

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

3.2008

Том 54

Министерство здравоохранения  
и социального развития  
Российской Федерации  
ФГУ Эндокринологический  
научный центр Росмедтехнологий

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

119435 Москва, Б. Пироговская ул., 2,  
строение 5

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

Тел. (495) 248-72-46  
факс 248-70-86

E-mail: [meditsina@mtu-net.ru](mailto:meditsina@mtu-net.ru)  
WWW страница: [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru)

Зав. редакцией *Т. Н. Маркова*  
Научные редакторы *Г. Р. Галстян,*  
*Н. В. Мазурина, В. В. Фадеев*

#### ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. 8-499-766-05-60

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

Редактор *О. Н. Красникова*  
Переводчик *Т. А. Четкина*  
Художественный редактор *М. Б. Белякова*  
Корректор *Т. И. Луковская*

Сдано в набор 14.02.2008.  
Подписано в печать 10.04.2008.  
Формат 60 × 88<sup>1</sup>/<sub>4</sub>  
Печать офсетная  
Печ. л. 7,00 + 1,00 цв. вкл.  
Усл. печ. л. 7,84,  
Усл. кр.-отг. 12,74.  
Уч.-изд. л. 8,86.  
Заказ 437.

Отпечатано в ООО "Подольская  
Периодика", 142110, г. Подольск,  
ул. Кирова, 15

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. 2008 Т. 54. № 3 1—56

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 54

май—июнь

3 • 2008

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)  
АКМАЕВ И. Г.  
АНЦИФЕРОВ М. Б.  
БАБИЧЕВ В. Н.  
БОНДАРЬ И. А.  
ВЕРБОВАЯ Н. И.  
ВЕТШЕВ П. С.  
ГЕРАСИМОВ Г. А.  
ГРИНЕВА Е. Н.  
ДЕДОВ И. И.  
ДОГАДИН С. А.  
ДРЕВАЛЬ А. В.  
КАНДРОР В. И. (ответственный секретарь)  
КАСАТКИНА Э. П.  
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.  
МКРТУМЯН А. М.  
ПАНКОВ Ю. А.  
ПЕТЕРКОВА В. А. (зам. главного редактора)  
ПЕТУНИНА Н. А.  
ПОТЕМКИН В. В.  
РЕБРОВА О. Ю.  
СУПЛОТОВА Л. А.  
ТРОШИНА Е. А.  
ФАДЕЕВ В. В.  
ШЕСТАКОВА М. В.

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)  
ВАНУШКО В. Э. (Москва)  
ВОРОХОБИНА Н. В. (Санкт-Петербург)  
ГАЛСТЯН Г. Р. (Москва)  
ДУБИНИНА И. И. (Рязань)  
КАЛИНИН А. П. (Москва)  
КРАВЕЦ Е. Б. (Томск)  
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)  
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)  
СТРОНГИН Л. Г. (Нижний Новгород)  
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)  
ТРУСОВ В. В. (Ижевск)  
УГРЮМОВ М. В. (Москва)  
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)

Издательство "МЕДИЦИНА"

ФГУ ЭНЦ  
РОСМЕДТЕХНОЛОГИИ  
НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА  
г. Москва, 117036,  
ул. П. М. Ульянова, д. 11

## СОДЕРЖАНИЕ

### Клиническая эндокринология

- Шшишкова В. Н.* Диабетон МВ в лечении сахарного диабета 2-го типа . . . . . 3
- Ушكالова Е. А.* Комментарии к результатам исследования ADOPT . . . . . 7
- Измозжерова Н. В., Попов А. А., Тагильцева Н. В., Козулина Е. В., Гаврилова Е. И., Фоминых М. И., Санникова О. Ю.* Сравнительная оценка критериев метаболического синдрома у женщин в климактерическом периоде . . . . . 11
- Суплотова Л. А., Туровина Е. Ф., Шарухо Г. В., Кретинина Л. Н., Сметанина С. А., Михальчук В. В.* Система мониторинга йоддефицитных состояний в Западно-Сибирском регионе . . . . . 14
- Гринева Е. Н., Дора С. В., Малахова Т. В., Малахова З. Л.* Влияние амиодарона на структуру и функцию щитовидной железы . . . . . 17
- Марова Е. И., Манченко О. В., Воронцов А. В., Гончаров Н. П., Колесникова Г. С.* Опыт радиохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко—Кушинга без выявленной аденомы гипофиза . . . . . 21
- Гончаров Н. П., Кация Г. В., Марова Е. И., Колесникова Г. С., Арапова С. Д., Рожинская Л. Я.* Использование ультрачувствительного метода определения биологически активного свободного кортизола в слюне для оценки глюкокортикоидной функции коры надпочечников . . . . . 27

### В помощь практическому врачу

- Петунина Н. А.* Особенности диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы у пожилых пациентов . . . . . 36

### Заметки из практики

- Древал А. В., Старостина Е. Г., Камынина Т. С., Ковалева Ю. А.* Психоэндокринные аспекты диуретик-индуцированных отеков . . . . . 42
- Бухман А. И., Арапова С. Д., Агламазян Н. Л.* Лечение трофических изменений кожи при синдроме эндогенного гиперкортицизма с помощью рентгенотерапии . . . . . 44
- Абросимов А. Ю., Ильин А. А.* Папиллярный рак щитовидной железы у пациента с дисгормональным зобом . . . . . 46

### Экспериментальная эндокринология

- Попов С. С., Пашков А. Н., Попова Т. Н., Золоедов В. И., Рахманова Т. И., Семенikhина А. В.* Активность глутатионовой антиоксидантной системы при гипертиреозе и при действии мелатонина . . . . . 47

### Обзор

- Мкртумян А. М., Бирюкова Е. В.* Бифосфонаты в терапии остеопороза . . . . . 51

## CONTENTS

### Clinical Endocrinology

- Shishkova V. N.* Diabeton MR in the treatment of type 2 diabetes . . . . . 3
- Ushkalova Ye. A.* Comments on the results of the ADOPT study . . . . . 7
- Izmozherova N. V., Popov A. A., Tagiltseva N. V., Kozulina Ye. V., Gavrilova Ye. I., Fominykh M. I., Sannikova O. Yu.* Comparative assessment of criteria for metabolic syndrome in menopausal women . . . . . 11
- Suplotova L. A., Turovinina Ye. F., Sharukho G. V., Kretinina L. N., Smetanina S. A., Mikhailchuk V. V.* The iodine-deficiency monitoring system in the Western Siberian Region . . . . . 14
- Grineva Ye. N., Dora S. V., Malakhova T. V., Malakhova Z. L.* Effect of amiodarone on thyroid structure and function . . . . . 17
- Marova Ye. I., Manchenko O. V., Vorontsov A. V., Goncharov N. P., Kolesnikova G. S.* Experience with radiosurgery used in patients with Cushing's syndrome without detected pituitary adenoma . . . . . 21
- Goncharov N. P., Katsia G. V., Marova Ye. I., Kolesnikova G. S., Arapova S. D., Rozhinskaya L. Ya.* Use of the ultrasensitive technique to determine biologically active salivary free cortisol for evaluating the glucocorticoid function of the adrenal cortex . . . . . 27

### Guidelines for the Practitioner

- Petunina N. A.* The diagnosis and treatment of thyroid diseases in the elderly . . . . . 36

### Clinical Notes

- Dreval A. V., Starostina Ye. G., Kamynina T. S., Kovaleva Yu. A.* Diuretic-induced edemas: Psychoendocrine aspects . . . . . 42
- Bukhman A. I., Arapova S. D., Aglamazyan N. L.* X-ray therapy for trophic skin changes in endogenous hypercorticism . . . . . 44
- Abrosimov A. Yu., Ilyin A. A.* Thyroid papillary carcinoma in a patient with dys hormonal goiter . . . . . 46

### Experimental Endocrinology

- Popov S. S., Pashkov A. N., Popova T. N., Zoloyedov V. I., Rakhmanova T. I., Semenikhina A. V.* Activity of the glutathione antioxidative system in hyperthyroidism and under the action of melatonin . . . . . 47

### Review

- Mkrtyunyan A. M., Biryukova Ye. V.* Biophosphonates in therapy for osteoporosis . . . . . 51

## ◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© В. Н. ШИШКОВА, 2008

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64].036.8

В. Н. Шишкова

**ДИАБЕТОН МВ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА**

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) признан неинфекционной эпидемией современности. По данным ВОЗ, в 2007 г. в мире насчитывалось около 246 млн больных СД, эксперты прогнозируют, что к 2025 г. их будет около 380 млн, из которых более 90% составят больные СД2 [23]. Возраст больных на момент дебюта СД2 постепенно уменьшается, отмечается тревожное повышение риска развития этого заболевания у молодых людей, подростков и детей [1]. Изучение патофизиологических основ развития СД2 дало возможность представления будущих масштабов его распространенности и их причин.

В 90-х годах прошлого столетия эксперты ВОЗ предложили использовать новый термин — "предиабет", который объединяет 2 вида нарушений: нарушенную гликемию натощак (НГН) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). В целом НТГ встречается в 2 раза чаще, чем НГН. По данным австралийского ученого Р. Zimmet, распространенность НТГ в популяции взрослого населения западных стран составляет от 10 до 25%. Отмечается интересная закономерность: частота НТГ, как среди мужчин, так и среди женщин, прогрессирующе увеличивается с возрастом, но в целом выше среди женщин старшей возрастной группы. НГН чаще встречается у мужчин среднего возраста. Согласно данным Международной федерации диабета, во всем мире 314 млн человек имеют "предиабет", и, по прогнозам, через 15 лет их число увеличится в 1,5 раза и составит около 500 млн [2].

Установлено, что частота развития СД у пациентов с НТГ и НГН примерно одинаковая. Поскольку НТГ более распространено в популяциях, чем НГН, то именно с этим состоянием связано большее число новых случаев СД. По данным эпидемиологических исследований, в группе пациентов с НТГ развитие СД2 зависит от возраста, расовой принадлежности, степени ожирения и в среднем составляет 5% в год (от 3,6 до 8,7%). При 5-летнем наблюдении эта цифра увеличивается до 35—40%, а при сочетании НТГ и НГН — до 65% [3]. Как показали эпидемиологические исследования, НТГ является независимым фактором риска преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Частота развития ишемической болезни сердца у пациентов с НТГ в 2 раза выше, а смертность от ССЗ в 1,5 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [9, 10, 20]. Таким образом, именно за счет увеличения прогрессии предиабета в СД2 будет возрастать количество пациентов как с СД2, так и с ССЗ.

Частота развития сердечно-сосудистой патологии у лиц с СД2 в 4 раза выше по сравнению с лицами без СД. Основной причиной инвалидизации и смертности больных СД2 являются макрососудистые осложнения (инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность) [4]. Эпидемиологические исследования показали, что в дебюте СД2 около 50% больных уже имеют макро- и микрососудистые осложнения. Возможно, это результат того, что метаболические нарушения возникают гораздо раньше первых клинических проявлений СД и к моменту постановки диагноза приводят к необратимым сосудистым изменениям. Проспективное исследование UKPDS [27] показало, что к моменту клинической манифестации СД всего 50—60% от всего количества  $\beta$ -клеток поджелудочной железы продолжают нормально вырабатывать инсулин. Дальнейшее наблюдение за пациентами, включенными в UKPDS, подтвердило, что, несмотря на применение сахароснижающей терапии, заболевание прогрессирует. При этом за 5—7 лет до его клинического проявления активно функционируют до 75%  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Именно этот период представляется наиболее значимым для предотвращения дальнейшей потери инсулинсекреторной способности  $\beta$ -клеток. Ведущим моментом патогенеза диабетических сосудистых осложнений и прогрессирующего снижения функции  $\beta$ -клеток является развитие окислительного стресса. Повышение продукции свободных радикалов и ослабление антиоксидантной защиты стимулируют окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов с СД2, запуская процесс атеросклероза. Кроме этого, окислительный стресс и повышенное накопление продуктов гликирования приводят к развитию дисфункции эндотелия, тем самым быстро приводя к микроциркуляторным повреждениям. Очевидно, нарушения в метаболических процессах, ведущие к развитию СД и ССЗ, возникают за 10—12 лет до манифестации самого диабета [26].

Введение понятия "метаболический синдром" является одним из важных факторов, определяющих перспективу профилактических действий в отношении пациентов с высоким риском СД2 и ССЗ. Согласно современным взглядам, метаболический синдром представляет собой сочетание абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии (гипертриглицеридемия, увеличение атерогенных ЛПНП и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности), инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушений



Рис. 1. Окислительный стресс и сосудистые осложнения.

системы гемостаза и углеводного обмена (предиабет или СД). Клиническая значимость этих нарушений заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие СД2 и атеросклеротических сосудистых заболеваний. Так, по современным данным, риск развития СД2 у пациентов с метаболическим синдромом в 5–9 раз выше, риск инсульта и коронарной болезни сердца в 3 раза выше, чем при его отсутствии [11]. Таким образом, помимо гипергликемии, артериальной гипертензии и ассоциированных классических сосудистых факторов риска, гиперкоагуляция, окислительный стресс и нарушение функции эндотелия являются ведущими причинами развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД (рис. 1).

Поэтому, учитывая темпы роста скрытых нарушений углеводного обмена — НТГ и НГН с ускоренной конверсией в СД2, сочетающегося с ожирением, прогрессирующим атеросклерозом и артериальной гипертензией, вопрос о своевременной диагностике и терапии этих состояний становится весьма актуальным. Необходимо помнить, что начинать лечение СД2 следует на возможно более ранних стадиях, чтобы предотвратить дальнейшее снижение инсулинсекреторной способности  $\beta$ -клеток и развитие тяжелых ССЗ [28].

Производные сульфонилмочевины используются для лечения СД2 уже более 50 лет. В последние годы созданы новые высокоэффективные препараты, обладающие уникальными свойствами. Одним из них является диабетон МВ, производимый фармацевтической группой "Servier". Этот препарат имеет в качестве действующего начала гликлазид. Уникальная фармакологическая форма диабетона МВ обеспечивает постепенное высвобождение лекарственной субстанции в течение суток при однократном приеме перед завтраком.

Инновационная форма диабетона МВ была создана, чтобы обеспечить высвобождение активного действующего вещества в соответствии с колебаниями уровня гликемии у больных СД2 в течение суток. Активное вещество диабетона МВ — глик-

лазид — помещено в гидрофильный матрикс, состоящий из волокон гипромелозы. При взаимодействии с желудочно-кишечным соком гидрофильный матрикс образует гель, что приводит к постепенному высвобождению препарата. Для диабетона МВ характерна уравновешенная фармакокинетика. Максимальная концентрация отмечается в дневное время с постепенным снижением ночью. Биодоступность препарата составляет 96,7%. Период полувыведения 17 ч. Диабетон МВ метаболизируется в печени путем гидроксирования с образованием 7 неактивных метаболитов. Выводится через почки и желудочно-кишечный тракт.

При оценке препаратов — производных сульфонилмочевины побочными явлениями считаются гипогликемия и прибавка массы тела. Риск гипогликемии при лечении диабетом МВ минимален и составляет менее 5%. В многочисленных клинических исследованиях эти состояния были расценены как гипогликемии по симптомам. Истинные гипогликемии, подтвержденные лабораторно, встречались еще реже. Дополнительное, но весьма важное преимущество диабетона МВ, — его нейтральность в отношении массы тела пациентов. При 2-летней терапии диабетом МВ не отмечено значимого увеличения массы тела у больных как с ожирением, так и с нормальной исходной массой тела [11, 30, 24].

Однократный прием всей дозы диабетона МВ утром обеспечивает устойчивый сахароснижающий эффект в течение суток. Одним из уникальных свойств препарата является его доказанная способность восстанавливать ранний пик секреции инсулина у больных с впервые выявленным СД2. В отличие от глибенкламида при введении диабетона МВ фиксируется восстановление этого пика на 10-й минуте. Наблюдаемый эффект зависит от уровня глюкозы в крови, т. е. уровень секреции инсулина, обусловленный приемом препарата, регулируется гликемией [16].

В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что диабетон МВ не только восстанавливает первую фазу секреции инсулина, но и улучшает прандиальный контроль гликемии и уменьшает постпрандиальное повышение уровня инсулина. Причем высвобождение препарата происходит не в связи с приемом пищи, а в соответствии с уровнем гликемии, чем обеспечивается более физиологичная секреция инсулина в дневное время [8, 13].

Установлено, что производные сульфонилмочевины по-разному связываются с рецепторами АТФ-зависимых калиевых каналов в зависимости от наличия или отсутствия в их химической структуре сульфамидных и бензамидных групп. По этой причине глибенкламид и меглитинид связываются с калиевыми каналами как  $\beta$ -клетки, так и кардиомиоцита, а диабетон МВ селективно взаимодействует только с рецептором  $\beta$ -клетки. На основании полученных сравнительных данных был сделан важный вывод, что диабетон МВ обладает высокой

селективностью к рецепторам сульфонилмочевины  $\beta$ -клеток, что определяет его действие только на уровне АТФ-зависимых калиевых каналов поджелудочной железы [19].

Диабетон МВ, избирательно взаимодействуя с рецепторами  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, образует обратимую связь в отличие от практически необратимой связи глибенкламида и глимепирида. При низкой обратимости связи производных сульфонилмочевины с рецептором имеется пролонгированная секретогенная активность, которая может определять высокий риск развития гипогликемии, увеличение массы тела пациента, истощение и гибель  $\beta$ -клеток. Обратимость связывания диабетона МВ с рецептором, образование неактивных метаболитов препарата и быстрое их выведение определяют его оптимальную переносимость и безопасность при лечении пациентов с СД2.

Главным преимуществом диабетона МВ являются плейотропные эффекты, не зависящие от уровня гликемии. Поскольку в развитии СД2 важную роль играет не только нарушение секреции инсулина, но и развитие периферической инсулинорезистентности, т. е. сниженной чувствительности к инсулину инсулинзависимых тканей, то особое значение приобретает способность диабетона МВ обеспечивать улучшение чувствительности тканей к инсулину. Этот эффект наиболее выражен в мышечной ткани и печени — основных мишенях развивающейся инсулинорезистентности. Результаты проведенных исследований показали, что у пациентов с СД2 диабетон МВ повышает активность гликогенсинтетазы в скелетной мускулатуре и одновременно улучшает инсулинопосредованную утилизацию глюкозы [17]. Эти эффекты являются прямыми, не зависят от снижения глюкозотоксичности на фоне терапии, поскольку активность гликогенсинтетазы повышается, несмотря на неизменную киназную активность рецепторов инсулина [22]. Диабетон МВ также подавляет выработку глюкозы в печени при гипергликемии независимо от концентрации инсулина в портальной вене [7].

Помимо эффективного контроля уровня гликемии и отличной переносимости, диабетон МВ благодаря наличию дополнительных свойств препятствует ключевым этапам патогенеза сосудистых ос-

#### Доказанные эффекты диабетона МВ

Эффект	Клиническое проявление
Влияние на окислительный стресс	Повышение антиоксидантной активности Уменьшение выраженности окисления ЛПНП
	Повышение окислительного статуса плазмы крови
	Увеличение выживаемости $\beta$ -клеток поджелудочной железы
	Уменьшение проатерогенных факторов
Влияние на тромбообразование	Снижение гиперкоагуляции
	Снижение гиперактивности тромбоцитов
Влияние на дисфункцию эндотелия	Снижение адгезивных свойств моноцитов, нейтрофилов и лейкоцитов
	Сохранение функции эндотелия
Влияние на ретинопатию	Уменьшение прогрессирования ретинопатии



Рис. 2. Влияние диабетона МВ на уровень (в %) апоптоза  $\beta$ -клеток в островках поджелудочной железы человека.

