспрессию мРНК рецептора ТТГ. ТТГ в свою очередь способен избирательно подавлять сигналы ВМР [67]. В другом исследовании в культуре фолликулярных клеток щитовидной железы человека были обнаружены компоненты регуляции костного ремоделирования OPG и значительно меньшая концентрация RANKL [35]. Уровень мРНК OPG и секреция протеина положительно регулировались интерлейкином-1β (IL-1β) (увеличение в 33 раза), TNFα (увеличение в 8 раз) и ТТГ (увеличение в 3 раза). Уровень мРНК RANKL стимулировался цитокинами и подавлялся ТТГ. Функциональная роль OPG и RANKL в фолликулярных клетках щитовидной железы не вполне понятна; возможно, они являются локальными иммунорегуляторными факторами. В частности, в ткани щитовидных желез пациентов, прооперированных по поводу болезни Грейвса, концентрация OPG была в 3 раза выше, чем у пациентов, прооперированных по поводу аутоиммунной патологии щитовидной железы [35]. Возникает вопрос: можем ли мы предположить, что наличие рецептора ТТГ в костной ткани позволяет ТТГ оказывать подобные же эффекты на ВМР в костных клетках (т. е. подавление дифференцировки остеобластов) и взаимодействие RANKL и OPG (т. е. подавление дифференцировки остеокластов)? Для подтверждения или опровержения этого, безусловно, требуются дополнительные исследования. Более традиционное объяснение физиологического значения рецептора ТТГ в костных клетках было предложено в экспериментальной работе на культурах клеток остеосаркомы человека и нормальных человеческих остеобластов [47]. Авторы определили экспрессию функционального рецептора ТТГ и йодтирониндейодиназы 2-го типа (D2) в обеих культурах клеток. Экспрессия D2 в клетках остеосаркомы человека была ниже, чем в культуре нормальных остеобластов, так же, как в культуре клеток папиллярной карциномы щитовидной железы экспрессия D2 ниже, чем в нормальной тиреоидной ткани

[50]. Экспрессия йодтирониндейодиназы 2-го типа в щитовидной железе человека позитивно регулируется через рецептор ТТГ — цАМФ-опосредованный механизм [50], а активность D2 находится в отрицательном взаимодействии с тиреоидными гормонами (в основном T_4 и реверсивным T_3 через активацию протеинов деградации D2) [14]. В эксперименте было показано, что в обеих культурах клеток ТТГ увеличивал концентрацию мРНК D2 и повышал уровень активности D2. Эти результаты предполагают, что D2 в остеобластах человека увеличивается в ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов и дополнительно увеличивается при повышении уровня ТТГ. Таким образом, рецептор ТТГ может быть вовлечен в регуляцию концентрации T_3 в костной ткани через регуляцию экспрессии D2 [47].

Эффекты антител к рецептору ТТГ в костной ткани

Наличие рецептора ТТГ на костных клетках предполагает определение роли стимулирующих антител к рецептору ТТГ при болезни Грейвса. В то же время дефицит ТТГ, который, согласно мнению Е. Abe, приводит к увеличению как костеобразования, так и резорбции, мог бы парадоксально компенсироваться влиянием стимулирующих антител [51], однако степень стимуляции рецептора ТТГ должна зависеть от уровня антител и может быть весьма различной. Подавление костного метаболизма не обязательно должно приводить к увеличению прочности кости и соответственно снижению риска переломов. Если же за основу объяснения физиологической роли ТТГ в костной ткани взять его способность увеличивать экспрессию D2 [47], то получится, что антитела к рецептору ТТГ при болезни Грейвса могут увеличивать уровень локальной продукции T_3 и, следовательно, усиливать потерю костной массы у пациентов с диффузным токсическим зобом.

Таким образом, тиреоидные гормоны необходимы для нормального развития, роста и минерализации скелета. Повышение содержания тиреоидных гормонов приводит к повышению как костной резорбции, так и костеобразования, однако с преобладанием костной резорбции, которая становится более выраженной в отсутствие протективного действия эстрогенов.