ложнений (см. таблицу). В сочетании с длительным контролем уровня гликемии эти свойства дают возможность лучшей защиты сосудов и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, обеспечиваемой диабетоном МВ, по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами. Суть этих уникальных преимуществ заключается в способности диабетона МВ уменьшать выраженность окислительного стресса и тем самым сдерживать прогрессирование как СД, так и ССЗ.

Исследования влияния окислительного стресса на  $\beta$ -клетки выявили, что последние наиболее чувствительны к его вредному воздействию по сравнению с другими тканями из-за относительно низкого уровня экспрессии антиоксидантных белков  $\beta$ -клетки. Кроме того, окислительный стресс приводит к повышению уровня апоптоза  $\beta$ -клеток и, следовательно, вносит свой вклад в прогрессирующее нарушение инсулинсекреторной функции у больных СД (рис. 2) [18]. Проведенные исследования показали, что диабетон МВ оказывает значимое защитное действие на поврежденные клетки поджелудочной железы в отличие от других производных сульфонилмочевины за счет уменьшения выраженности окислительного стресса [19].

Одной из основных причин ускоренного развития атеросклероза при СД2 является перекисное окисление липидов вследствие повышенной продукции свободных радикалов и снижение антиоксидантной активности.

В отличие от других препаратов сульфонилмочевины диабетон МВ обладает способностью повышать устойчивость липидов к перекисному окислению. Результаты экспериментов, проводившихся *in vitro* под руководством проф. O'Brien, продемонстрировали уникальные антиоксидантные свойства диабетона МВ, нехарактерные для других препаратов сульфонилмочевины [21]. Сравнение активности каждого препарата проводилось путем определения устойчивости ЛПНП к окислению (рис. 3).

На приведенном графике наглядно продемонстрировано, как диабетон МВ в терапевтической концентрации значительно повышает время задержки окисления ЛПНП (время задержки между

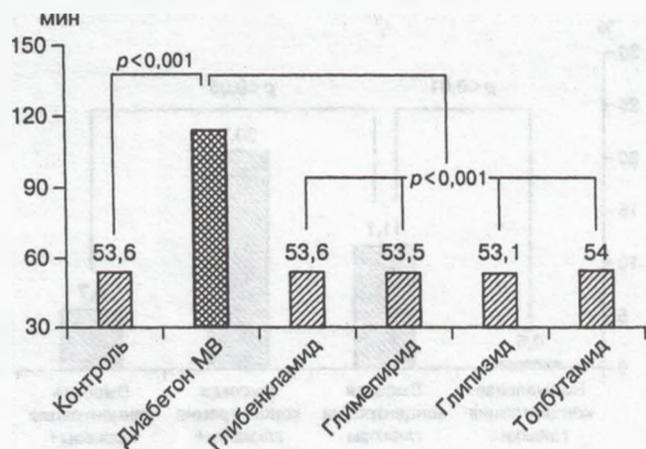


Рис. 3. Влияние препаратов сульфонилмочевины (в концентрации 1 ммоль/л) на устойчивость к окислению ЛПНП.

По оси ординат — время задержки окисления ЛПНП.

воздействием меди и началом окисления). Этот эффект не наблюдается при приеме других исследуемых препаратов сульфонилмочевины (глибенкламид, глимепирид, глипизид, толбутамид).

Повышение устойчивости к окислению ЛПНП является чрезвычайно важным свойством диабета МВ, так как окисленные ЛПНП способствуют развитию атеросклероза посредством нескольких механизмов, включающих формирование пенных клеток в результате нарушения регуляции фагоцитоза в макрофагах; повышение адгезии к эндотелию сосудов вследствие увеличения экспрессии клетками адгезивных молекул и стимуляции синтеза проатерогенных факторов, таких как факторы роста и цитокины. Клинические исследования показали, что диабет МВ дает антиатерогенный эффект за счет ингибирования двух ключевых процессов развития атеромы — перекисного окисления липидов и адгезии моноцитов к эндотелию [25].

Окислительный стресс, гипергликемия и накопление конечных продуктов метаболизма глюкозы у пациентов с СД также приводят к развитию дисфункции эндотелия и ускорению процессов атеросклероза. Клинически это проявляется в быстром развитии и прогрессировании диабетической ретинопатии, нефропатии и нейропатии. Диабет МВ благодаря своей способности уменьшать выраженность и проявления окислительного стресса оказывает защитное действие в отношении эндотелия всех сосудов, снижает выраженность микроальбуминурии, замедляет прогрессирование ретинопатии [12].

Гиперкоагуляция с одновременным повышением активации тромбоцитов и нарушением структуры и лизиса фибрина — типичные нарушения гемостаза, характерные для пациентов с СД. Повышенный уровень фибриногена, фактора VII и ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1) являются основными маркерами этого патологического процесса. Клиническая значимость развития повышенной вязкости крови и склонности к тромбообразованию у пациентов с СД проявляется в ускоренном развитии микро- и макрососудистых ос-

ложнений, а также в повышении частоты заболеваемости и смертности от ССЗ [6].

Диабет МВ обладает уникальными свойствами, препятствующими образованию тромбов у пациентов с СД2. В исследованиях было показано, что диабет МВ препятствует процессу тромбообразования у больных СД2 за счет снижения агрегации тромбоцитов, влияния на структуру фибриновой сети и повышения активности тканевого активатора плазминогена независимо от уровня контроля гликемии [14, 15].

Таким образом, диабет МВ является препаратом 1-го выбора как для лечения пациентов с впервые выявленным СД2, так и для больных с уже имеющимися сосудистыми осложнениями и пожилых пациентов с СД2, поскольку обеспечивает оптимальный метаболический контроль, восстанавливает физиологические механизмы секреции инсулина; в связи со своей высокой селективностью не оказывает отрицательного влияния на состояние миокарда, удобен в применении и безопасен в отношении риска развития гипогликемических состояний. Кроме того, диабет МВ дает уникальные плейотропные эффекты, не зависящие от уровня гликемии, такие как снижение выраженности окислительного стресса, защита  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и сосудов, эффективное антиатеросклеротическое действие. Благодаря этим эффектам препарат способен улучшать прогноз у пациентов с СД2. Именно поэтому диабет МВ был выбран для самого крупного многофакторного исследования, когда-либо проводившегося в диабетологии, — ADVANCE, окончательные результаты которого будут представлены в 2008 г. Следует особо отметить, что исследование ADVANCE было инициировано независимой международной организацией, включающей в себя экспертов как в области диабета, так и в области сосудистой патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Ремизов О. В., Петеркова В. А. // Сахарный диабет. — 2001. — № 4. — С. 26—31.
2. Дедов И. И., Чазова Т. Е., Суңцов Ю. И. Эпидемиология сахарного диабета. — М., 2003.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М., 2003.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М., 2006.
5. Мамедов М. Н. Метаболический синдром — больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения: Пособие для врачей. — М., 2006.
6. American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes // Diabetes Care. — 1989. — Vol. 12. — P. 573—579.
7. Bak J., Schmitz O., Niels S. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38 — P. 1343—1350.
8. Bruttomesso D., Pianta A., Verio A. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48. — P. 99—105.
9. Coutinho M., Gerstein H. C. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 233—240.
10. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality, comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria // Arch. Intern. Med. — 2001. — Vol. 161. — P. 397—404.
11. Droin P. and the Damicron MR Study Group // J. Diabet. Complications. — 2000. — Vol. 14. — P. 185—191.
12. Fava D., Cassone-Faldetta M., Laurenti O. et al. // Diabet. Med. — 2002. — Vol. 19. — P. 752—757.

13. Francillard M., Frey N., Paraire M. et al. // J. Nutr. Hlth Ag-ing. — 2001. — Vol. 5, spec. N. — P. 14.
14. Fu Z., Yan T., Chen Y. J. et al. // Metabolism. — 1992. — Vol. 41. — P. 33–35.
15. Gram J., Jespersen J., Kold A. // Metabolism. — 1988. — Vol. 37. — P. 937–943.
16. Gregorio F., Ambrosi F., Cristallini S. et al. // Diabet. Res. Clin. Prac. — 1992. — Vol. 18. — P. 197–206.
17. Johnson A., Argyraki M., Thow Ir. et al. // Diabet. Med. — 1991. — Vol. 8. — P. 243–253.
18. Kaneto H., Fujii J., Myint T. et al. // Biochem. J. — 1996. — Vol. 320 — P. 885–863.
19. Kimoto K., Suzuki K., Kizaki T. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2003. — Vol. 303. — P. 112–119.
20. Leschke M., Schwenk B. et al. // Clin. Res. Cardiol. — 2006. — Vol. 95, N 1. — P. 98–102.
21. O'Brien R. C., Luo M., Balaz N. et al. // J. Diabet. Complications. — 2000. — Vol. 14. — P. 201–206.
22. Riccio A., Lisato G., Vigili de Kreutzenberg S. et al. // Metabolism. — 1996. — Vol. 45. — P. 1196–1202.
23. Sarah Wild, Goika Roglic et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 1047–1053.
24. Schernthaner G., Di Vario U., Grimaldi A. // Diabetologia. — 2003. — Vol. 46. — Suppl. 2. — P. A28.
25. Serri O., Roussin A., Buithieu J. et al. Submitted to the EASD 2004.
26. Steven E., Kahn C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 9. — P. 4047–4058.
27. The UKPDS Group. UK prospective diabetes study 16: overview of six year therapy of type 2 diabetes — a progressive disease // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 1249–1258.
28. Wallace T. M., Matthews D. R. // Textbook of Diabetes / Eds J. C. Pickup, G. Williams. — 3-nd Ed. — Oxford, 2005. — P. 45–18.
29. Wascher Tc., Boes V. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45. — Suppl. 2. — P. A 275.
30. Zurro H. I., Lavielle R. // Curr. Med. Res. Opin. — 1986. — Vol. 10. — P. 351–358.

Поступила 08.11.07

© Е. А. УШКАЛОВА, 2008

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64].015.4

Е. А. Ушкалова

## КОММЕНТАРИИ К РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ ADOPT

Российский университет Дружбы народов, Москва

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) — "неинфекционная эпидемия" нашего времени — уже сейчас занимает одну из лидирующих позиций в мире по показателю тяжести заболевания (смерть + инвалидизация) [13]. Смертность больных СД2 в 2,3 раза превышает смертность среди населения в целом [10]. Ежегодно СД является причиной гибели примерно 3,8 млн человек [7].

Профилактика и адекватное лечение СД относятся к наиболее актуальным задачам современного здравоохранения. Поскольку основными причинами смерти и инвалидизации при СД2 являются сердечно-сосудистые заболевания, обуславливающие 70–75% летальных исходов [12], предотвращение кардиоваскулярных осложнений — одна из главных целей лечения СД.

В ряде исследований показано, что риск развития поздних осложнений СД снижается при длительном поддержании нормального гликемического контроля, однако, несмотря на успехи, достигнутые в разработке современных методов терапии СД2, у большинства пациентов не удается достичь нормального уровня гликемии. По мере увеличения продолжительности заболевания контролировать гликемию становится все сложнее, что, по-видимому, связано с ухудшением функции β-клеток. Данные ранее проведенных исследований позволили предположить, что тиазолидиндионы в меньшей степени угнетают функцию β-клеток, чем препараты других групп. Для проверки этого предположения было проведено исследование ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) [18].

В исследовании ADOPT длительность сохранения гликемического контроля при монотерапии росиглитазоном сравнивали с таковой при монотерапии метформином и глибенкламидом, являющимися в настоящее время препаратами выбора для начального лечения СД2 [9]. В исследовании участвовали 4360 пациентов в возрасте 30–75 лет с длительностью СД2 менее 3 лет, ранее не получавших фармакотерапию. Медиана продолжительности лечения препаратами сравнения составила 4 года. Первичный исход — потерю эффективности лечения — определяли на основании уровня глюкозы в плазме крови натощак выше 180 мг/дл (> 10,0 ммоль/л). Вторичные исходы включали уровень глюкозы в плазме крови натощак выше 140 мг/дл (> 7,8 ммоль/л), уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) ниже 7%, а также чувствительность к инсулину и функцию β-клеток.

Результаты исследования подтвердили, что функция β-клеток дольше сохраняется при применении росиглитазона, чем при приеме препаратов сравнения, что, по-видимому, явилось основной причиной более длительного сохранения эффекта монотерапии росиглитазоном [9]. Тем не менее исследователи воздержались от каких-либо однозначных заключений о месте росиглитазона в начальной терапии СД2. Это обусловлено как профилем безопасности росиглитазона, так и значительно более высокой стоимостью лечения этим препаратом по сравнению с метформином и производными сульфонилмочевины. В выводах говорится, что для определения выбора фармакотерапии необходимо взвешивать потенциальные риски и пользу, профиль побочных явлений и стоимость лечения тремя изученными препаратами. Более того, подчеркнута, что данные исследования подтверждают ценность метформина в качестве препарата начальной терапии СД2. Другие эксперты, анализируя результаты исследования ADOPT, сочли их благоприятными в отношении не только метформина, но и глибенкламида [2].



Контроль гликемии при применении глибенкламида по сравнению с метформином и росиглитазоном [9].

### Эффективность контроля гликемии

Следует сразу отметить, что в исследовании ADOPT не ставилась задача ответить на вопрос, является ли какой-либо из трех изученных препаратов в целом лучше других. Основной целью работы было изучение продолжительности контроля гликемии при монотерапии росиглитазоном, метформином и глибенкламидом. В связи с этим авторы не пытались анализировать, какое из изучаемых антидиабетических средств позволяло лучше контролировать уровень глюкозы в крови через определенные промежутки времени, например через 1, 2 и 3 года лечения. Между тем адекватный контроль гликемии в первые 2 года лечения, по данным исследований EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) [6] и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [9], по-видимому, имеет решающее значение для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных СД обоих типов. Более того, результаты вышеуказанных исследований позволяют предположить, что чем быстрее достигается адекватный контроль гликемии, тем позже развиваются осложнения СД [2].

В исследовании ADOPT глибенкламид давал эффект практически моментально и превосходил препараты сравнения. В первые 2 мес лечения уровень HbA<sub>1c</sub> при применении глибенкламида был ниже, чем при приеме росиглитазона и метформина, однако к концу 2-го месяца скорость снижения эффекта глибенкламида в 2–3 раза превышала таковую для других препаратов. Тем не менее в первые 12 мес терапии глибенкламид позволял лучше контролировать гликемию, чем метформин и росиглитазон (см. рисунок). Максимальный эффект в отношении HbA<sub>1c</sub> был достигнут через 4 мес монотерапии глибенкламидом и только через 12 мес лечения росиглитазоном и метформином. В группе метформина сравнимого с группой глибенкламида контроля гликемии удалось достичь лишь к концу 1-го года лечения, в группе росиглитазона — спустя 18 мес. В целом почти на протяжении 3 лет терапии

глибенкламид позволял осуществлять такой же, как метформин и росиглитазон, контроль гликемии и, может быть, даже имел небольшое преимущество перед ними (см. таблицу). Уровень HbA<sub>1c</sub> менее 7% сохранялся у пациентов, получавших глибенкламид, в течение 33 мес, метформин — 45 мес, росиглитазон — 57 мес. Таким образом, лечение глибенкламидом было успешным в среднем на протяжении 2,75 года — клинически значимого и важного в отношении предупреждения сердечно-сосудистых осложнений периода [2].

При этом следует отметить, что при применении всех трех изучаемых препаратов у большинства пациентов не удалось достичь уровня HbA<sub>1c</sub> < 6,5%. Если же оценивать эффективность монотерапии по критерию вторичного исхода, принятого в исследовании ADOPT (поддержание уровня глюкозы натощак < 7,8 ммоль/л — 140 мг/дл), глибенкламид был эффективен у 67% пациентов, что является клинически значимым результатом [2]. Кроме того, применение глибенкламида ассоциировалось с достоверно меньшим количеством сердечно-сосудистых осложнений, чем прием росиглитазона. Кардиоваскулярная безопасность последнего, вызывающая большую озабоченность в последнее время (см. ниже), на практике может нивелировать теоретическое предположение о том, что более длительный контроль гликемии под его влиянием будет способствовать предупреждению сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому исследователи подчеркивают, что влияние росиглитазона на прогрессирование СД2 и развитие его осложнений требует изучения в целенаправленных исследованиях [9].

### Безопасность и переносимость терапии

В исследовании ADOPT не было зарегистрировано неожиданных побочных эффектов. Применение росиглитазона ассоциировалось с более выра-

Контроль уровня глюкозы при лечении глибенкламидом по сравнению с метформином и росиглитазоном [2, 9]

Показатель	Глибенкламид	Метформин	Росиглитазон
Средний уровень HbA <sub>1c</sub> , %:			
1-й год*	6,5	6,7	6,8
2-й год	6,8	6,7	6,8
3-й год	7,0	6,9	6,8
1–3-й годы*	6,7	6,8	6,8
HbA <sub>1c</sub> < 7,0%:			
через 4 года, % пациентов	26	36	40
срок достижения уровня > 7,0%, годы	2,75	3,75	4,75
Уровень глюкозы натощак < 10,0 ммоль/л (180 мг/дл), % пациентов:			
через 3 года	84	92	93
через 4 года	78	88	90
Уровень глюкозы натощак < 7,8 ммоль/л (140 мг/дл) через 4 года, % пациентов	67	76	85

Примечание. Во всех группах исходный уровень HbA<sub>1c</sub> составлял 7,4%, уровень глюкозы в плазме крови натощак — 8,4 ммоль/л (151–152 мг/дл); \* — исключены исходные показатели и показатель контроля глюкозы в первые 2 мес, которые были значительно лучше при применении глибенкламида.

женной прибавкой массы тела, чем прием глибенкламида, — 4,8 кг против 1,6 кг. При этом максимальная прибавка (2,5 кг) в группе глибенкламида наблюдалась в 1-й год лечения на фоне снижения на 10% концентрации глюкозы в крови, уменьшения на 0,8% уровня  $HbA_{1c}$  и улучшения показателя глюкозурии. В последующем, несмотря на стимуляцию секреции эндогенного инсулина, у пациентов, получавших глибенкламид, масса тела медленно снижалась, причем эти изменения коррелировались с ухудшением контроля гликемии и общепопуляционными возрастными тенденциями. Надо отметить, что секреция инсулина почти нормализовалась после 6 мес терапии глибенкламидом, тем не менее она на протяжении всех 4 лет исследования оставалась выше исходного уровня и выше, чем при применении других препаратов. Таким образом, маловероятно, что наблюдавшиеся в этих условиях изменения массы тела могут привести к неблагоприятным метаболическим эффектам. Что касается косметических аспектов, то прибавка 2,5 кг за год не составляет большой проблемы, хотя и может иметь значение для некоторых пациентов. В то же время стабилизация массы тела после 4 лет лечения, по всей вероятности, привлекательна для большинства больных СД [2]. В группе метформина средняя масса тела пациентов снизилась на 2,9 кг.

Росиглитазон чаще глибенкламида и метформина вызывал отеки (соответственно в 14,1, 8,5 и 7,2% случаев) и в связи с этим повышал потребность в применении петлевых диуретиков. Он также чаще давал побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы — соответственно у 4,8, 2,8 и 4,0% больных. Застойная сердечная недостаточность достоверно чаще развивалась в группе росиглитазона, чем в группе глибенкламида. Поскольку применение тиазолидиндионов и в других исследованиях ассоциировалось с повышенным риском сердечной недостаточности, исследователи отдельно проанализировали эпизоды сердечной недостаточности, которые рассматривали как серьезные побочные явления. Последние также достоверно чаще встречались у пациентов, получавших росиглитазон, чем у больных, принимавших глибенкламид, — 0,8% против 0,2%. В целом серьезные кардиоваскулярные осложнения также развивались достоверно чаще в группе росиглитазона по сравнению с группой глибенкламида — соответственно у 3,4 и 1,8% пациентов.

Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности при лечении росиглитазоном был существенно выше, чем при применении обоих препаратов сравнения, что сопровождалось более высоким уровнем потребления статинов. В группе глибенкламида уровень холестерина липопротеидов низкой плотности не отличался от такового в группе метформина.

Кроме того, последующий анализ данных исследования ADOPT выявил более высокую частоту переломов конечностей у женщин, принимавших росиглитазон (9,3%), по сравнению с женщинами, получавшими метформин (5,1%) и глибенкламид (3,5%).

Глибенкламид, как и ожидалось, чаще других препаратов вызывал гипогликемию. Симптомы гипогликемии отмечены у 38,7% больных, получавших глибенкламид, в том числе у 0,6% — серьезные. Однако в исследовании ADOPT они определялись преимущественно на основании жалоб пациентов и не требовали обязательного лабораторного подтверждения. Высокая частота гипогликемии не только в группе глибенкламида, но и в группах препаратов сравнения (9,8—11,6%) позволяет предположить гипердиагностику этого побочного эффекта.

Метформин чаще препаратов сравнения вызывал побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (метформин — 38,3%; росиглитазон — 23,0%; глибенкламид — 21,9%).

При оценке безопасности изученных препаратов следует более подробно остановиться и на результатах более поздних исследований, которые до сих пор являются предметом активных дискуссий в профессиональных кругах. Во-первых, данные исследования ADOPT наряду с результатами еще 41 клинического исследования росиглитазона были включены в метаанализ, оценивавший его влияние на риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин [14]. По результатам этого метаанализа, применение росиглитазона ассоциировалось со значительно более высоким кардиоваскулярным риском, чем применение плацебо и других сахароснижающих средств (см. таблицу). Риск развития инфаркта миокарда в группе росиглитазона превышал таковой в контрольной группе на 43%, риск смерти от сердечно-сосудистых причин — на 64%. Производитель росиглитазона провел собственный метаанализ, согласно результатам которого применение росиглитазона ассоциируется с повышением риска ишемических кардиоваскулярных осложнений на 31% [4]. В независимом метаанализе Агентства по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) также выявлено повышение риска сердечно-сосудистых осложнений под влиянием росиглитазона на 40% [4]. В целом на сегодняшний день повышение кардиоваскулярного риска при применении росиглитазона продемонстрировано в 4 метаанализах. Более того, даже в предрегистрационном исследовании росиглитазона был установлен повышенный риск инфаркта миокарда и других ишемических явлений. Вопрос о кардиоваскулярной безопасности росиглитазона рассматривался Европейским агентством по оценке медицинских продуктов (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products — EMEA) и FDA, которые внесли соответствующие предостережения в инструкцию по применению препарата и предупредили медицинских работников о необходимости мониторинга его кардиоваскулярных побочных эффектов. В последующем риск повышения кардиоваскулярных осложнений под влиянием росиглитазона по сравнению с другими пероральными антидиабетическими препаратами был подтвержден и в большом ретроспективном популяционном исследовании [11].

В 2007 г. в инструкцию по применению росиглитазона и другого тиазолидиндиона — пиогли-

зона также было внесено предостережение о повышении при их длительном применении риска переломов конечностей у женщин с СД2. Позже были опубликованы результаты 14-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, продемонстрировавшего, что даже кратковременное применение росиглитазона угнетает формирование костной ткани у здоровых женщин в постменопаузе [8]. Данные ретроспективного анализа позволяют предположить, что росиглитазон дает аналогичный эффект и у мужчин [19].

Эти побочные эффекты требуют дальнейшего наблюдения и оценки с точки зрения медицинских, социальных и экономических последствий.

### Стоимость терапии

В настоящее время, когда, по мнению экспертов ВОЗ, "ни у одного государства нет достаточных средств на здравоохранение", стоимость терапии играет важную роль при любых заболеваниях. При СД, учитывая масштабы его распространенности и медико-социальные последствия, она приобретает особое значение. Например, в США экономические затраты, обусловленные СД, уже достигли 100 млрд долларов в год (13% всех расходов на здравоохранение) [3].

В исследовании ADOPT не проводилось фармакоэкономического анализа. Истинную стоимость лечения при применении в качестве средства начальной терапии росиглитазона, метформина или производного сульфонилмочевины на сегодняшний день определить невозможно, так как отсутствуют данные об их влиянии на исходы СД2. Однако, исходя из результатов исследования ADOPT, можно сделать некоторые экономические заключения. В течение почти 3 лет сахароснижающий эффект глибенкламида не отличался от такового у росиглитазона, однако при применении первого препарата стоимость достижения и поддержания аналогичного эффекта будет в несколько раз ниже, чем при применении росиглитазона. Экономическую целесообразность использования производных сульфонилмочевины подтверждают и результаты фармакоэкономического анализа других исследований [5, 16]. Более того, следует иметь в виду, что стоимость терапии препаратами сульфонилмочевины можно снизить путем применения качественных дженериков.

Сравнительный профиль побочных эффектов глибенкламида и росиглитазона не позволяет предположить, что при использовании производного сульфонилмочевины какие-либо добавочные цены могут быть выше, чем при применении тиазолидиндиона. Напротив, в исследовании ADOPT было выявлено статистически достоверное более высокое применение петлевых диуретиков, которые сами могут быть причиной повышенной заболеваемости (уменьшение объема циркулирующей плазмы, электролитные нарушения, активация нейроэндокринной системы) и смертности [15] и соответственно приводить к дополнительным затратам. Больные, получавшие росиглитазон, вследствие его неблагоприятного влияния на липидный про-

филь также были вынуждены достоверно чаще принимать дорогостоящие препараты из группы статинов.

Что касается более частой гипогликемии при применении производных сульфонилмочевины, то, как уже указывалось выше, отсутствие ее лабораторного подтверждения в исследовании ADOPT не позволяет рассчитать истинную частоту (число эпизодов в год) этого осложнения и количество лиц с рецидивами. Серьезная гипогликемия отмечена лишь у 0,6% пациентов, это дает основание считать, что проблемы гипогликемии испытывает относительно небольшое количество больных, получающих препараты сульфонилмочевины. Эти данные подтверждают и результаты исследования UKPDS, в котором частота серьезных гипогликемических эффектов составила 0,5% в год [17]. Частоту гипогликемии в рутинной медицинской практике можно снизить путем правильного подбора препарата сульфонилмочевины и самомониторинга [2]. В частности, риск гипогликемии позволяют снизить микронизированные формы глибенкламида (манинил 1,75 мг/ 3,5 мг, "Берлин-Хеми"/"Менарини") [1].

Полная биодоступность глибенкламида в микронизированной форме позволяет снизить суточную потребность в препарате на 30—40% и, таким образом, уменьшить риск развития гипогликемии. Кроме того, микронизированная форма обеспечивает плавное нарастание концентраций действующего вещества, достигающих максимума на пике постприандиальной гипергликемии — через 1,7 ч при приеме таблеток по 1,75 мг и через 2,5 ч — таблеток по 3,5 мг. Это позволяет предотвратить развитие гипогликемических состояний между приемами пищи. Быстрое всасывание препарата (манинил 1,75 мг/ 3,5 мг, "Берлин-Хеми"/"Менарини") способствует и налаживанию более четкого режима питания, и еще большему снижению относительного риска гипогликемических состояний [19].

Таким образом, в исследовании ADOPT на примере глибенкламида еще раз продемонстрирована высокая эффективность производных сульфонилмочевины на начальном этапе лечения СД2, сопоставимая с таковой препаратов сравнения примерно в течение 3 лет. Также подтверждена достаточно высокая безопасность препаратов этой группы. Оба этих параметра в сочетании с относительно невысокой стоимостью производных сульфонилмочевины обуславливают и их затратную эффективность при применении в качестве средств начальной терапии СД2.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов О. И. // Рус. мед. журн. — 2006. — № 26. — С. 3—6.
2. Al-Ozairi E., Sibai L., Home P. // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30. — P. 1677—1680.
3. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the US in 1997 // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21. — P. 296—309.
4. Bloomgarden Z. T. // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30. — P. 2401—2408.
5. The CDC Diabetes Cost-Effectiveness Group: Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol reduction for type 2 diabetes // J. A. M. A. — 2002. — Vol. 287. — P. 2542—2551.

6. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 2643–2653.
7. Global Prevalence of Diabetes Set to Top 380 Million by 2025 News, Reuters Health Information, December 2006.
8. Grey A., Bolland M. Gamble G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, N 4. — P. 1305–1310.
9. Kahn S. E., Haffner S. M., Heise M. A. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 2427–2443.
10. Kannel W. B., McGee D. L. // *Circulation.* — 1979. — Vol. 59. — P. 8–13.
11. Lipscombe L. L., Gomes T., Levesque L. E. et al. // *J. A. M. A.* — 2007. — Vol. 298. — P. 2634–2643.
12. Muhammad S. // *Compend. Contin. Educ. Dent.* — 2004. — Vol. 25, N 3. — P. 195–198; 200; 202.
13. Murray C. J., Lopez A. D. *The Global Burden of Disease.* — Geneva, 1996.
14. Nissen S. E., Wolski K. // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356, N 24. — P. 2457–2471.
15. Singh A., Blackwell J., Neher J. // *J. Fam. Pract.* — 2005. — Vol. 54, N 4. — P. 370–372.
16. UKPDS Group: Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomized controlled trial (UKPDS 41): United Kingdom Prospective Diabetes Study Group // *Br. Med. J.* — 2000. — Vol. 320. — P. 1373–1378.
17. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 837–853.
18. Viberti G., Kahn S. E., Greene D. A. et al. // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 1737–1743.
19. Yaturu S., Bryant B., Jain S. K. // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 1574–1576.

Поступила 15.01.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 618.173-06:616-008.9]-07

*Н. В. Изможерова, А. А. Попов, Н. В. Тагильцева, Е. В. Козулина, Е. И. Гаврилова, М. И. Фоминых, О. Ю. Санникова<sup>1</sup>*

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ КРИТЕРИЕВ

Кафедра внутренних болезней № 2 Уральской государственной медицинской академии, <sup>1</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург

*Цель работы — сравнительная оценка частоты метаболического синдрома (МС), диагностированного по критериям NCEP ATP III (2002) и IDF (2005) у женщин в климактерическом периоде.*

*В исследование случай—контроль включены 849 женщин с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением. Оценены антропометрические параметры, уровни глюкозы, показатели липидного обмена.*

*В группе женщин с избыточной массой тела МС значимо чаще диагностировался по критериям IDF, чем по критериям NCEP ATP III ( $\chi^2 = 9,283$ ;  $p = 0,002$ ). По частоте сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений различий не выявлено.*

*Заключение: у женщин с избыточной массой тела критерии IDF позволяют выявить большее число лиц с повышенным кардиоваскулярным риском, чем критерии NCEP ATP III.*

*Ключевые слова: исследование случай—контроль, избыточная масса тела, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, климактерий.*

*The purpose of study was to comparatively assess the incidence of metabolic syndrome (MS) diagnosed by the NCEP ATP III (2002) and IDF (2005) criteria in menopausal women. The case-control study included 849 normal-weight, overweight, and obese females. Their anthropometric characteristics, glucose levels, and lipid metabolic parameters were estimated.*

*In the overweight women, MS was significantly more frequently diagnosed by the IDF criteria than by the NCEP ATP III ones ( $\chi^2 = 9.283$ ;  $p = 0.002$ ). No differences were found in the incidence of cardiovascular diseases. It has been concluded that in overweight women the IDF criteria allows a larger number of individuals at increased cardiovascular risk to be identified than the NCEP ATP III criteria.*

*Key words: case-control study, overweight, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, menopause.*

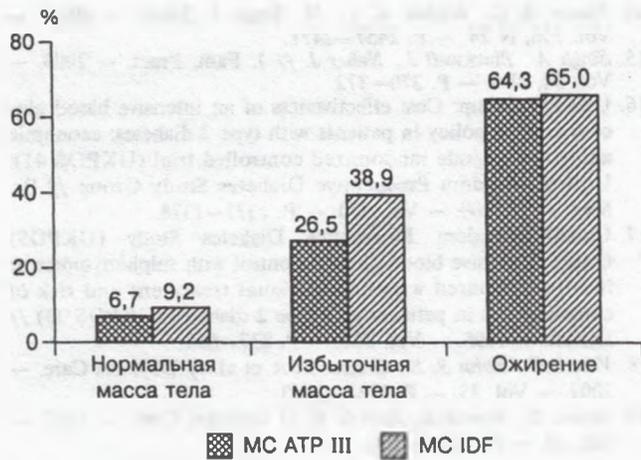
Наличие метаболического синдрома (МС) увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений в 3 раза [10]. В период менопаузы происходит накопление абдоминальной жировой ткани [2, 11], и, следовательно, возрастает актуальность первичной профилактики ССЗ в группах повышенного риска. Однако критерии МС существенно различаются [9, 16].

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка частоты МС, диагностированного по критериям NCEP ATP III (2002) (the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III — национальная образовательная программа по

лечению атеросклероза у взрослых, 3-й пересмотр) и по критериям IDF (2005) (the International Diabetes Federation — Международная федерация диабета), у женщин в климактерическом периоде (КП).

### Материалы и методы

В исследование случай—контроль на условиях добровольного информированного согласия включены 849 жительниц Екатеринбурга, пришедших на терапевтический прием в период менопаузы, медиана возраста 52 года (48; 55). Медиана длительности менопаузы составила 2 года (0; 7). В 1-ю



Частота постановки диагноза МС по критериям NCEP ATP III и IDF в зависимости от массы тела.  $\chi^2 = 4,498$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,106$ .

группу вошли 283 женщины с нормальной массой тела (индекс массы тела — ИМТ  $\leq 24,9$  кг/м<sup>2</sup>), во 2-ю группу — 283 пациентки с избыточной массой тела (ИМТ  $> 25 \leq 29,9$  кг/м<sup>2</sup>), в 3-ю — 283 женщины с ожирением (ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>), подобранные по возрасту, времени наступления менопаузы, продолжительности постменопаузы. Обследование включало клинический осмотр, измерение артериального давления, массы тела, роста, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) с последующим вычислением ИМТ и соотношения ОТ/ОБ. Тяжесть климактерических расстройств оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [4]. Выраженность нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных симптомов оценивали по 4-балльной системе (от 0 до 3 баллов). Сумма баллов по группам составляет значение ММИ. Значения ММИ до 10 баллов по шкале нейровегетативных симптомов расценивали как отсутствие климактерического синдрома (КС), от 11 до 20 баллов — как КС легкой степени, от 21 до 30 баллов — как КС средней степени тяжести, от 31 балла — как тяжелый КС. Диагноз МС устанавливали на основании критериев NCEP ATP III [16] и с использованием критериев IDF 2005 [9]. Диагностику артериальной гипертензии (АГ), стабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности (ХСН) проводили согласно российским рекомендациям последних пересмотров. Нарушения углеводного обмена оценивали на основании классификации ВОЗ 1999 г. Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным способом на анализаторе Cobas Integra ("Roche"). Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле:  $КА = ОХС/ЛПВП$ . Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Кровь для исследования брали натощак в 8 ч из локтевой вены после 14-часового голодания.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Statistica for Windows 5.0, ис-

пользуя критерий Манна—Уитни, данные приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Достоверность различий частот в группах оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Коэффициент согласия к (каппа-статистика) рассчитывали с помощью статистического пакета Epicalc.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом центральной городской больницы № 6 Екатеринбургa.

### Результаты и их обсуждение

Группы женщин с нормальной, избыточной массой тела и ожирением значительно не различались по возрасту, времени наступления менопаузы, длительности постменопаузы. Частота постановки диагноза МС по критериям NCEP ATP III и IDF не различалась (см. рисунок). Показатель каппа-статистики ( $\kappa$ ) составил в целом по группе  $0,706 \pm 0,026$  (95% доверительный интервал (ДИ)  $0,654 - 0,758$ ), что расценивается как хорошая степень согласия.

Внутри групп женщин с нормальной массой тела и ожирением различий в частоте МС также не выявлено ( $p = 0,351$ ;  $p = 0,930$  соответственно). В группе женщин с нормальной массой тела  $\kappa = 0,625 \pm 0,111$  (95% ДИ  $0,407 - 0,842$ ), в группе лиц с ожирением  $\kappa = 0,784 \pm 0,039$  (95% ДИ  $0,407 - 0,842$ ). При этом более половины пациенток с ожирением имели полный набор критериев МС. Но в группе женщин с избыточной массой тела МС значимо чаще диагностировался по критериям IDF, чем по критериям NCEP ATP III ( $\chi^2 = 9,283$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,002$ ), при этом  $\kappa = 0,582 \pm 0,052$  ( $0,480 - 0,683$ ), т. е. степень согласия при использовании разных диагностических критериев снижалась.

У 75 из 283 женщин с избыточной массой тела МС был диагностирован при использовании как

Таблица 1  
Антропометрические данные и показатели тяжести КС (Ме, 25-й и 75-й перцентили)

Показатель	Группа 1 (n = 75)	Группа 2 (n = 44)	$p^*$
Возраст, годы	52,0 (50,0; 57,0)	53,0 (50,0; 55,0)	0,810
Длительность постменопаузы, годы	0,0 (0,0; 0,0)**	0,0 (0,0; 1,0)**	0,675
Масса тела, кг	72,0 (68,5; 77,0)	71,0 (65,7; 74,0)	0,082
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,4 (26,9; 29,0)	26,9 (25,9; 27,9)	< 0,001
ОТ, см	91,0 (88,0; 94,0)	84,5 (81,5; 87,0)	< 0,001
ОБ, см	107,0 (103,0; 113,0)	105,0 (102,0; 109)	0,104
ОТ/ОБ	0,84 (0,81; 0,87)	0,79 (0,78; 0,82)	< 0,001
Нейровегетативные симптомы, баллы	16 (11; 19)	14 (10; 17)	0,300
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	4 (3; 7)	5 (3; 6)	0,519
Психоэмоциональные симптомы, баллы	10 (7; 13)	8 (6; 12)	0,052
ММИ, баллы	29 (22; 40)	29 (23; 31)	0,332

Примечание. \* — значимость различий по критерию Манна—Уитни; \*\* — перименопаузальный период.

Таблица 2

Показатели углеводного и липидного обмена (Ме, 25-й и 75-й процентиля)

Показатель	Группа 1 (n = 75)	Группа 2 (n = 44)	p*
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,20 (4,4; 6,0)	5,50 (4,7; 5,9)	0,567
ОХС, моль/л	5,80 (5,10; 6,80)	6,05 (4,9; 7,05)	0,710
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,10 (0,87; 1,35)	1,43 (1,09; 1,64)	< 0,001
ТГ, ммоль/л	1,95 (1,39; 2,55)	1,72 (1,24; 1,94)	0,013
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,71 (3,05; 4,82)	3,83 (3,00; 4,69)	0,960
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,89 (0,63; 1,16)	0,79 (0,56; 0,89)	0,013
КА	5,15 (4,09; 7,84)	4,15 (3,56; 5,49)	0,003

Примечание. \* — значимость различий по критерию Манна—Уитни.

критериев NCEP ATR III, так и IDF (группа 1). У 44 женщин MC выявлен только по критериям IDF (группа 2). Между группами не обнаружено различий по возрасту, длительности постменопаузы, по тяжести клинических проявлений КС, оцененного с помощью ММИ, но они значимо различались по ИМТ, ОТ и соотношению ОТ/ОБ с большими значениями в группе 1 (табл. 1).

При сравнении показателей липидного и углеводного обмена значимо более низкие значения ХС ЛПВП выявлены в 1-й группе. Уровни ТГ, ХС ЛПОНП и КА у них также были выше (табл. 2).

Группы не различались по частоте ССЗ и их осложнений (табл. 3), хотя частота АГ, ИБС и ХСН имела тенденцию к увеличению в 1-й группе женщин.