Физиологическое значение экспрессии рецептора к ТТГ на костных клетках на сегодняшний день не до конца изучено. Предполагается, что ТТГ необходим для нормального ремоделирования костной ткани. Снижение уровня ТТГ приводит к активации как костной резорбции, так и костного формирования с преобладанием резорбции; кроме того, вероятно, происходит разобщение этих процессов и как следствие образование участков остеопороза и остеосклероза. Возможно также, что ТТГ способствует увеличению внутриклеточного содержания T_3 через активацию D2. Роль антител к рецептору ТТГ также не вполне изучена; существуют мнения как о их протективном эффекте на костную ткань, так и о негативном влиянии, что

должно стать более понятным после уточнения механизмов действия ТТГ на кость. Результаты недавно проведенных экспериментальных работ ставят новые вопросы в понимании механизмов повреждения костной ткани при тиреотоксикозе, в частности — является ли снижение минеральной плотности кости результатом только увеличения содержания тиреоидных гормонов, дефицита ТТГ, влияния антител к рецептору ТТГ или комбинацией этих факторов? Для уточнения клинического значения каждого фактора целесообразно обратиться к исследованиям у больных с неаутоиммунным субклиническим тиреотоксикозом или оценить состояние костной ткани у пациентов с медикаментозной компенсацией болезни Грейвса, что может позволить изолированно уточнить значение снижения уровня ТТГ или повышенного содержания антител к рецептору ТТГ для костной ткани взрослых лиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лавин Н. Эндокринология. — М., 1999. — С. 455—472.
2. Риззз Б. Л., Мелтон Л. Д. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. — СПб., 2000. — С. 209—210.
3. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз. — М., 2000.
4. Abe E., Marions R. C., Yu W. et al. // *Cell*. — 2003. — Vol. 115. — P. 151—162.
5. Agretti P., Chiovato L., Marco G. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 147. — P. 733—739.
6. American Association of Clinical Endocrinologists // *Endocr. Pract.* — 2003. — Vol. 9. — P. 544—564.
7. Bagriacik E. U., Klein J. R. // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 164. — P. 6158—6165.
8. Bahn R. S., Dutton C. M., Natt N. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 998—1002.
9. Baiotto S., Zidi M. // *Biomech. Modeling Mechanobiol.* — 2004. — Vol. 3. — P. 6—16.
10. Baker J. C., Harland R. M. // *Curr. Opin. Genet. Dev.* — 1997. — Vol. 7. — P. 467—473.
11. Bassett J. H. D., Harvey C. B., Williams G. R. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 213. — P. 1—11.
12. Bassett J. H. D., Williams G. R. // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 14. — P. 356—364.
13. Bell N. H. // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111. — P. 1120—1122.
14. Bianco A. C., Salvatore D., Gereben B. // *Endocr. Rev.* — 2002. — Vol. 23. — P. 38—89.
15. Brokken I. J., Scheenhart J. W., Wiersinga W. M., Prummel M. F. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 4814—4817.
16. Chabaund O., Lissitzky S. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 1977. — Vol. 7. — P. 79—87.
17. Crisanti P., Omri B., Hughes E. et al. // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142. — P. 812—822.
18. Davies T., Marions R., Latif R. // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 110. — P. 161—164.
19. Davies T. F., Smith B. R., Hall R. // *Endocrinology.* — 1978. — Vol. 103. — P. 6—10.
20. Davies T. F., Teng C. S., McLachlan S. M. et al. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 1978. — Vol. 9. — P. 303—310.
21. Drovata V., Janson A., Norman C. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1995. — Vol. 211. — P. 426—431.
22. Endo T., Ohta K., Haraguchi K., Onaya T. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270. — P. 10833—10837.
23. Eriksen E. F., Mosekilde L., Melson F. // *Bone.* — 1985. — Vol. 6. — P. 421—428.
24. Farid N. R., Szkudlinski M. W. // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145. — P. 4048—4057.
25. Felice M., Postiglione M. P., Lauro R. // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145. — P. 4062—4067.
26. Forrest D., Hanebuth E., Smeyne R. J. et al. // *Eur. Mol. Biol. Org. J.* — 1996. — Vol. 15. — P. 3006—3015.
27. Freitas F. R. S., Capelo L. P., O'Shea P. J. et al. // *Bone and Mineral Res.* — 2005. — Vol. 20. — P. 294—304.