Полученные нами результаты еще раз подтверждают высокую частоту MC у женщин в КП [6]. В 2005 г. Международной федерацией диабета (IDF) были предложены новые критерии постановки диагноза MC, обязательным условием которых является абдоминальное ожирение (АО) [9], поскольку для риска развития сердечно-сосудистой патологии имеет значение не степень ожирения, а характер распределения жировой ткани [13]. АО относится к независимым факторам риска развития ССЗ [1, 3, 8]. Перераспределение жировой ткани с преимущественным отложением в абдоминальной области характерно для женщин в КП, даже без выраженной прибавки массы тела [15]. В группе пациенток с нормальной массой тела и ожирением возможно использование как критериев NCEP ATR III, так и IDF, поскольку частота постановки диагноза при этом значимо не меняется, что подтверждает каппа-статистика. Выбор критериев MC становится наиболее важным в группе женщин с избыточной массой тела, у которых мас-

Таблица 3

Частота сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений

Группа	Группа 1 (n = 75)	Группа 2 (n = 44)	$\chi^2$	p
АГ	69	35	2,856	0,091
ИБС	20	5	3,046	0,081
ХСН	33	12	2,813	0,093
Нарушения углеводного обмена	11	6	0,004	0,949
Сосудистые катастрофы	7	2	0,353	0,552

са тела является пограничной между нормой и патологией и не всегда оценивается врачами как фактор риска развития ССЗ и сахарного диабета 2-го типа. Определение АО по ОТ — простой и доступный метод, который позволяет при сочетании еще с двумя критериями определить наличие или отсутствие MC (IDF, 2005).

К настоящему времени неоднократно предпринимались попытки сравнить критерии диагностики MC NCEP ATR III и IDF [5, 7, 12, 14, 18]. Использование последних в большинстве работ показало увеличение распространенности MC, но не частоты развития сахарного диабета 2-го типа и ССЗ [5, 7, 18]. Хотя имеются данные и о том, что критерии NCEP ATR III также не обеспечивают возможности учесть всех пациентов с риском развития ССЗ [14]. Нами не получено различий по частоте ССЗ, сосудистых катастроф и нарушений углеводного обмена между пациентками с избыточной массой тела и диагнозом MC по критериям NCEP ATR III и IDF, однако известно, что большинство осложнений ССЗ у женщин развивается в более старшем возрасте [17].

Таким образом, использование критериев IDF представляется более актуальным в группе женщин с избыточной массой тела, так как позволяет включить в диспансерные группы наблюдения большее количество пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском, чем при использовании критериев NCEP ATR III.

## Выводы

1. Частота диагностирования MC у женщин с нормальной массой тела и ожирением не различается в зависимости от использования критериев NCEP ATR III и IDF.

2. При избыточной массе тела критерии IDF позволяют диагностировать MC значимо чаще, чем критерии NCEP ATR III.

3. Не получено различий по частоте ССЗ, нарушений углеводного обмена и сосудистых катастроф между группами пациенток с диагнозом MC по критериям NCEP ATR III и IDF.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорян О. Р., Чернова Т. О., Анциферов М. Б. // Пробл. репродук. — 2001. — № 4. — С. 53—61.
2. Дедов И. И., Бутрова С. А., Дзгоева Ф. Х. // Ожирение и метаболизм. — 2004. — № 2. — С. 19—24.
3. Мельниченко Г. А., Пышкина Е. А. // Тер. арх. — 2001. — № 12. — С. 5—8.
4. Сметник В. П., Ткаченко Н. М., Глезер Г. А., Москаленко Н. П. Климатический синдром. — М., 1988.
5. Athyros V. G., Ganotakis E. S., Bathianaki M. et al. // Hellenic J. Cardiol. — 2005. — Vol. 46, N 6. — P. 380—386.
6. Carr M. C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 86, N 6. — P. 2404—2411.
7. Earl Ford S. // Diabetes. Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 2745—2749.
8. Harris M. M., Stevens J., Thomas N. // Obesity. Res. — 2000. — Vol. 8, N 7. — P. 516—524.
9. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome / International Diabetes Federation. — 2005. — Available from: [www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_metasyndrome_definition.pdf). Accessed 1 July 2005.
10. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsen B. // Diabetes. Care. — 2001. — Vol. 24, N 4. — P. 683—689.

11. Kaplan N. M. // J. Clin. Hypertens. — 2004. — Vol. 6, N 12. — P. 716—719.
12. Miyaki K., Hara H., Naito M. et al. // J. Occup. Hlth. — 2006. — Vol. 48, N 2. — P. 134—140.
13. Ozbey N., Sencer E., Molvalilar S., Orhan Y. // Endocrinol. J. — 2002. — Vol. 49, N 4. — P. 503—509.
14. Saely C. H., Koch L., Schmid F. et al. // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29, N 4. — P. 901—907.
15. Spencer C. P., Godsland I. F., Stevenson J. C. // Gynecol. Endocrinol. — 1997. — Vol. 11, N 5. — P. 341—355.
16. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // Circulation. — 2002. — № 106. — P. 3143—3421.
17. Wilson P. W., D'Agostino R. B., Sullivan L. // Arch. Intern. Med. — 2002. — Vol. 162, N 16. — P. 1867—1872.
18. Zimmet P., Magliano D., Matsuzawa Y. et al. // J. Atheroscler. Thromb. — 2005. — Vol. 12, N 6. — P. 295—300.

Поступила 11.10.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616-008.921.5-008.64-084:614.2(571.1)

Л. А. Суплотова<sup>1</sup>, Е. Ф. Туровина<sup>1</sup>, Г. В. Шаруха<sup>2</sup>, Л. Н. Кретинина<sup>1</sup>,  
С. А. Сметанина<sup>1</sup>, В. В. Михальчук<sup>3</sup>

## СИСТЕМА МОНИТОРИНГА ЙОДДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ В ЗАПАДНО-СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию; <sup>2</sup>Территориальное управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Тюменской области; <sup>3</sup>ГЛПУ ТО Перинатальный центр

*Дана оценка результатов системы профилактики и мониторинга йоддефицитных состояний в Западно-Сибирском регионе. За период 1994—2006 гг. обследовано 20 327 жителей юга Тюменской области, Ханты-Мансийского и Ямало-Ненецкого автономных округов.*

*Исследованы критерии диагностики йоддефицитных состояний: медиана йодурии, частота зоба по результатам УЗИ, скрининг неонатального ТТГ, контроль качества йодированной соли. На фоне профилактических мероприятий в целом на территории Западно-Сибирского региона к 2006 г. отмечается увеличение медианы йодурии до уровней более 100 мкг/л. При этом сохраняется повышенная частота зоба у школьников и случаев гипертиреотропинемии более 5 мЕд/л у новорожденных. Эффективность йодной профилактики отражает комплексная оценка результатов социально-гигиенического и медико-биологического мониторинга йоддефицитных состояний. Полной ликвидации йоддефицитных состояний в Западно-Сибирском регионе возможно достигнуть при наличии государственной системы профилактики йодной недостаточности, включающей обязательное обогащение йодом пищевой йодированной соли.*

**Ключевые слова:** профилактика, йодный дефицит, мониторинг, зобная эндемия.

*The efficiency of the iodine deficiency prevention and monitoring system was evaluated in the Western Siberian Region. A total of 20,327 individuals living in the south of the Tyumen Region, Khanty-Mansi and Yamal-Nenets Autonomous Districts were examined. The diagnostic criteria (ioduria median, goiter frequency, as evidenced by ultrasonography, neonatal thyroid-stimulating hormone screening, iodine-containing salt quality control) for iodine deficiencies were studied. Preventive measures implemented in the Western Siberian Region caused an increase in ioduria median up to levels of more than 100 µg/l by 2006. At the same time, there was a persistently increased frequency of goiter in schoolchildren and that of hyperthyrotropinemia (more than 5 mU/l) in neonatal infants. The efficiency of iodine prophylaxis reflects the comprehensive assessment of the results of sociohygienic and biomedical monitoring of iodine deficiencies. Iodine-deficiencies can be completely eliminated in the Western Siberian Region if there is a state iodine-deficiency preventing system involving the compulsory iodine fortification of dietary salt.*

**Key words:** prevention, iodine deficiency, monitoring, goiter endemia.

Заболевания, связанные с йодной недостаточностью, продолжают оставаться одной из глобальных проблем современного здравоохранения. Вместе с тем успешная ликвидация йодного дефицита в ряде стран обусловлена наличием государственной системы поддержки профилактических программ [5]. С другой стороны, для оценки изменений обеспеченности йодом в течение времени у населения той или иной территории необходимо проведение систематического мониторинга, представляющего собой междисциплинарную систему мероприятий, направленных на контроль реализации существующих программ [4].

Эпидемиологические исследования, проведенные на территории Западно-Сибирского региона в 1994—1996 гг., показали наличие на всех обследованных территориях природнообусловленного йодного дефицита от легкой до умеренной степени [2]. На основании полученных данных с 1997 г. в Тюменской области осуществляется массовая про-

филактика йоддефицитных состояний (ЙДС), носителем йода выбрана пищевая йодированная соль. В настоящее время Западно-Сибирский регион — одна из первых территорий России, где сложилась уникальная система мониторинга ЙДС, позволяющая не только оценить результаты программы профилактики ЙДС, но и выявить факторы, влияющие на ее эффективность.

### Материалы и методы

Всего за период с 1994 по 2006 г. в рамках программы контроля и профилактики ЙДС обследовано 20 327 жителей районов Тюменской области, Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО), Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО), в том числе 17 900 детей в возрасте 8—12 лет. По программе скрининга неонатального гипотиреоза в Тюменской области за период с 1994 по 2005 г. проведено 273 803 исследования ТТГ.

Основным методом мониторинга ИДС является экспедиционный выезд в точки назначения бригады врачей. Выборку территорий для обследования в южных районах Тюменской области осуществляли кластерным методом пропорционально численности генеральной совокупности населения. На севере, учитывая значительную удаленность и труднодоступность территорий, мониторинг ИДС проводили в районах, где в первоначальных эпидемиологических исследованиях определялась более тяжелая выраженность дефицита йода в питании.

При оценке эффективности программ профилактики ИДС путем всеобщего йодирования соли использовали критерии ВОЗ, ЮНИСЕФ, МСКЙДЗ 2001 г.: пальпаторное увеличение щитовидной железы (ЩЖ) оценивали с использованием классификации ВОЗ, ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ проводили с определением ее размеров, объема и структуры с помощью портативного УЗ-сканера Pie Medical с датчиком 7,5 МГц. Объем ЩЖ оценивали в расчете на площадь поверхности тела. Для оценки динамики зобной эндемии по результатам УЗИ проводили сравнительный анализ с использованием различных нормативов объема ЩЖ. Уровень экскреции йода с мочой определяли с помощью церий-арсенитового метода в лаборатории клинической биохимии ЭНЦ РАМН Москва (зав. — доктор мед. наук А. В. Ильин). Массовую долю йода в пробах домашней соли и взятой из школьных столовых определяли титриметрическим методом, согласно МУК 4.1.1106—02 в аттестованной и аккредитованной лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии Тюменской области (главный врач — доктор мед. наук Ю. В. Устюжанин). Содержание неонатального ТТГ исследовали с помощью иммунодиагностической системы "Дельфия" ("Delfia Neonatal hTSH kit") в лаборатории ГЛПУ ТО Перинатальный центр (главный врач — доктор мед. наук Е. В. Кашуба).

Статистическую обработку результатов проводили на IBM — Pentium III с применением пакета программ Statistica 6.0, SPSS 12.0, а также программ статистического анализа Microsoft Excel 5.1. Для сравнения более двух независимых выборок использовали тест Крускала—Уоллиса (H). При сравнении более двух зависимых выборок использовали ранговый дисперсионный анализ Фридмана (критерий F,  $\chi^2$ ). Критический уровень значимости при проверке статистических данных был равен 0,05.

## Результаты и их обсуждение

### Социально-гигиенический мониторинг программы профилактики йодного дефицита в Тюменской области

В Тюменской области за годы действия программы профилактики йодного дефицита сложи-

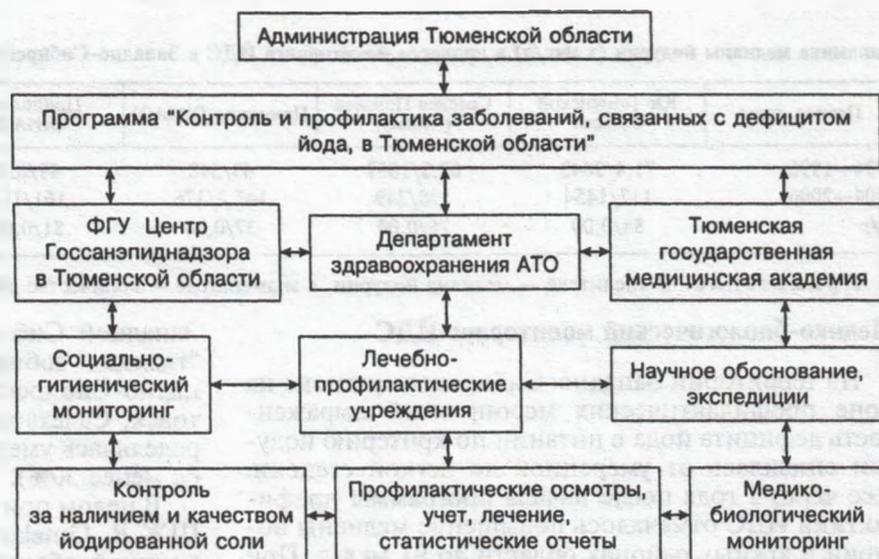


Рис. 1. Система реализации программы "Контроль и профилактика заболеваний, связанных с дефицитом йода, в Тюменской области".

лась стройная система мониторинга ИДС, основными составляющими которой являются социально-гигиенические и медико-биологические блоки. Система мониторинга ИДС имеет законодательное сопровождение в виде региональных нормативных документов: постановление главного государственного санитарного врача по Тюменской области № 17 от 15.09.97 "О профилактике йоддефицитных состояний" и распоряжение губернатора Тюменской области № 694-р от 30.10.97 "О профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом йода". Активными и полноправными участниками системы мониторинга ИДС являются Департамент здравоохранения Тюменской области, Территориальное управление по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Тюменской области, ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Росздрава и лечебно-профилактические учреждения области (рис. 1).

Важнейшими показателями эффективности массовой профилактики йодного дефицита являются результаты контроля за обеспечением жителей йодированной солью. В Тюменской области центром Госсанэпиднадзора осуществляется мониторинг качества йодированной соли, используемой на территории городов и в сельской местности. Если в марте 2002 г. йодированную соль продавали лишь в 50% магазинов, то уже к 2005 г. — в 85%. Если в 2000 г. 14,3% образцов йодированной соли, отобранных из торговой сети, не соответствовали нормативам, то к 2006 г. этот показатель снизился до 3%.

Благодаря наличию региональных законодательных документов и строгого контроля их исполнения к 2006 г. удалось достигнуть 100% использования йодированной соли в общеобразовательных и лечебно-профилактических учреждениях Тюменской области. При этом доля домашних хозяйств, использующих йодированную соль, на территории юга области составила в 2006 г. 50%, что выше среднего показателя по России (27%) [1].

Динамика медианы йодурии (в мкг/л) в процессе мониторинга ЙДС в Западно-Сибирском регионе

Период, годы	Юг Тюменской области	Среднее Приобье (ХМАО)	Приуралье (ХМАО)	Приполярье (ЯНАО)	Заполярье (ЯНАО)	Н; р
1994—1996	71,4/3043	62,8/1557	43/548	49/621	38,8/268	71; 0,000
2004—2006	117/1454	128/249	147,2/176	161/111	118/212	19,64; 0,003
$\chi^2/p$	84/0,00	76/0,00	37/0,04	81/0,00	89/0,00	—

Примечание. В числителе — медиана йодурии, в знаменателе — количество обследованных.

### Медико-биологический мониторинг ЙДС

На территории Западно-Сибирского региона на фоне профилактических мероприятий выраженность дефицита йода в питании по критерию йодурии снизилась от умеренной до легкой степени. Уже через 2 года после начала программы профилактики ЙДС отмечалось повышение медианы йодурии в южных районах области до 91 мкг/л. При этом на территории Среднего Приобья и Приуралья в 1997—1999 гг. показатели медианы йодурии у детей указывали на сохранение легкой степени йодного дефицита — 56 и 61 мкг/л соответственно. Однако уже к 2000 г. медиана йодурии в Тюменской области составила в южных районах 126 мкг/л, в Среднем Приобье — 129 мкг/л. Данные указывают на адекватный уровень потребления йода (табл. 1 и рис. 2).

В 1994—1996 гг. данные пальпации определяли Тюменскую область как регион тяжелой зобной эндемии, пальпаторная частота зоба составляла 38% у 8—10-летних школьников и 46,2% у 11—12-летних. На фоне профилактики ЙДС в 2006 г. частота зоба менее 5%, характерная для обеспеченных йодом территорий, методом пальпации выявлена в 8 из 10 обследованных районов юга Тюменской области ( $\chi^2 = 43$ ;  $p = 0,001$ ). На севере региона в 2006 г. частота зоба у школьников по данным пальпации составила в Среднем Приобье (Кондинский район) — 27,4%, в Приуралье (г. Белоярский) — 20%, в Заполярье ЯНАО (Салехард) — 10%, в Приполярье ЯНАО (Пуровский район) — 15% ( $\chi^2 = 51$ ;  $p = 0,001$ ). Характеристики метода пальпации зоба на юге области составили: чувствительность 56% и специфичность 48%. На севере региона в условиях тяжелой зобной эндемии чувствительность пальпаторного метода определения частоты зоба составила 74%, специфичность 67% ( $p = 0,001$ ). Таким образом, пальпация может быть методом выбора при проведении динамических обследований школьников, проживающих в условиях тяжелой зобной эндемии, особенно в труднодоступных районах.

В Тюменской области в 1994—1996 гг. для оценки частоты зоба по результатам УЗИ использовались нормы R. Gutekunst и соавт. [6]. При этом в районах Заполярья, Приполярья, Приуралья, Полярного Урала, в ряде сельских районов средней полосы и юга

Западной Сибири по данным УЗИ ЩЖ имела "тяжелая" зобная эндемия. В крупных городах Западно-Сибирского региона (Сургут, Нижневартовск, Салехард, Тюмень, Ялуторовск, Ишим) определялась умеренная зобная эндемия (частота зоба менее 30%).

В целом при использовании нормативов объема ЩЖ R. Gutekunst и соавт. [6] в районах юга Тюменской области отмечалось снижение выраженности зобной эндемии со средней до легкой степени. С учетом нормативов объема ЩЖ, предложенных M. Zimmermann и соавт. [5], территория Тюменской области в 2006 г. являлась регионом с зобной эндемией средней степени тяжести. При этом частота зоба в южных районах области в группах детей 11—12 лет была выше, чем у 8—10-летних школьников, что, видимо, связано с остаточным действием йодного дефицита (табл. 2).

В 1996 г. на северных территориях частота зоба у детей, оцененная по нормативам R. Gutekunst и соавт. [6], составляла от 53 до 80%, что отражало тяжелую степень зобной эндемии. При использовании этих же нормативов к 2006 г. было отмечено снижение частоты зоба у школьников до 30% в среднем Приобье (ХМАО), до 21% в Заполярье (ЯНАО) и до 22% в Приполярье (ЯНАО). В то же время в обследованных группах детей в ХМАО и

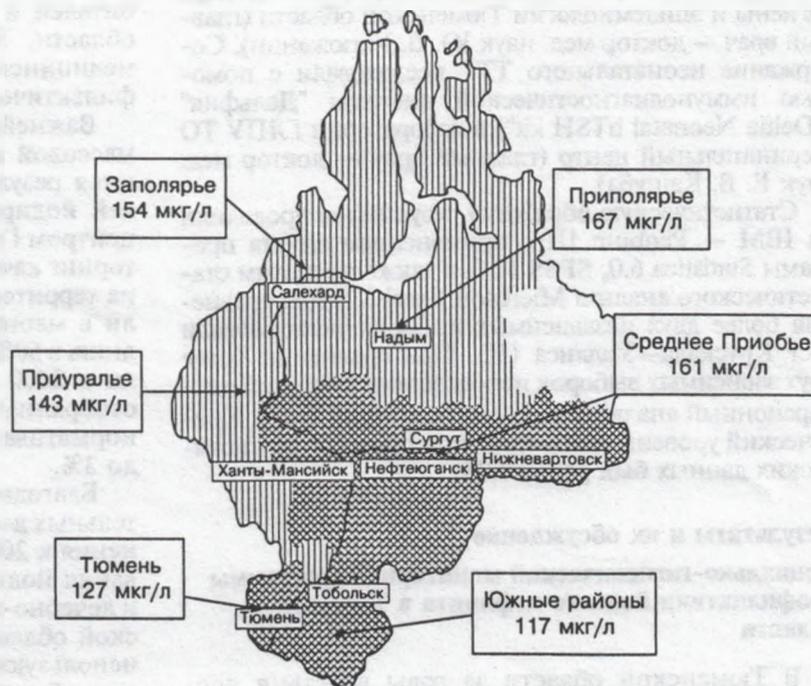


Рис. 2. Показатели медианы йодурии в Западно-Сибирском регионе, 2006 г.

Таблица 2

Динамика частоты зоба в группах детей по результатам УЗИ (Тюменская область)

Период, годы	Всего, л	Частота зоба по нормативам R. Gutekunst и соавт. [3], %		Частота зоба по нормативам M. Zimmermann и соавт. [6], %	
		8—10 лет	11—12 лет	8—10 лет	11—12 лет
1994—1996	3043	36,9	36,7	87	85
1997—1999	528	18,9	15	61	70
2000—2003	962	15	17	67	77,3
2004—2006	1454	9	12,6	24	30,6

ЯНАО в 2006 г. частота зоба с учетом нормативов M. Zimmermann и соавт. [6] составила 60—80%.

На фоне профилактических мероприятий по ликвидации йодного дефицита в южных районах Тюменской области отмечается снижение частоты случаев гипертиреотропинемии (уровень ТТГ выше 5 мЕд/л) у новорожденных с 38,1% в 1994 г. до 15,7% в 2005 г. ( $p = 0,001$ ).

Таким образом, несмотря на улучшение обеспеченности йодом за счет увеличения потребления населением йодированной соли, в Западно-Сибирском регионе сохраняется повышенная частота зоба у школьников и случаев гипертиреотропинемии (ТТГ более 5 мЕд/л) у новорожденных.

## Выводы

1. В Западно-Сибирском регионе проводится медико-биологический мониторинг ЙДС с использованием унифицированных критериев оценки, рекомендованных ВОЗ и ЮНИСЕФ.

2. За счет активного внедрения региональных нормативных актов по массовой йодной профилактике около 50% домашних хозяйств употребляют йодированную соль. В общеобразовательных и лечебных учреждениях Тюменской области показатель использования йодированной соли достиг 100%.

3. На фоне профилактических мероприятий в целом на территории Западно-Сибирского региона к 2006 г. отмечается увеличение медианы йодурии до уровня более 100 мкг/л. При этом сохраняется повышенная частота зоба у школьников и случаев гипертиреотропинемии (уровень ТТГ более 5 мЕд/л) у новорожденных.

4. Полная ликвидация йоддефицитных состояний в Западно-Сибирском регионе возможна при наличии государственной системы профилактики йодной недостаточности, включающей обязательное обогащение йодом пищевой йодированной соли.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы профилактики и лечения йоддефицитных заболеваний: Метод. пособие / Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Платонова Н. М., Абдулхабилова Ф. М. — М., 2005.
2. Суплотова Л. А., Шарафилова Н. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — № 6. — С. 13—16.
3. Gutekunst R., Teichert H. In: // Iodine Deficiency in Europe: a Containing Concern. — New York, 1992. — P. 109—118.
4. WHO: Assessing Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. A Guide for Programme Managers. — 2-nd Ed. — Geneva, 2003.
5. WHO: Iodine Status Worldwide: WHO Global Database in Iodine Deficiency. — Geneva, 2004.
6. Zimmermann M. B., Hess S. Y., Molinari L. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 79, N 2. — P. 231—237.

Поступила 18.01.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 615.224.015.4

Е. Н. Гринева, С. В. Дора, Т. В. Малахова, З. Л. Малахова

## ВЛИЯНИЕ АМИОДАРОНА НА СТРУКТУРУ И ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии (зав. — член-корр. РАМН Е. В. Шляхто)  
Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

*Амиодарон — эффективное антиаритмическое лекарственное средство с высоким содержанием йода — способно вызывать нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ), которые в свою очередь могут существенно ухудшать состояние здоровья и быть опасными для жизни больного.*

*Структурное и функциональное состояние ЩЖ оценили у 232 больных — жителей Санкт-Петербурга, длительно (0,6 года — 20 лет) получавших амиодарон. На фоне длительного приема амиодарона не было выявлено значительных изменений структуры ЩЖ, большинство (187 (80%) из 232) больных имели эутиреоз. Нарушения функции ЩЖ были обнаружены у 45 (20%) больных: амиодарон-индуцированный гипотиреоз у 20 (9%) и амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АмИТ) у 25 (11%). Наличие у пациента антител к тиреоидной пероксидазе до назначения амиодарона достоверно увеличивало риск развития АИГ (относительный риск (ОР) 10,0; 95% СІ 8,0—12,0). Наличие диффузного зоба достоверно увеличивало риск развития тиреотоксикоза (ОР 5,7; 95% СІ 4,1—5,9). В дифференциальном диагнозе АмИТ 1-го и 2-го типов использовали определение сывороточной концентрации антител к рецептору ТТГ, последнюю определили у 23 из 25 пациентов с АмИТ. В результате у 13 больных выявили АмИТ 1-го типа, у 10 — АмИТ 2-го типа. Другие дифференциально-диагностические тесты сравнили в группах больных АмИТ 1-го и 2-го типов.*

*УЗИ ЩЖ достоверно чаще выявляло зоб у больных АмИТ 1-го типа (10 (77%) из 13), чем у больных АмИТ 2-го типа (10%) из 10,  $p = 0,01$ ). Цветное доплеровское картирование показало нормальный или повышенный кровоток в ЩЖ у всех пациентов с АмИТ 1-го типа и резко сниженный кровоток у больных АмИТ 2-го типа. Средняя сывороточная концентрация св.Т<sub>4</sub>  $43,8 \pm 3,4$  (23,8—62,8) пмоль/л и соотношение св.Т<sub>4</sub>/св.Т<sub>3</sub>  $8,3 \pm 0,6$  (5,7—12,3) достоверно превышали таковые у больных АмИТ 1-го типа:  $31,3 \pm 1,3$  (25,1—40,2) пмоль/л и  $5,2 \pm 0,4$  (3,1—7,7) соответственно ( $p < 0,05$ ). Наибольшую чувствительностью и специфичностью в дифференциальной диагностике АмИТ 1-го и 2-го типов обладали: УЗИ ЩЖ (80 и 90%), цветное доплеровское картирование (99 и 99%), а также соотношение св.Т<sub>4</sub>/св.Т<sub>3</sub> (86 и 80% соответственно).*

**Ключевые слова:** амиодарон, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, амиодарон-индуцированный гипотиреоз.

*Amiodarone is an effective iodine-rich antiarrhythmic agent that is able to cause thyroid dysfunctions that may substantially worsen health and may be life-threatening.*

*The structure and function of the thyroid was evaluated in 232 patients living in Saint Petersburg who had been receiving amiodarone long (0.6-20 years). During long amiodarone therapy, there were no significant thyroid structural changes; 187 (80%) of the 232 patients had euthyroidism. Thyroid dysfunctions were detected in 45 (20%) patients; amiodarone-induced hypothyroidism (AIH) and amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) were present in 20 (9%) and 25 (11%), respectively. Before amiodarone use, the presence of thyroid peroxidase antibodies significantly increased the risk of AIH (relative risk (RR) 10.0; 95 CI, 8.0-12.0). That of diffuse goiter significantly increased the risk of thyrotoxicosis (RR 5.7; 95% CI, 4.1-5.9). The serum concentration of thyroid-stimulating hormone receptor antibodies, which had been measured in 23 of the 25 patients with AIT, was used for the differential diagnosis of types 1 and 2 AIT. As a result, 13 and 10 patients were found to have types 1 and 2 AIT, respectively. The results of other differential diagnostic tests were compared in the groups of patients with types 1 and 2 AIT.*

*Thyroid ultrasonography revealed goiter more frequently in patients with type 1 AIT (10 (77%) of the 13 patients) than in those with type 2 AIT (1 (10%) of the 10 patients;  $p = 0.01$ ). Color Doppler mapping showed normal or increased thyroid blood flow in all the patients with type 1 AIT and drastically decreased thyroid blood flow in patients with type 2 AIT. In the latter, the serum concentration of free  $T_4$  [ $43.8 \pm 3.4$  (23.8-62.8)] pmol/l and the free  $T_4$ /free  $T_3$  ratio [ $8.3 \pm 0.6$  (5.7-12.3)] pmol/l were significantly greater than those in patients with type 1 AIT [ $31.3 \pm 1.3$  (25.1-40.2) and  $5.2 \pm 0.4$  (3.1-7.7)] pmol/l, respectively ( $p < 0.05$ ). The highest sensitivity and specificity in the differential diagnosis of types 1 and 2 AIT were shown by thyroid ultrasonography (80 and 90%), color Doppler mapping (99 and 99%), as well as free  $T_4$ /free  $T_3$  ratio (86 and 80%), respectively.*

**Key words:** amiodarone, amiodarone-induced thyrotoxicosis, amiodarone-induced hypothyroidism.

Амиодарон (кордарон) — антиаритмическое лекарственное средство III класса — до настоящего времени широко используется для лечения различного рода нарушений сердечного ритма [10, 15, 17]. Вследствие высокого содержания йода амиодарон способен оказывать воздействие на щитовидную железу (ЩЖ), которое варьирует от изменения тестов, оценивающих функцию ЩЖ (эутиреоидной гипертироксинемии), до явных нарушений ее функции, развивающихся в среднем у 15% лиц, получающих амиодарон [7].

Вариант вызванного амиодароном нарушения функции ЩЖ в значительной степени зависит от йодообеспечения региона [2, 13, 16]. Так, у больных, проживающих в областях с высоким потреблением йода, чаще развивается амиодарон-индуцированный гипотиреоз (АИГ), а в регионах с низким потреблением йода — амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АМИТ).

Известно 2 типа АМИТ [5, 7, 8, 12, 13]. АМИТ 1-го типа развивается вследствие индуцированной йодом избыточной продукции тиреоидных гормонов ЩЖ у лиц, уже имеющих какое-либо ее заболевание. Так, хроническое избыточное употребление йода может привести к развитию автономного тиреотоксикоза (функциональной автономии ЩЖ) у больных с узловым зобом или проявить латентно протекавшую болезнь Грейвса. АМИТ 2-го типа (тиреотоксикоз "утечки") — результат индукции амиодароном деструктивного тиреоидита у лиц без предшествующих заболеваний ЩЖ. Дифференциальный диагноз АМИТ 1-го и 2-го типов не представляет трудностей в тех случаях, когда причиной АМИТ 1-го типа является автономный тиреотоксикоз (функциональная автономия ЩЖ) и весьма затруднен, когда в основе развития тиреотоксикоза лежит болезнь Грейвса [3, 4, 8]. В этой связи поиск адекватных методов дифференциальной диагностики АМИТ 1-го типа, связанного с болезнью Грейвса, и деструктивного тиреоидита (АМИТ 2-го типа), безусловно, актуален.

Санкт-Петербург относится к регионам с пограничным йодообеспечением. Согласно проведенному в 1999 г. исследованию, медиана йодурии составила 105 мкг/л [1]. Данных о частоте тиреоидной дисфункции у жителей Санкт-Петербурга, полу-

чающих амиодарон, мы не обнаружили; между тем последний остается одним из самых часто назначаемых антиаритмических препаратов.

Таким образом, в представленном исследовании мы попытались: 1) установить характер структурных изменений и частоту нарушений функции ЩЖ у жителей Санкт-Петербурга, получающих амиодарон, выявить возможные предикторы развития гипотиреоза и тиреотоксикоза; 2) определить наиболее точные способы дифференциальной диагностики АМИТ 1-го и 2-го типов.

## Материалы и методы

В исследование были включены 232 человека (140 мужчин и 92 женщины в возрасте от 21 года до 80 лет), которые на тот момент уже принимали амиодарон более 6 мес и проживали в Санкт-Петербурге более 15 лет. Причиной назначения амиодарона у большинства (99%) больных являлись нарушения сердечного ритма вследствие ишемической болезни сердца. Помимо перечисленных, критериями включения в эту группу служили: эутиреоидное состояние до назначения амиодарона, наличие данных УЗИ ЩЖ. Антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО) до начала исследования были определены у 214 из 232 включенных в исследование больных.

Дизайн исследования: продольное ретроспективное исследование случай—контроль.

У всех пациентов определили сывороточную концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. $T_4$ ), свободного трийодтиронина (св. $T_3$ ) и антител к ТПО; выполнили УЗИ ЩЖ. Результаты перечисленных тестов сравнили с теми, которые были получены до назначения амиодарона. В случае выявления у больных тиреотоксикоза определяли сывороточную концентрацию антител к рецептору ТТГ, которую использовали в качестве "золотого стандарта" при дифференциальной диагностике АМИТ 1-го (связанного с болезнью Грейвса) и 2-го типов. Поскольку у 2 из 10 пациентов размер обнаруженных в ЩЖ АИТ-узлов не превышал 1 см, а у больного с узлом ЩЖ 1,4 см, при скинтиграфии ЩЖ не было выявлено повышенного захвата радиофармпрепарата исследуе-

Таблица 1

Некоторые ультразвуковые показатели ЩЖ и лабораторные данные больных, длительно (0,6 года — 20 лет) получавших амиодарон

Показатель	До назначения амиодарона	На фоне приема амиодарона	p
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup> :			
у женщин	15,8 ± 2,9 (5,2—39,1)	16,8 ± 0,8 (4,1—30,2)	0,09
у мужчин	17,7 ± 1,1 (2,9—47,8)	18,1 ± 0,9 (7,3—45,2)	0,08
Количество больных, %:			
с зобом	19	19	—
с узлами в ЩЖ	10	12	—
Размер узлов ЩЖ, см	1,3 ± 0,6 (0,9—4,0)	1,5 ± 0,5 (0,6—4,4)	0,09
Уровень ТТГ, мМЕ/л	1,9 ± 0,1 (0,19—4,5)	3,1 ± 1,2 (0,01—93,9)	0,05
Больные с антителами к ТПО, %	18	26,7	—

мым узлом, автономный тиреотоксикоз был исключен.

На основании результатов оценки сывороточной концентрации антител к рецептору ТТГ больные АмИТ были разделены на 2 группы. АмИТ 1-го типа (аутоиммунный или связанный с болезнью Грейвса) диагностировали в случае, если титр антител к рецептору ТТГ был 1,5 мЕ/л или выше; АмИТ 2-го типа — в отсутствие диагностически значимого повышения антител к ТТГ. Кроме того, всем пациентам с тиреотоксикозом выполняли цветное доплеровское сканирование, радиометрию ЩЖ и оценивали соотношение св.Т<sub>4</sub>/св.Т<sub>3</sub>.

Сывороточную концентрацию ТТГ (норма 0,47—4,64 мМЕ/л), св.Т<sub>4</sub> (норма 9,14—23,8 пмоль/л), св.Т<sub>3</sub> (норма 2,23—5,35 пмоль/л), антител к ТПО определяли методом иммуноферментного анализа. Уровень ТТГ, св.Т<sub>4</sub>, св.Т<sub>3</sub> определяли в гормональной лаборатории НИИК им. В. А. Алмазова с использованием наборов фирмы "Abbot" (США). Антитела к рецептору ТТГ определяли в гормональной лаборатории ВЦЭРМ МЧС России с использованием наборов фирмы "Immune 2000" (США). УЗИ ЩЖ и цветное доплеровское картирование выполняли на аппарате SONOLINE G 60 S датчиком 7,5 мГц. Радиометрию ЩЖ осуществляли дистантным радиометрическим путем оценки процента поглощенного изотопа йода (<sup>123</sup>I) через 2—24 ч с использованием сцинтилляционного датчика ДСУ-60.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программ SPSS ver. 11 и Statistica 5.5. При обработке использовали тесты параметрической и непараметрической статистики, тесты для номинальных переменных (тест Фишера, Монте-ля—Хензеля,  $\chi^2$ ). Значимыми считали различия на уровне доверия более 95%. Чувствительность и специфичность оценивали по формулам:

$$\text{чувствительность} = \text{ИП/ИП} + \text{ЛО},$$

$$\text{специфичность} = \text{ИО/ИО} + \text{ЛП},$$

где ИП — истинно положительные результаты, ИО — истинно отрицательные результаты, ЛО — ложноотрицательные результаты.

## Результаты и их обсуждение

Результаты настоящего исследования показали, что длительное лечение (0,6 года — 20 лет) амиодароном безопасно для ЩЖ большинства больных исследуемой популяции. Амиодарон не привел к существенным структурным изменениям в ЩЖ. Объем ЩЖ обследованных, размеры и количество узлов в ней до и после лечения амиодароном достоверно не отличались (табл. 1). У большинства (187 (80%) из 232) больных сохранялся эутиреоз. Нарушения функции ЩЖ были обнаружены у 45 (20%) обследованных: АИГ — у 20 (9%) и АмИТ — у 25 (11%).

Мы сравнили клинические и биохимические параметры, данные УЗИ ЩЖ пациентов с АИГ и аналогичные показатели больных с эутиреозом. Пол, возраст, длительность приема препарата, исходный уровень ТТГ, объем ЩЖ достоверно не отличались у пациентов с АИГ от соответствующих показателей больных, имевших эутиреоз. Однако больные этих двух групп достоверно различались по исходному уровню антител к ТПО (табл. 2). Более того, наличие антител к ТПО достоверно увеличивало риск развития АИГ (относительный риск — ОР 10,0; 95% СІ 8,0—12,0).

Поскольку повышение уровня антител к ТПО является фактором риска развития хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАТ), можно с уверенностью утверждать, что больные, имеющие повышенный уровень антител к ТПО, при лечении амиодароном имеют более высокий риск развития гипотиреоза. Эти данные хорошо согласуются с имеющимися в литературе [7, 13, 16].

Больные АмИТ также не отличались по полу, возрасту, длительности приема препарата, исходному уровню ТТГ, антител к ТПО от больных пациентов в эутиреозном состоянии, но средний объем ЩЖ до лечения пациентов с АмИТ (и женщин, и мужчин) достоверно отличался от такового эутиреоидных больных (табл. 3). Причем наличие зоба

Таблица 2

Данные УЗИ ЩЖ и лабораторные показатели больных АИГ и больных в эутиреозном состоянии до лечения

Показатель	Группа больных АИГ	Группа больных в эутиреозном состоянии	p
Возраст, годы	61,2 ± 1,9 (20,0—77,0)	61,1 ± 0,6 (41,0—85,0)	0,9
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup> :			
у мужчин	14,8 ± 2,9 (9,2—19,0)	17,1 ± 0,3 (2,9—29,1)	0,1
у женщин	15,6 ± 4,1 (7,7—21,3)	15,1 ± 0,6 (5,2—34,0)	0,1
ТТГ, мМЕ/л	3,1 ± 0,8 (0,6—4,5)	1,8 ± 0,6 (0,2—4,5)	0,01
Длительность приема амиодарона, годы	2,1 ± 1,2 (0,6—20,0)	1,6 ± 0,1 (0,6—18,0)	0,05
Антитела к ТПО	82,0 ± 4,2 (0,0—260,0)	2,3 ± 0,7 (0,0—90,0)	0,01

Таблица 3

Данные УЗИ ЩЖ и лабораторные показатели больных АИТ и больных в эутиреозном состоянии до лечения

Показатель	Больные АИТ	Больные в эутиреозном состоянии	<i>p</i>
Возраст, годы	61,5 ± 1,9 (20,8–77,0)	61,1 ± 0,6 (41,0–85,0)	0,9
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup> :			
у мужчин	26,7 ± 2,9 (11,0–48,0)	17,1 ± 0,3 (2,9–29,1)	0,04
у женщин	21,5 ± 3,1 (9,0–39,0)	15,1 ± 0,6 (5,2–34,0)	0,04
ТТГ, мМЕ/л	1,6 ± 0,1 (0,2–4,1)	1,8 ± 0,6 (0,2–4,5)	0,2
Длительность приема амиодарона, годы	2,0 ± 0,3 (0,6–7,0)	1,6 ± 0,1 (0,6–18,0)	0,08
Антитела к ТПО	4,0 ± 1,6 (0,0–30,0)	2,3 ± 0,7 (0,0–90,0)	0,08

достоверно увеличивало риск развития тиреотоксикоза (ОР 5,7; 95% СІ 4,1–7,3).