28. Freitas F. R. S., Moriscot A. S., Jorgetti V. et al. // *Am. J. Physiol.* — 2003. — Vol. 285. — P. E1135—E1141.
29. Gauthier K., Chassande O., Plateroti M. et al. // *Eur. Mol. Biol. Org.* — 1999. — Vol. 18. — P. 623—631.
30. Gautier K., Plateroti M., Harvey C. B. et al. // *Mol. Cell Biol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 4748—4760.
31. Greenspan F. S., Gardner D. G. *Basic and Clinical Endocrinology.* — 7-th Ed. — New York, 2001. — P. 330—335.
32. Gu W. X., Stern P. H., Madison L. D., Du G. G. // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142. — P. 157—164.
33. Haraguchi K., Shimura H., Lin L. et al. // *Endocrinology.* — 1996. — Vol. 137. — P. 3200—3205.
34. Harvey C. B., O'Shea P. J., Scott A. J. et al. // *Mol. Genet. Metab.* — 2002. — Vol. 75. — P. 17—30.
35. Hofbauer L. C., Kluger S., Kuhne C. A. et al. // *J. Cell. Biochem.* — 2002. — Vol. 86. — P. 642—650.
36. Hsu S. Y., Hsueh A. J. W. // *J. Mol. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 14. — P. 594—604.
37. Inoue M., Tawata M., Yokomori N. et al. // *Thyroid.* — 1998. — Vol. 8. — P. 1059—1064.
38. Kaczur V., Racz I., Szendroi A. et al. // *Endocr. Genet.* — 2002. — Vol. 3. — P. 46—54.
39. Kim I. S., Otto F., Zabel B., Mundlos S. // *Mech. Ageing Dev.* — 1999. — Vol. 80. — P. 159—170.
40. Klein J. R. // *Autoimmunity.* — 2003. — Vol. 36. — P. 417—421.
41. Kumar R. S., Ijiri S., Kight K. et al. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 167. — P. 1—9.
42. Lazar M. A. // *Endocr. Rev.* — 1993. — Vol. 14. — P. 184—193.
43. Mangelsdorf D. J., Thummel C., Beato M. et al. // *Cell.* — 1995. — Vol. 83. — P. 835—839.
44. Manolagas S. C. // *Endocr. Rev.* — 2000. — Vol. 21. — P. 115—137.
45. Milne M., Quail J. M., Rosen C. J., Baran D. T. // *J. Cell. Biochem.* — 2001. — Vol. 81. — P. 229—240.
46. Miura M., Tanaka K., Komatsu Y. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2002. — Vol. 291. — P. 987—994.
47. Morimura T., Tsunekawa K., Kasahara T. et al. // *Endocrinology.* — 2005.
48. Mosekilde L., Eriksen E. F., Charles P. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 1990. — Vol. 19. — P. 35—63.
49. Murakami M., Hosoi Y., Negishi T. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 98. — P. 2228—2234.
50. Murakami M., Kamiya Y., Morimura T. et al. // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142. — P. 2961—2967.
51. Murphy E., Williams G. R. // *J. Clin. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 61. — P. 285—298.
52. Norvack D. V. // *Cell.* — 2003. — Vol. 115. — P. 129—130.
53. O'Shea P. J., Harvey C. B., Suzuki H. et al. // *J. Mol. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1410—1424.
54. O'Shea P. J., Williams G. R. // *Endocrinology.* — 2002. — Vol. 175. — P. 553—570.
55. Pereira R. C., Jorgetti V., Canalis E. // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 277. — P. E496—E504.
56. Prummel M. F., Brokken L. J., Meduri G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 4347—4353.
57. Pytlik M., Cegiela U., Folwarczna J. et al. // *Pol. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 56. — P. 345—352.
58. Riggs B. L., Khosla S., Melton L. J. // *Endocr. Rev.* — 2002. — Vol. 23. — P. 279—302.
59. Salto C., Kindblom J. M., Johansson C. et al. // *J. Mol. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 15. — P. 2115—2128.
60. Sellitti D. F., Akamizu T., Doi S. Q. et al. // *J. Exp. Nephrol.* — 2000. — Vol. 8. — P. 235—243.
61. Sellitti D. F., Hill R., Doi S. Q. et al. // *Thyroid.* — 1997. — Vol. 7. — P. 641—646.
62. Siddiqi A., Burrin J. M., Wood D. F., Monson J. P. // *J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 157. — P. 453—461.
63. Simsek G., Karter Y., Aydin S., Uzun H. // *Chin. J. Physiol.* — 2003. — Vol. 46. — P. 181—186.
64. Singh R., Carvalho T., Gerstner G. E. // *Acta Astronautica.* — 2005. — Vol. 56. — P. 357—366.
65. Spitzweg C., Joba W., Heufelder A. E. // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 9. — P. 133—141.
66. Stevens D. A., Harvey C. B., Scott A. J. et al. // *J. Mol. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1751—1766.
67. Suzuki J., Otsuka F., Takeda M. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — Vol. 327. — P. 1124—1130.
68. Tagil M., Astrand J., Westman L., Aspenberg P. // *Acta Orthopaed. Scand.* — 2004. — Vol. 75. — P. 756—761.
69. Tsai J. A., Janson A., Bucht E. et al. // *Calcif. Tiss. Int.* — 2004. — Vol. 74. — P. 486—491.
70. Valyasevi R. W., Erickson D. Z., Harteneck D. A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 2557—2562.
71. Vlaeminck-Guillem V., Wemeau J. L. // *Ann. D'Endocrinol.* — 2000. — Vol. 61. — P. 440—451.
72. Ye L., Li Y. L., Mellstrom K. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46. — P. 1580—1588.
73. Yen P. M. // *Physiol. Rev.* — 2001. — Vol. 81. — P. 1097—1142.
74. Zhang J., Lazar M. A. // *Ann. Rev. Physiol.* — 2000. — Vol. 62. — P. 439—466.