Анализируя группу больных АмИТ, мы предположили, что большинство из них имели либо латентно протекающую болезнь Грейвса, либо деструктивный тиреоидит. Предположение о наличии у какого-либо из больных автономного тиреотоксикоза (функциональной автономии ЩЖ) было отвергнуто нами на основании того, что размер обнаруженных при УЗИ ЩЖ (2 из 10 больных) узлов не превышал 1 см [11] и не было зарегистрировано повышенного накопления радиофармпрепарата при скинтиграфии ЩЖ пациента с узлом 1,4 см.

На сегодняшний день описано несколько тестов, предназначенных для дифференциальной диагностики АмИТ 1-го и 2-го типов. Их диагностическая ценность, по данным разных авторов [4, 8], различна.

В настоящем исследовании в качестве основного теста при дифференциальной диагностике АмИТ 1-го (аутоиммунного или связанного с болезнью Грейвса) и 2-го типов мы использовали сывороточную концентрацию антител к рецептору ТТГ. Несмотря на то что наличие или отсутствие антител к рецептору ТТГ не обладает 100% чувствительностью и специфичностью, мы сочли возможным применить этот тест в качестве "золотого стандарта".

Сывороточную концентрацию антител к рецептору ТТГ определили у 23 и 25 больных АмИТ. В результате она оказалась  $\geq 1,5$  мЕ/л у 13 человек (АмИТ 1-го типа),  $< 1,5$  мЕ/л — у 10 (АмИТ 2-го типа). Другие дифференциально-диагностические тесты сравнили в группах больных АмИТ 1-го и 2-го типов.

Радиометрия ЩЖ, согласно некоторым европейским исследованиям, может быть использована для дифференциальной диагностики АИТ, так как при АмИТ 2-го типа 24-часовой захват йода всегда очень низкий, в то время как при АмИТ 1-го типа он может быть низким, нормальным или высоким [5]. Мы получили одинаково низкий захват <sup>123</sup>I ЩЖ как у больных АмИТ 2-го типа (1–2%), так и у больных АмИТ 1-го типа (2–1%). Таким обра-

зом, этот тест оказался малоинформативным в обследованной нами популяции.

Данные многочисленных исследований показали, что УЗИ ЩЖ и, особенно, цветное доплеровское картирование могут быть использованы для дифференциальной диагностики АмИТ 1-го и 2-го типов [5, 9]. Результаты, полученные в настоящем исследовании, подтверждают опубликованные в литературе. По нашим данным, УЗИ ЩЖ достоверно чаще выявляло зоб у больных АмИТ 1-го типа (10 (77%) из 13), чем у пациентов с АмИТ 2-го типа (1 (10%) из 10) ( $p = 0,01$ ). Цветное доплеровское картирование показало нормальный или повышенный кровоток в ЩЖ у всех больных АмИТ 1-го типа и резко сниженный у пациентов с АмИТ 2-го типа.

В литературе имеются сообщения об успешном использовании соотношения  $T_3/T_4$  в дифференциальной диагностике различных типов тиреотоксикоза. Так, известно, что болезнь Грейвса характеризуется преимущественной продукцией  $T_3$ , в то время как подострый тиреоидит является типичным примером деструктивного тиреоидита с преимущественной продукцией  $T_4$ . Т. Yanagisawa и соавт. [18] показали, что 75,5% пациентов с болезнью Грейвса имели соотношение  $T_3/T_4 > 20$ , в то время как у большинства (66,7%) больных подострым тиреоидитом это соотношение не превышало 20 [18]. Уровень общего  $T_3$  также достоверно отличался ( $p < 0,05$ ) у пациентов с болезнью Грейвса ( $467,1 \pm 217,5$  нг/дл) и подострым тиреоидитом ( $287,8 \pm 150,9$  нг/дл). В этой связи мы попытались использовать как соотношение тиреоидных гормонов, так и уровень св. $T_4$ , для дифференциальной диагностики АмИТ 1-го и 2-го типов. Оказалось, что в группе больных АмИТ 2-го типа средняя сывороточная концентрация св. $T_4$   $43,8 \pm 3,4$  (23,8–62,8) пмоль/л и соотношение св. $T_4$ /св. $T_3$   $8,3 \pm 0,6$  (5,7–12,3) достоверно превышали таковые у пациентов с АмИТ 1-го типа:  $31,3 \pm 1,3$  (25,1–40,2) пмоль/л и  $5,2 \pm 0,4$  (3,1–7,7) соответственно ( $p = 0,00$ ). Таким образом, мы получили данные, подтверждающие возможность использования соотношения св. $T_4$ /св. $T_3$  в дифференциальной диагностике АмИТ 1-го и 2-го типов.

Подсчет чувствительности и специфичности перечисленных выше тестов показал, что наибольшей чувствительностью и специфичностью обладали: УЗИ ЩЖ — 80 и 90%, цветное доплеровское картирование — 99 и 99%, а также соотношение св. $T_4$ /св. $T_3$  — 86 и 80% соответственно.

## Выводы

1. У большинства (80%) больных, получавших амиодарон 6 мес и более, сохранялась нормальная функция ЩЖ. АмИТ развился у 11% обследованных, АИГ — у 9%.

2. Наличие зоба до назначения амиодарона увеличивало риск развития тиреотоксикоза в 5,7 раза.

3. Диагностически значимое повышение уровня антител к ТПО до назначения амиодарона увеличивало риск развития гипотиреоза в 10 раз.

4. Наибольшей чувствительностью и специфичностью для дифференциальной диагностики АМИТ 1-го и 2-го типов обладали следующие методы исследования: УЗИ ЩЖ — 80 и 90%, цветное доплеровское картирование — 99 и 99%, а также соотношение св.Т<sub>4</sub>/св.Т<sub>3</sub> — 86 и 80% соответственно.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова А. Р., Гринева Е. Н., Цой У. А. // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы: Материалы 1-й Всероссийской науч.-практ. конф. — М., 2000. — С. 39.
2. Мельниченко Г. А., Свириденко Н. Ю., Молашенко Н. В. // Тер. арх. — 2003. — № 8. — С. 92—96.
3. Bartalena L., Grasso L., Brogioni S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 423—427.
4. Bartalena L., Brogioni S., Grasso L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 8. — P. 2930—2933.
5. Bogazzi F., Bartalena L., Brogioni S. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 541—545.
6. Bogazzi F., Bartalena L., Gasperi M. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11, N 5. — P. 511—517.
7. Bogazzi F., Raggi F., Ultimieri F. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2006. — Vol. 29, N 1. — P. 61—66.
8. Daniels G. H. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 1. — P. 3—8.
9. Eaton S. E. M., Euntin H. A., Newman C. M. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2002. — Vol. 56, N 1. — P. 33—38.
10. Komatsu T., Tachibana H., Sato Y. // Circ. J. — 2007. — Vol. 71, N 1. — P. 46—51.
11. Larsen P. R., Kronenberg H. M., Melmed S., Polonsky K. S. // Williams Textbook of Endocrinology. — Philadelphia, 2003. — P. 405—407.
12. Leung P. M. // Int. J. Clin. Pract. — 2002. — Vol. 56, N 1. — P. 44—46.
13. Martino E., Bartalena L., Brogioni S., Braverman L. E. // Endocr. Rev. — 2001. — Vol. 22, N 2. — P. 240—254.
14. Martino E., Aghini-Lombardi F., Mariotti S. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1987. — Vol. 26, N 2. — P. 227—237.
15. Pelosi F. Jr., Morady F. // Med. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 85, N 2. — P. 225—244.
16. Trip M. D., Wiersinga W., Plomp T. A. // Am. J. Med. — 1991. — Vol. 91, N 5. — P. 507—511.
17. Vardas P. E., Kochiadakis G. E., Igoumenidis N. E. et al. // Chest. — 2000. — Vol. 117, N 6. — P. 1538—1545.
18. Yanacisawa T., Sato K., Kato Y. // Endocr. J. — Vol. 52, N 1. — P. 29—36.

Поступила 01.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.453-008.61-089:615.849.12]-07

Е. И. Марова, О. В. Манченко, А. В. Воронцов, Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова

## ОПЫТ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ИЦЕНКО—КУШИНГА БЕЗ ВЫЯВЛЕННОЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (дир. — академик И. И. Дедов), Москва

При болезни Иценко—Кушинга (БИК) примерно у 30% пациентов, по данным МРТ, не выявляется аденома гипофиза, несмотря на результаты гормональных исследований, подтверждающих центральный генез гиперкортицизма. Выбор тактики лечения подобных пациентов во всем мире остается неоднозначным. В России в ФГУ ЭНЦ, для лечения таких пациентов применяют радиохимический метод облучения гипофиза с использованием протонного пучка.

Дана оценка эффективности протонного облучения гипофиза у пациентов с БИК без выявленных (по данным МРТ) очаговых изменений аденогипофиза по сравнению с результатами облучения больных с выявленной аденомой гипофиза.

Проведено сравнение двух групп пациентов — с отсутствием аденомы гипофиза по данным МРТ (1-я группа, n = 59) и с выявленной аденомой гипофиза (2-я группа, n = 66), прошедших протонотерапию с 1997 по 2002 г.

Клиническое улучшение было достигнуто у 88,6% больных 1-й группы и 95,9% больных 2-й группы; полная клинико-гормональная ремиссия наблюдалась у 81,8% больных 1-й группы и у 70% больных 2-й группы. Рецидив задокументирован у двух пациентов из 2-й группы (за 5-летний срок наблюдения).

Проведенное исследование показало, что протонотерапия при БИК является высокоэффективным и адекватным методом лечения. В случаях, когда на МРТ определяется лишь диффузная неоднородность структуры аденогипофиза или нормальная структура гипофиза без признаков очаговых изменений, протонотерапия является альтернативой субтотальной гипофизэктомии.

**Ключевые слова:** болезнь Иценко—Кушинга, протонотерапия.

Magnetic resonance imaging (MRI) has indicated that about 30% of patients with Cushing's disease (CD) are detected to have no pituitary adenoma despite the hormonal findings suggesting the central genesis of hypercorticism. Choice of treatment policy of such patients remains ambiguous all over the world. In Russia, the Endocrinology Research Center uses the radiosurgical techniques to irradiate the pituitary, by applying a proton beam.

The efficiency of pituitary proton irradiation was evaluated in CD patients with undetectable MRI adenopituitary focal changes versus those with detectable pituitary adenoma.

A comparison was made in 2 groups of patients without pituitary adenoma, as evidenced by MRI (Group 1; n = 59) and those with identified pituitary adenoma (Group 2; n = 66) who received proton therapy in 1997 to 2002.

Clinical improvement was achieved in 88.6 and 95.9% of Groups 1 and 2 patients, respectively; a complete clinical and hormonal remission was observed in 81.8% in Group 1 and in 70% in Group 2. A relapse was recorded in two patients from Group 2 (during a 5-year follow-up).

The study has demonstrated that proton therapy for CD is a highly effective and adequate treatment. When MRI detects only the diffuse ambiguous structure of the adenopituitary or the normal structure of the pituitary without signs of focal changes, proton therapy is an alternative to subtotal hypophysectomy.

**Key words:** Cushing's disease, proton therapy.

Болезнь Иценко—Кушинга (БИК) до настоящего времени остается одним из самых тяжелых нейроэндокринологических заболеваний, приводящих при

отсутствии лечения к смерти больного. Среди прочих форм патологического гиперкортицизма БИК занимает основное место — около 80% случаев.

Приблизительно у 70—80% пациентов с БИК с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаруживается аденома передней доли гипофиза, что, по современным представлениям, является первопричиной болезни. Однако наибольшие трудности для диагностики и лечения представляет вариант отсутствия аденомы гипофиза по данным КТ или МРТ при лабораторно доказанном центральном происхождении гиперкортицизма. Выбор тактики лечения подобных пациентов во всем мире остается неоднозначным. Как правило, отсутствие признаков аденомы на МРТ при БИК расценивается как показание для субтотальной или тотальной гипопитуитаризма, заведомо ведущей к развитию гипопитуитаризма — полного или парциального, но при этом не всегда приводящей к ремиссии БИК. В России, в Эндокринологическом научном центре (ЭНЦ), для лечения пациентов с БИК, у которых при исследовании не обнаружены очаговые изменения гипофиза, применяется радиохирургический метод облучения гипофиза с использованием протонного пучка.

Цель исследования — оценить эффективность протонного облучения гипофиза у пациентов с БИК без выявленных (по данным МРТ) очаговых изменений аденогипофиза по сравнению с результатами облучения пациентов с визуализированной аденомой гипофиза.

## Материалы и методы

В настоящее исследование включены все пациенты с БИК, прошедшие курс протонотерапии (ПТ) в ЭНЦ РАМН за период с 1997 по 2002 г. Критерием исключения больных из исследования был возраст менее 15 лет, так как у детей течение БИК имеет свои особенности. Таким образом, в исследование вошли 125 больных.

По результатам МРТ головного мозга пациентов разделили на 2 группы: 1-ю ( $n = 59$ ) составили больные, у которых при доказанном центральном происхождении БИК на МРТ выявлялась диффузная неоднородность структуры аденогипофиза или нормальная структура гипофиза без признаков очаговых изменений; во 2-ю группу ( $n = 66$ ) включены больные, у которых по данным МРТ была выявлена аденома гипофиза, средний объем которой (медиана, интерквартильный размах) составил 88,9 (от 33,5 до 204,5) мм<sup>3</sup>. У 6 (20,7%) из 29 пациентов аденому гипофиза удалось выявить только при контрастном усилении. Структура большинства кортикотропином была однородной, гипоинтенсивной по отношению к ткани аденогипофиза на T1-взвешенных изображениях; у 7 (24%) из 29 больных была установлена кистозная структура аденом (гипоинтенсивная на T1-взвешенных изображениях, гиперинтенсивная на T2-взвешенных изображениях).

После ПТ пациенты проходили обследование через 6 мес, далее — ежегодно. Результаты лечения оценивали по субъективным и объективным критериям. Состояние аденогипофиза оценивали с помощью МРТ; гормональную активность БИК — по

ритму АКТГ и кортизола в плазме крови, а также по уровню суточной экскреции свободного кортизола с мочой.

Для дифференциального диагноза между БИК, синдромом Иценко—Кушинга и АКТГ-эктопированным синдромом пациентам проводили большую дексаметазоновую пробу (БДМП), основанную на подавлении продукции эндогенного АКТГ по принципу обратной связи (чаще использовали более современный и более быстрый "ночной" тест). Пробу с десмопрессином проводили в 22 случаях для дифференциального диагноза между БИК и АКТГ-эктопированным синдромом.

МРТ головного мозга выполняли на аппарате "Magnetom-Impact" (фирма "SIEMENS", Германия), напряженностью магнитного поля 1 Тл. Исследование проводили в двух режимах (T1-, T2-взвешенные изображения), в трех проекциях, с толщиной среза 3 мм. При необходимости использовали режим с инверсионной последовательностью. Исследования с контрастным усилением проводили с применением парамагнитного контрастного препарата магневист ("Шеринг", Германия) в дозе 0,1—0,2 мл/кг (0,05—0,1 ммоль на 1 кг массы тела с толщиной среза 1 мм).

Полученный материал обрабатывали в программном обеспечении пакета Statistica 6.0 фирмы "StatSoft" (США) с применением необходимых статистических методов. Центральные тенденции и дисперсии всех количественных признаков (не имеющих приближенно нормального распределения) представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля).

Все представленные в работе количественные данные не имели приближенно нормального распределения (т. е. были распределены не по нормальному закону), в связи с чем анализировались с помощью непараметрических методов. Для анализа соответствия вида распределения признака закону нормального распределения использовали тест Шапиро—Уилка; для сравнения двух независимых групп применяли критерий Манна—Уитни; для сравнения связанных групп — критерий Вилкоксона. При сравнении частот бинарного признака в двух несвязанных группах использовали точный критерий Фишера. При описании малых выборок (менее 20) в табл. 1 приведены исходные данные.

Во всех видах анализа достоверность принимали значимой при  $p < 0,05$ .

Таблица 1

### Характеристика пациентов перед ПТ

Параметр	Группа	
	1-я ( $n = 59$ )	2-я ( $n = 66$ )
Пол, мужчины/женщины	12/46	10/56
Возраст, годы, Me [25; 75]	30 [24; 37]	29 [21; 37]
Длительность заболевания до ПТ, годы, Me [25; 75]	2 [2; 4]	3 [1; 5]
Степень тяжести состояния:		
легкая	5	1
средняя	47	55
тяжелая	7	10

## Методика протонного облучения гипофиза [1]

Всем пациентам было проведено облучение гипофиза узким протонным пучком (ПТ) на синхротроне Института теоретической и экспериментальной физики (ИТЭФ) с использованием методики облучения "напролет", разработанной физиками ИТЭФ [2, 5, 6] (энергия пучка 200 МэВ). Облучение проводили однократно (за один сеанс), дискретно, в положении пациента на спине, с 25 полей в левой височной области с включением всего объема турецкого седла в 50% изодозу. Поглощенные дозы в максимуме дозного поля составляли 45–60 Гр. Голову больного фиксировали в специальном головодержателе-маске, изготовленном из особой пластмассы индивидуально для каждого пациента (рис. 1, см. на вклейке). Перед облучением, в процессе его и по завершении выполняли контрольные рентгенограммы со "следом" пучка, документирующие правильность расположения поля по отношению к турецкому седлу (рис. 2, см. на вклейке). Применялись круглые пучки протонов диаметром 5–15 мм или пучки овального сечения 5 × 9, 7 × 9 и 8 × 12 мм. Дозу облучения подбирали с учетом активности заболевания, данных МРТ головного мозга о наличии или отсутствии очаговых изменений аденогипофиза, предшествующего лечения, возраста пациента.

### Результаты и их обсуждение

Пациенты обеих групп — с неустановленной аденомой гипофиза (1-я группа) и с выявленной аденомой гипофиза (2-я группа) — были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести состояния на момент обследования, длительности заболевания до проведения ПТ (см. табл. 1).

Среди пациентов подавляющее большинство (~85%) составили женщины, их соотношение с мужчинами в 1-й и 2-й группах было 3,5:1 и 5,6:1 соответственно. Степень тяжести БИК у больных оценивали при поступлении в стационар по общепринятой у большинства эндокринологов России классификации [3, 4].

При статистическом анализе возраста пациентов с БИК в группах было выявлено 2 основных возрастных пика, на которые чаще всего и приходится дебют заболевания: пубертатный период (15–18 лет) и период наибольшей репродуктивной активности (25–30 лет). Оба эти периода характеризуются наибольшей гормональной активностью.

Клиническая картина в обеих группах была типичной для БИК. Наиболее постоянными клиническими проявлениями БИК явились матронизм в сочетании с диспластическим ожирением, стрии, артериальная гипертензия, стероидный остеопороз. У 32 пациентов началу заболевания предшествовал гормональный (беременность, роды) или сильный эмоциональный (потеря близкого человека, неблагоприятная семейная обстановка и т. д.) стресс. Таким образом, клиническая картина в обеих группах была типична для БИК, не выявлено никаких достоверных различий в течении заболевания у пациентов с подтвержденной на МРТ кортикотропиномой и у пациентов с отсутствием аденомы гипофиза по данным МРТ.

Средние значения кортизола плазмы крови АКТГ представлены в табл. 2. Выявлено, что уровень АКТГ в утренние часы был выше у пациентов 1-й группы (вероятность ошибки  $p = 0,08$ ). Средние показатели суточной экскреции свободного кортизола значительно превышали норму в обеих группах пациентов: 1610,5 [749; 3000] нмоль/л в 1-й группе и 1187,5 [663; 2320] нмоль/л во 2-й при норме 120–400 нмоль/л.

### Результаты радиохирургического лечения пациентов

Статистический анализ показал, что такие параметры, как клиническое улучшение и ремиссия, сроки их наступления, частота рецидивов, не зависели от того, используется ли только ПТ или ПТ в сочетании с односторонней адреналэктомией, поэтому данные приведены без разделения пациентов на подгруппы в зависимости от вида лечения.

Первые положительные результаты лечения отмечались уже через 3–6 мес после ПТ с достижением максимального эффекта через 1–2 года. При этом никаких значимых различий в сроках наступления улучшения между группами не наблюдалось. Гормональными показателями эффективности лечения были динамика уровня экскреции свободного кортизола, уровня АКТГ и кортизола плазмы, восстановление суточного ритма этих гормонов.

Положительный клинический эффект через 1 год после ПТ наблюдался у 88,6% пациентов 1-й группы и у 95% пациентов 2-й группы. В это число входят больные с клиническим улучшением (или неполной ремиссией, сопровождающейся либо гиперкортизолиемией, либо нарушением ритма кортизола и АКТГ при их нормальных значениях) и клинико-гормо-

Таблица 2

Средние значения уровня АКТГ (в пг/мл) и кортизола плазмы (в нмоль/л) у пациентов обеих групп перед ПТ

Показатель	1-я группа Ме (25; 75)	2-я группа Ме (25; 75)	Норма
АКТГ:			
в 8 ч	119,6* (47,2; 161)	67,2 (46,3; 99,1)	7–66
в 23 ч	66,2 (44,5; 96,2)	62 (41,2; 89,3)	
Кортизол:			
в 8 ч	815 (650; 1069)	854 (639; 1054)	150–650
в 23 ч	692,5 (490; 944)	665 (425; 841)	130–270

Примечание. \* — критерий Манна–Уитни с поправкой на непрерывность  $p = 0,08$ .

Таблица 3  
Клинические результаты радиохирургического лечения пациентов

Клинический эффект	1-я группа	2-я группа
Клинико-гормональная ремиссия	43/53 (81,1%)	40/58 (69%)
Сроки наступления, мес, Ме [25; 75]	12 [9; 12]	12 [6; 12]
Неполная ремиссия (клиническое улучшение)	4/53 (7,5%)	15/58 (26%*)
Сроки наступления, мес, Ме [25; 75]	6 [3,5; 6]	6 [5; 6]
Отсутствие ремиссии	6/53 (11,3%)	3/58 (5%)

Примечание. \* —  $p = 0,035$ .

нальной ремиссией. В группе с выявленной аденомой гипофиза было достоверно больше пациентов с неполной ремиссией ( $p = 0,035$ ); все они требовали дополнительных методов лечения (табл. 3).

Полученные нами результаты согласуются с данными мировой литературы, согласно которым ремиссия БИК при радиохирургическом лечении составляет в среднем 72% [7, 8, 10, 12–14].

На рис. 3 и 4 отражена динамика изменений уровня гормонов у пациентов обеих групп после

ПТ. Графики наглядно демонстрируют, что, несмотря на восстановление основных гормональных показателей уже через 6 мес после ПТ, в группе больных с невыявленной аденомой гипофиза вечерние значения кортизола нормализовались в среднем через 1 год после начала лечения. Это подчеркивает важность определения данного показателя (содержание кортизола в 23 ч) при динамическом наблюдении пациентов с БИК, так как утренние значения кортизола могут не отражать истинной картины состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Следует отметить, что статистически достоверной нормализации ритма АКТГ не удалось достичь за весь 5-летний период наблюдения, что требует уточнения, так как может быть обусловлено малым количеством исследований (< 20). Однако проведенный анализ позволяет предположить тенденцию к медленному восстановлению ритма АКТГ у пациентов с БИК после ПТ.

Отсутствие эффекта после ПТ наблюдалось у 6 (10%) из 59 пациентов 1-й группы. При этом у больной с отрицательной БДМП через 6 мес после

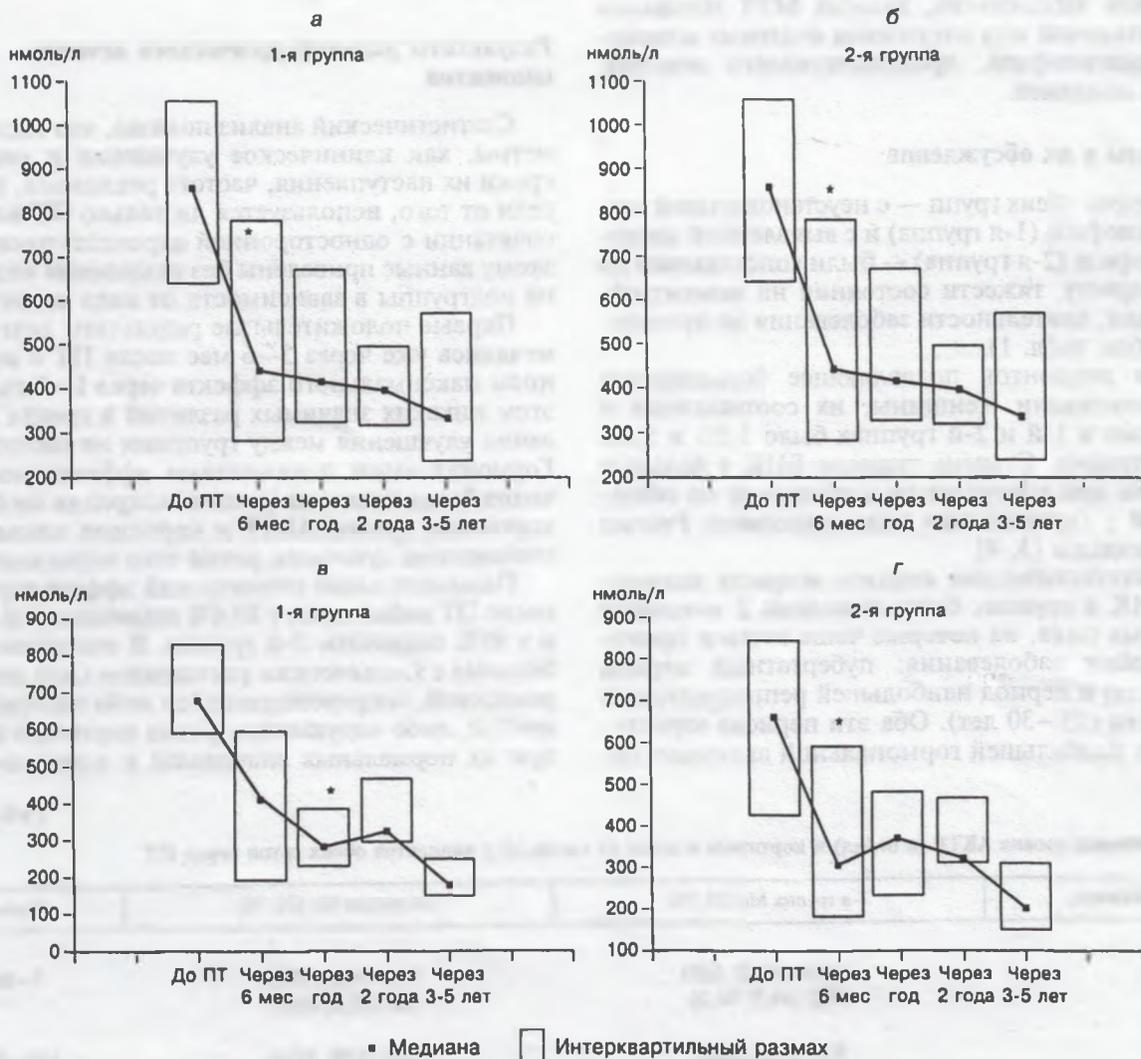


Рис. 3. Динамика уровня кортизола плазмы у пациентов после ПТ.

а, б — в 8 ч; в, г — в 23 ч.

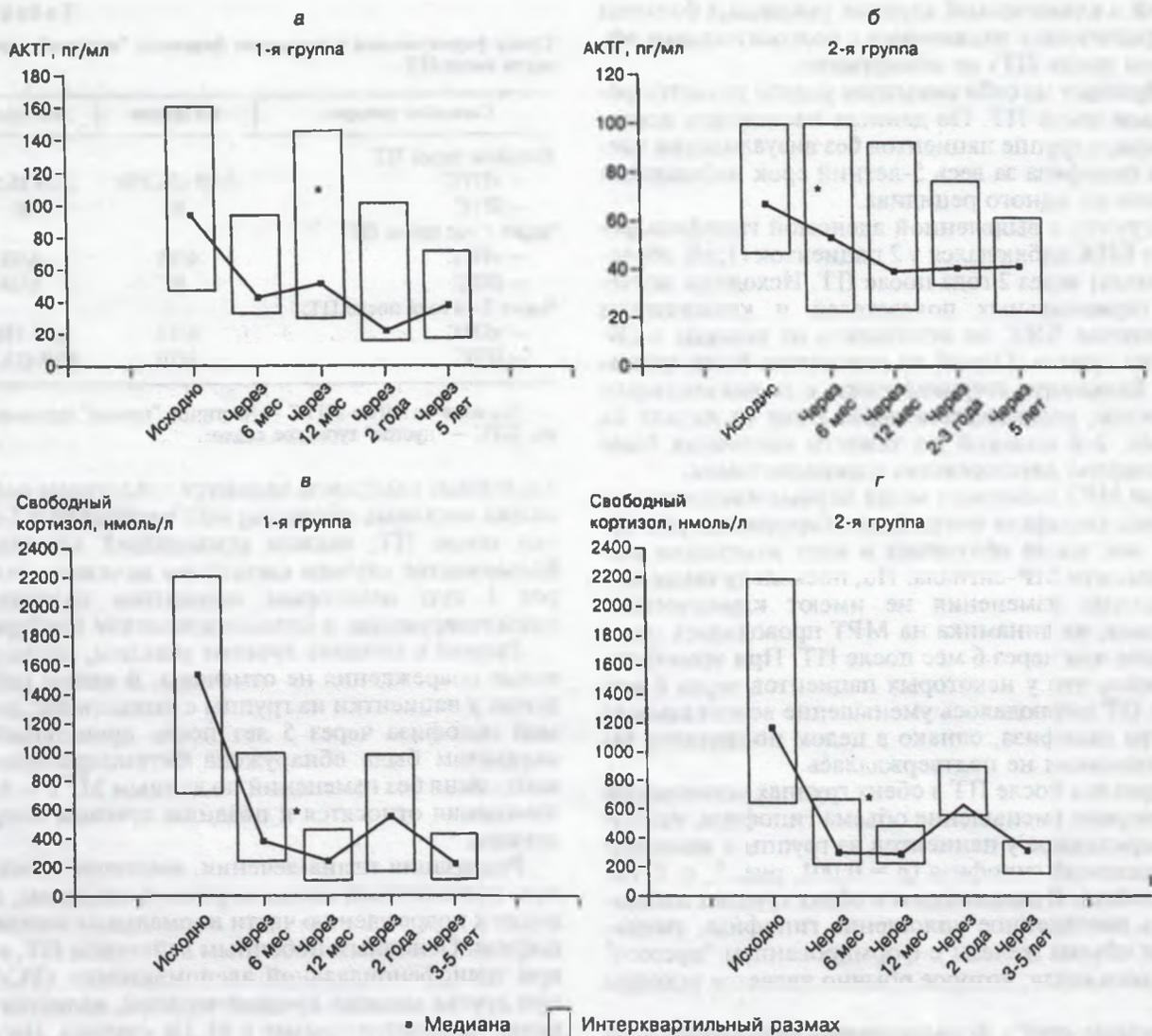


Рис. 4. Динамика уровня АКТГ плазмы (а, б) и суточной экскреции свободного кортизола (в, г) у пациентов обеих групп после ПТ.

ПТ были обнаружены объемные образования в легких с поражением парааортальных лимфоузлов; у остальных пациентов возникло подозрение на АКТГ-эктопированный синдром без выявленной локализации; 2 из них принимают ингибиторы стероидогенеза, продолжается поиск эктопированного очага; трем больным с тяжелым течением БИК произведена двусторонняя адреналэктомия.

Таким образом, основной причиной отсутствия эффекта после ПТ у пациентов группы с невыявленной аденомой гипофиза явилась неточная диагностика формы гиперкортицизма, что требует внедрения дополнительных диагностических методов у этой когорты больных (таких, как проба с десмопрессином, катетеризация верхнего каменистого синуса, мультиспиральная КТ органов средостения).

Отсутствие эффективности лечения и дальнейшего прогрессирования БИК после ПТ наблюдали у 3 (4,5%) пациентов с выявленной аденомой гипофиза, им была выполнена трансназальная аденомэктомия. По результатам гистологического заклю-

чения у 16-летнего пациента была удалена аденома гипофиза с множественным полиморфизмом ядер и большим количеством митозов. Сразу после операции (на 2-е сутки) у него развилась клиника острой надпочечниковой недостаточности. В настоящее время больной находится на заместительной гормональной терапии по поводу гипопитуитаризма. У 2 пациенток, по данным гистологического исследования, аденомы гипофиза были без особенностей, однако у обеих операция не дала положительного эффекта. Одной из женщин по тяжести состояния была выполнена повторная операция — тотальная гипофизэктомия транскраниальным доступом (НИИ нейрохирургии им. Бурденко), осложнившаяся повреждением хиазмы и III, IV пар черепно-мозговых нервов справа. У больной X., которой произвели селективную аденомэктомию, так и не наступило улучшение — уровни кортизола остались высокими, по данным МРТ — без динамики по сравнению с дооперационным исследованием. В настоящее время пациентка принимает ингибиторы стероидогенеза. Каких-либо особен-

ностей в клинической картине указанных больных (по сравнению с пациентами с положительным эффектом после ПТ) не обнаружено.

Обращает на себя внимание редкое развитие рецидивов после ПТ. По данным настоящего исследования, в группе пациентов без визуализации аденомы гипофиза за весь 5-летний срок наблюдения не было ни одного рецидива.

В группе с выявленной аденомой гипофиза рецидив БИК наблюдался у 2 пациенток (1,6% обследованных) через 2 года после ПТ. Исходные значения гормональных показателей и клинические проявления БИК не отличались от таковых в общем по группе. Одной из пациенток были назначены блокаторы стероидогенеза с положительным эффектом, развившимся через 1 год от начала их приема; 2-й больной по тяжести состояния была произведена двусторонняя адреналэктомия.

При МРТ головного мозга первые изменения со стороны гипофиза могут быть обнаружены уже через 3 мес после облечения в виде изменения интенсивности МР-сигнала. Но, поскольку такие минимальные изменения не имеют клинического значения, их динамика на МРТ проводилась нами не ранее чем через 6 мес после ПТ. При этом было отмечено, что у некоторых пациентов через 6 мес после ПТ наблюдалось уменьшение вертикального размера гипофиза, однако в целом по группам такая тенденция не подтверждалась.

Через год после ПТ в обеих группах установлено достоверное уменьшение объема гипофиза, наиболее выраженное у пациентов из группы с выявленной аденомой гипофиза ( $p = 0,001$ , рис. 5, а, б, см. на вклейке). В дальнейшем в обеих группах наблюдалось постепенное уплощение гипофиза, уменьшение объема железы с формированием "пустого" турецкого седла, которое обычно является исходом ПТ.

Средние сроки формирования вторичного пустого турецкого седла (медиана, интерквартильный размах) составили 2 года (от 2 до 3,5 года). Феномен вторичного "пустого" турецкого седла наблюдался у 20% пациентов 1-й группы и у 15,8% — 2-й (5-летний срок наблюдения).

В табл. 4 представлены сроки формирования "пустого" турецкого седла (полного или частично) в обеих группах.

У 2 пациентов 1-й группы через 2 года после ПТ в зоне 85% изодозы на МРТ были выявлены кистозные изменения щелевидной формы (зоны постлучевого некроза).

Анализ лучевых реакций и повреждений. В радиологии лучевые осложнения принято делить на лучевые реакции (возникающие временно и характеризующиеся спонтанным обратным развитием) и лучевые повреждения, характеризующиеся невозможностью спонтанного обратного развития. В настоящем исследовании отмечено очень низкое количество лучевых осложнений. У 34% больных (20 пациентов группы без визуализации аденомы гипофиза и 22 из группы с выявленной аденомой гипофиза) наблюдались непосредственные лучевые реакции: чувство тяжести в голове, головная боль различной интенсивности, редко — тошнота, у одной женщины отмечалось слезотечение. Все пере-

Таблица 4

Сроки формирования у пациентов феномена "пустого" турецкого седла после ПТ

Состояние гипофиза	1-я группа	2-я группа
Исходно перед ПТ:		
— чПТС	5/20 (26,3%)	2/29 (6,9%)
— ПТС	0	0
Через 1 год после ПТ:		
— чПТС	6/15	4/18
— ПТС	0	1/18
Через 2–4 года после ПТ:		
— чПТС	6/10	8/19 (42%)
— ПТС	2/10	3/19 (15,8%)

Примечание. чПТС — частично "пустое" турецкое седло; ПТС — "пустое" турецкое седло.

численные симптомы являются следствием раздражения мозговых оболочек; они возникали в 1-е сутки после ПТ, носили преходящий характер, в большинстве случаев спонтанно исчезали уже через 1 сут; некоторым пациентам назначались анальгезирующие и спазмолитические препараты.

Ранние и поздние лучевые реакции, ранние лучевые повреждения не отмечены. В одном наблюдении у пациентки из группы с выявленной аденомой гипофиза через 5 лет после проведения ПТ окулистом была обнаружена битемпоральная гемиянопсия без изменений по данным МРТ — такие изменения относятся к поздним лучевым повреждениям.

Реализация плана лечения, имеющая своей целью постепенный лизис кортикотропиномы, приводит к повреждению части нормальных клеток гипофиза. Основным побочным действием ПТ, как и при трансфеноидальной аденомэктомии (ТСА), и при других методах лучевой терапии, является развитие гипопитуитаризма в 81,1% случаев. По данным проведенного исследования, в первую очередь развивается вторичная хроническая надпочечниковая недостаточность (ВХНН). ВХНН наблюдалась у 20,3% пациентов группы без визуализации аденомы гипофиза и у 12,3% больных из группы с выявленной аденомой гипофиза, средние сроки ее развития составили 1,5–1,75 года. В группе пациентов с длительным катамнезом ВХНН отмечена у 23% больных. Вторым после АКТГ снижается выработка ТТГ, вторичный гипотиреоз выявлен у 28% пациентов. Наиболее ранимой оказалась гонадотропная функция. И хотя по времени выпадение гонадотропинов наблюдается вслед за АКТГ и ТТГ, судя по количеству пациентов с выявленным гипогонадизмом, эта функция пострадала у наибольшего количества больных (45,3%). Однако показатели гипопитуитаризма после ПТ не превышают таковые (по данным литературы) после ТСА [9, 11, 15].