Поступила 23.05.05

◆ ЮБИЛЕЙ

УДК 616.4:92 Исламбеков

РАДЖАБ КАПЛАНОВИЧ ИСЛАМБЕКОВ

(к 80-летию со дня рождения)



Исполнилось 80 лет со дня рождения известного ученого-эндокринолога, консультанта Эндокринологического научного центра РАМН, члена-корреспондента Российской АМН, лауреата Ленинской премии, заслуженного деятеля науки Республики Узбекистан, доктора медицинских наук, профессора Раджаба Каплановича Исламбекова.

Р. К. Исламбеков в 1947 г. окончил Ташкентский медицинский институт, а в 1950 г. — аспирантуру.

Р. К. Исламбеков был одним из организаторов Института краевой медицины (ныне Институт эндокринологии) в Ташкенте, в котором он проработал 18 лет — сначала руководителем лаборатории, затем заведующим отделом эндокринологии и директором института.

В 1961 г. он защитил докторскую диссертацию "Клинико-морфологическое исследование эндемического зоба".

Р. К. Исламбеков — талантливый ученый, научные интересы которого сосредоточены в области физиологии и патологии щитовидной железы, проблемы эндемического зоба. Он один из пионеров

внедрения в СССР методов диагностики и лечения болезней щитовидной железы радиоактивным йодом. Р. К. Исламбеков предложил и обосновал концепцию о роли йода и других микроэлементов в мультифакториальной этиологии эндемического зоба, на основе которой создан препарат для профилактики и лечения эндемического зоба. Раджаб Капланович Исламбеков является организатором многих экспедиций по изучению этиологии, патогенеза и распространенности эндемического зоба в Узбекистане, проведения массовой йодной профилактики, в результате чего заболеваемость эндемическим зобом в данном регионе резко снизилась.

Р. К. Исламбеков — автор более 150 научных работ по различным проблемам эндокринологии, в том числе 7 монографий. Он внес большой вклад в подготовку высококвалифицированных кадров эндокринологов. Под его руководством подготовлены 20 докторских и кандидатских диссертаций.

Раджаб Капланович пользуется заслуженным авторитетом среди специалистов в нашей стране и за рубежом. В 1994 г. он избран академиком Международной академии информатизации.

Трудовая деятельность Р. К. Исламбекова получила высокую правительственную оценку. Он награжден орденом Трудового Красного Знамени, многими медалями.

Р. К. Исламбеков является членом Международного сообщества писательских союзов и активно сотрудничает с писателями СНГ.

В его романе "Тревожные времена" целый раздел посвящен актуальной проблеме эндокринологии — йоддефицитным заболеваниям.

В 2004 г. Р. К. Исламбеков удостоен Международной общественной награды "Профессия — жизнь" с вручением ему Большой золотой статуэтки и ордена "За честь, доблесть, созидание, милосердие".

Поздравляя Р. К. Исламбекова с юбилеем, коллектив Эндокринологического научного центра РАМН желает ему доброго здоровья, многих лет плодотворной деятельности, большого личного счастья.