## Выводы

Таким образом, в проведенном исследовании единственное различие в результатах лечения ПТ, обнаруженное между группами пациентов с выявленной аденомой гипофиза (1-я группа) и с выявленной аденомой гипофиза (2-я группа), — дос-

товерно большее количество пациентов с неполной ремиссией во 2-й группе, что требует проведения дополнительных лечебных мероприятий.

Проведенное исследование показало, что ПТ при БИК является высокоэффективным и адекватным методом лечения и позволяет достичь клинико-биохимической ремиссии заболевания более чем в 80% случаев у пациентов с аденомой гипофиза и без таковой. В случаях, когда на МРТ выявляется лишь диффузная неоднородность структуры аденогипофиза или нормальная структура гипофиза без признаков очаговых изменений, ПТ является альтернативой субтотальной гипофизэктомии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гольдин Л. Л. // Труды 1-го Международного семинара по использованию протонных пучков в лучевой терапии. — М., 1977. — С. 16—24.
2. Кирпатовская Л. Е. // Нейроэндокринология (клинические очерки) / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 485—505.
3. Марова Е. И. Болезнь Иценко—Кушинга (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1992.

4. Марова Е. И., Рожинская Л. Я., Бельченко Л. В. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 1.
5. Минакова Е. И. Протонные пучки высоких энергий и лучевая терапия злокачественных опухолей. — Дубна, 1975.
6. Чувило И. В., Гольдин Л. Л., Хорошков В. С. и др. // Труды 1-го Международного семинара по использованию протонных пучков в лучевой терапии. — М., 1977. — С. 64—70.
7. de Castro D. G., Salvajoli J. V., Canteras M. M., Cecilio S. A. // Arch. Bras. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 50, N 6. — P. 996—1004.
8. Devisetty K., Chen L. F., Chmura S. J. // Expert Rev. Anticancer Ther. — 2006. — Vol. 6. — Suppl. 9. — P. S93—S98.
9. Feigl G. C., Bonelli C. M., Berghold A. et al. // J. Neurosurg. — 2002. — Vol. 97, N 5. — Suppl. — P. 415—421.
10. Hentschel S. J., McCutcheon J. E. // Neurosurg. Focus. — 2004. — Vol. 16, N 4. — P. E5.
11. Kristof R. A., Schramm J., Redel L. et al. // Acta Neurochir. (Wien). — 2002. — Bd 144, N 6. — S. 555—561; discussion P. 561.
12. Laws E. R., Sheehan J. P., Sheehan J. M. et al. // J. Neurooncol. — 2004. — Vol. 69, N 1—3. — P. 257—272.
13. Pollock B. E. // Progr. Neurol. Surg. — 2007. — Vol. 20. — P. 164—171.
14. Sheehan J. P., Jagannathan J., Pouratian N., Steiner L. // Front. Horm. Res. — 2006. — Vol. 34. — P. 185—205.
15. Shimon I., Ram Z., Cohen Z. R. et al. // Neurosurgery. — 2002. — Vol. 51, N 1. — P. 57—61; discussion P. 61—62.

Поступила 17.11.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.453-008.61-07:616.316-008.84:577.175.534

Н. П. Гончаров, Г. В. Кацья, Е. И. Марова, Г. С. Колесникова, С. Д. Арапова, Л. Я. Рожинская

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЧУВСТВИТЕЛЬНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО СВОБОДНОГО КОРТИЗОЛА В СЛЮНЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (дир. — член-корр. РАМН Г. А. Мельниченко), Москва

Проведены сравнительные исследования информативности неинвазивного метода определения свободного кортизола в слюне и суточной моче с использованием ультрачувствительных технологий иммуноанализа и общего кортизола в крови у здоровых людей и пациентов с болезнью Иценко—Кушинга. Исследование осуществляли до и после лечения, в условиях проведения функциональных тестов, а также в процессе мониторинга заместительной терапии глюкокортикоидами. Для оценки характера суточного ритма одновременно определяли уровень общего кортизола в крови и его свободной формы в слюне утром, днем и вечером.

Установлены суточные нормативы содержания свободного кортизола в слюне в утренние (6,8—25,9 нмоль/л) и вечерние часы (0,6—3,3 нмоль/л) у здоровых людей. Подтверждена высокая чувствительность свободного кортизола в слюне в оценке функциональных тестов с АКТГ и дексаметазоном. Неинвазивность, доступность и простота получения образцов слюны в сочетании с высокой аналитической чувствительностью и специфичностью метода в определении свободной биологически активной фракции кортизола делает его перспективным для оценки гормональной функции надпочечных желез.

Ключевые слова: свободный кортизол, слюна, суточный ритм, болезнь Иценко—Кушинга.

Comparative studies were conducted to define the informative value of the noninvasive technique for determining free cortisol in saliva and daily urine, by applying ultrasensitive immunoassay technologies, and for evaluating total cortisol in blood from healthy individuals and patients with Cushing's syndrome. The studies were made during functional tests and glucocorticoid replacement therapy before and after treatment. To evaluate the pattern of diurnal rhythm, the level of total cortisol in the blood and that of its free form in the saliva were simultaneously measured in the morning, in the afternoon, and in the evening.

The normal daily salivary free cortisol values were established in healthy individuals in the morning (6.8–25.9 nmol/l) and in the evening (0.6–3.3 nmol/l). There is evidence that salivary free cortisol is highly sensitive in the assessing functional tests with adrenocorticotrophic hormone and dexamethasone. The noninvasiveness, accessibility, and easiness-to-use of obtaining salivary samples in combination with the high analytical sensitivity and specificity of the technique in determining the free biologically active fraction of cortisol make it promising in evaluating adrenal hormonal function.

Key words: free cortisol, saliva, diurnal rhythm, Cushing disease

Концентрация кортизола в крови определяется как уровнем активности системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники, так и его метаболическим

клиренсом. Содержание свободной биологически активной фракции кортизола не превышает 3%. Большая его часть связана со специфическим

транспортным белком — транскортином (около 80—90%), а остальная часть — с альбумином. Изменение связывающей способности транскортина под влиянием как экзогенных, так и эндогенных факторов может существенно влиять на концентрацию общего кортизола в крови, изменяя его метаболический клиренс. Поэтому во многих случаях количественные параметры гормона в крови не отражают клиническую картину заболевания.

Определение биологически активного свободного кортизола в крови в рутинной практике сопряжено с серьезными технологическими трудностями. Более 20 лет тому назад начали использовать метод определения свободного кортизола, экскретируемого с мочой. Несмотря на то что только 1% кортизола в свободной форме выделяется с мочой, он обозначен как "золотой" стандарт в оценке глюкокортикоидной функции, хотя и имеет ряд ограничений, в частности, он не позволяет определить характер суточного ритма.

Альтернативной биологической жидкостью является слюна. Более 50 лет тому назад было показано, что клеточная мембрана (барьер) слюнных желез пропускает в слюнный проток только свободные стероиды (кортизол, тестостерон, эстрадиол и др.), а гормоны, связанные с альбумином или глобулинами, транспортными белками стероидов, она не пропускает. Концентрация свободных стероидов в слюне очень низкая и не превышает 3% от общей концентрации стероидов, циркулирующих в крови. Появление методов радиоиммунологического анализа (РИА) положило начало использованию слюны для измерения биологически активных свободных форм стероидов, как наиболее оптимальных параметров оценки функции стероидсекретирующих желез. Однако методы РИА не обеспечивали нужную чувствительность и требовали сбора большого количества слюны (до 3 мл). Это ограничивало их широкое использование в рутинной диагностической практике. С появлением более совершенных методов иммуноанализа резко возросло число гормональных лабораторий, использующих преимущество легкодоступного, неинвазивного, оперативного способа определения кортизола и других стероидов в слюне. В частности, нами была продемонстрирована высокая информативность метода определения свободного тестостерона в слюне для диагностики различных форм гипогонадизма [6].

В настоящее время метод определения свободного кортизола в слюне рутинно используется в странах Европы и США в комбинации с измерением общего кортизола в крови и свободной формы гормона в моче в качестве маркера при оценке глюкокортикоидной функции, равно как и оценки функциональной целостности гипоталамо-гипофизарной системы. Этот метод является наиболее оптимальным, поскольку позволяет собрать материал в любых заданных временных интервалах у каждого пациента, не подвергая его стрессу. Однако у нас в стране в силу разных причин он пока не нашел применения.

В представленной работе нами была выбрана технология иммуноанализа, основанная на принципе усиления люминесцентного сигнала с ис-

пользованием в качестве меченых компонентов комбинации пероксидазы хрена и люминола, которая обеспечивает высокую аналитическую и функциональную чувствительность метода. Его точность была проверена в сравнении с референсным методом масс-спектрометрии в широком диапазоне концентраций кортизола. Подробная характеристика данной технологии изложена в опубликованной работе Y. Westermann и соавт. [22].

Целью нашей работы явилась сравнительная оценка информативности параллельного определения свободного кортизола в слюне, кортизола в крови и свободного кортизола в моче у здоровых людей и у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга (БИК) до и после лечения, при проведении функциональных тестов, а также у больных в процессе мониторинга заместительной гормональной терапии. Для оценки характера суточного ритма одновременно определяли уровень общего кортизола в крови и его свободной формы в слюне.

## Материалы и методы

Обследованы 29 пациентов с БИК. Диагноз БИК установлен на основании клинических симптомов, результатов оценки функции надпочечников (определение уровня общего кортизола в крови в 8 и 23 ч, свободного кортизола в моче), визуализации гипофиза и надпочечников с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии, УЗИ и гистологии удаленной гипофизарной ткани. Для анализа информативности содержания свободного кортизола в слюне обследованные пациенты распределены в следующие группы:

### 1. Пациенты с БИК:

1) до лечения (7 человек), средний возраст  $31 \pm 8$  лет, ИМТ  $29 \pm 3$  кг/м<sup>2</sup>;

2) после аденомэктомии и протонотерапии (11 человек) в стадии ремиссии, средний возраст  $33 \pm 12$  лет, ИМТ  $27 \pm 6$  кг/м<sup>2</sup>;

3) группа на пробе с дексаметазоном (11 человек), средний возраст  $32 \pm 9,5$  года, ИМТ  $27 \pm 5$  кг/м<sup>2</sup>.

2. Пациенты с системными коллагенозами, получающие длительную терапию метилпреднизолоном, (4 человека), возраст 45 лет — 72 года.

### 3. Контрольная группа:

1) здоровые мужчины (45 человек) в возрасте  $45 \pm 5$  лет, ИМТ  $28 \pm 7$  кг/м<sup>2</sup>;

2) здоровые доноры (15 мужчин и 7 женщин) в возрасте  $32 \pm 10$  лет, ИМТ  $26 \pm 4$  кг/м<sup>2</sup>.

Определение свободного кортизола в слюне проводили в динамике на протяжении дня. Образцы слюны утром — в 8 ч 30 мин, 9 ч, 9 ч 30 мин (1—3 ч после подъема), днем — в 15 ч 30 мин, 16 ч, 16 ч 30 мин (2—3 ч после приема пищи) и вечером — в 22 ч, 22 ч 30 мин и 23 ч. У части пациентов сбор образцов слюны для определения кортизола проводили только в утренние (8 ч 30 мин и 9 ч) и вечерние часы (22 ч 30 мин и 23 ч). Использовали специальные устройства для сбора слюны объемом 2 мл (SaliCaps® IBL, Германия). Условия получения образцов слюны были строго стандартизированы. В процессе получения образца пациент направлял слюну через специальную стерильную (не

Таблица 1

Динамика свободного кортизола в слюне (нмоль/л) у здоровых мужчин и женщин в течение дня

Пол	Время взятия образцов слюны								
	8 ч 30 мин	9 ч	9 ч 30 мин	15 ч 30 мин	16 ч	16 ч 30 мин	22 ч	22 ч 30 мин	23 ч
Мужчины (n = 15)	18,6 (9,3–41,1)	13,2 (8,8–25,1)	12,1 (4,9–20,1)	5,8 (3,6–14,6)	3,0 (3,9–12,1)	4,8 (3,3–13,2)	1,8 (0,8–3,9)	1,65 (0,6–2,8)	1,1 (0,6–2,5)
Женщины (n = 7)	17,4 (6,6–26,4)	19,2 (12,4–27,5)	15,6 (7,9–22,1)	4,2 (3,0–6,4)	3,9 (2,8–6,3)	3,3 (2,8–7,1)	1,6 (0,6–3,8)	1,4 (0,6–3,6)	1,3 (0,3–3,5)
<i>p</i>	0,378	0,112	0,217	0,112	0,06	0,061	0,367	0,887	0,971

адсорбирующую стероиды) соломинку в полипропиленовую пробирку, снабженную крышкой. Процесс сбора слюны в объеме 0,5–1,0 мл занимает 1–2 мин. За 30 мин до начала процедуры пациент должен воздерживаться от чистки зубов, еды, питья, жевательной резинки. Образцы слюны, контаминированные кровью (> 0,2%), из анализа исключаются.

Определение свободного кортизола в слюне проводили вышеназванным прямым высокочувствительным методом хемилюминесцентного иммуноанализа (наборы IBL, Германия) с регистрацией люминесцентного сигнала на приборе "Виктор 2" (Wallac, Финляндия). Диапазон калибровочной кривой 0–110 нмоль/л. Объем слюны для исследования составлял 20 мкл. Коэффициент вариации (КВ) определяемых значений свободного кортизола в слюне в пределах одной реакции составлял 7,7% при низких значениях гормона ( $2,6 \pm 0,2$  нмоль/л) и 4,5% при высоких значениях ( $24 \pm 1,1$  нмоль/л), при повторных постановках — 11,5 и 6,2% соответственно. Аналитическая и функциональная чувствительность метода — 0,4 и 1,0 нмоль/л соответственно.

Общий кортизол в образцах сыворотки и свободный кортизол в моче (последний после предварительной экстракции) анализировали методом усиленной хемилюминесценции (Ortho-Clinical Diagnostics, J&J) на автоматическом анализаторе Vitros Eci. Аналитическая чувствительность метода < 3 нмоль/л.

Данные представлены в виде медианы и интерперцентильного размаха между 10-й и 90-й перцентильями. Нормальность распределения оценивали по критерию W Шапиро—Уилка. Значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна—Уитни и медианного критерия Краскела—Уоллиса. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Связи между исследованными показателями оценивали методом ранговой корреляции по Спирмену и методом регрессионного анализа. Статистическую обработку проводили с использова-

нием пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, Inc США).

### Результаты и их обсуждение

У здоровых мужчин и женщин отсутствовали значимые различия в содержании свободного кортизола на протяжении дня (табл. 1).

Отсутствие различий позволило нам провести анализ динамики кортизола на протяжении дня вне зависимости от пола. На рис. 1 представлена динамика свободного кортизола в слюне в объединенной группе добровольцев.

Среднее содержание кортизола в 3 утренних образцах слюны у представленной группы добровольцев составляло 14,9 (6,8–25,9) нмоль/л. В дневные часы этот показатель снижался до 6,3 (3,4–18,4) нмоль/л, а в вечерние — до 1,6 (0,6–3,3) нмоль/л. В процентном выражении уровень кортизола в слюне в дневное время снижался на 54% (19–78%), в вечернее — на 89% (82–96%).

Содержание общего кортизола в крови у здоровых людей в утренние и вечерние часы составляло 333 (228–397) и 77 (41–106) нмоль/л соответствен-

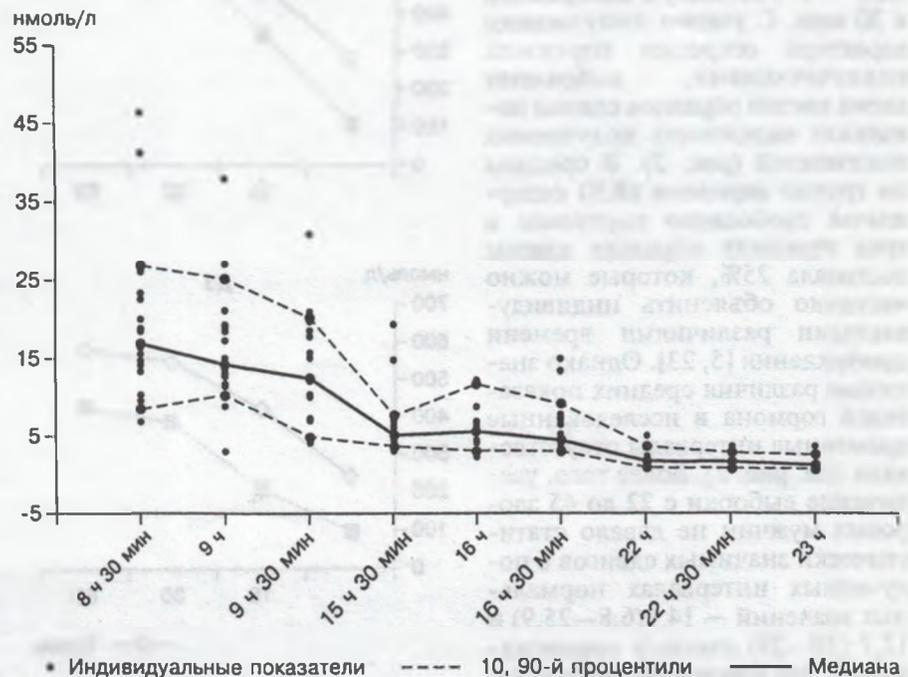


Рис. 1. Динамика свободного кортизола в слюне у здоровых мужчин и женщин на протяжении дня.

Здесь и на рис. 2, 6, 8, 9: по оси абсцисс — время суток.

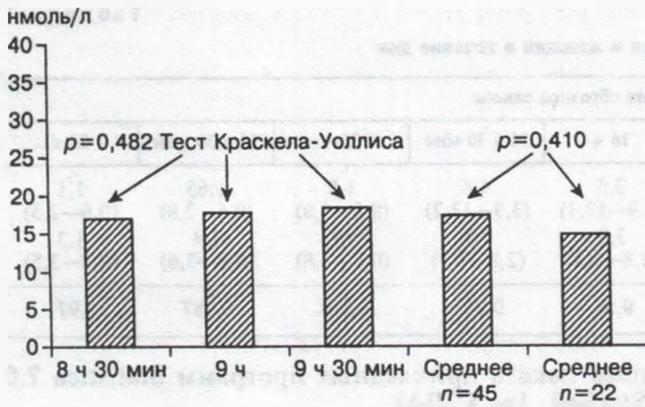


Рис. 2. Содержание свободного кортизола в 3 утренних образцах слюны у здоровых мужчин в зависимости от величины выборки.

но. В среднем уровень кортизола в вечернее время снижался на 77% (69–87%), т. е. вечернее падение уровня кортизола в крови было выражено слабее ( $p = 0,0003$ ), чем свободного кортизола в слюне. Возможно, это объясняется стрессорным фактором, сопутствующим венопункции при заборе образцов крови, и/или замедлением метаболизма кортизола, связанного с транскортином.

У здоровых людей наблюдалась статистически значимая ранговая корреляция Спирмена между содержанием свободного кортизола в слюне и общим кортизолом в крови в утренние ( $r = 0,826$ ;  $p = 0,0002$ ) и вечерние часы ( $r = 0,861$ ;  $p = 0,0001$ ).

У 45 здоровых мужчин в возрасте 38–55 лет проводили 3-кратный сбор образцов слюны только в утренние часы (8 ч 30 мин — 9 ч 30 мин) с интервалом в 30 мин. С учетом импульсного характера секреции кортизола надпочечниками, выбранная схема взятия образцов слюны повышала надежность получаемых показателей (рис. 2). В среднем по группе вариация (КВ) содержания свободного кортизола в трех утренних образцах слюны достигала 25%, которые можно частично объяснить индивидуальными различиями времени пробуждения [5, 23]. Однако значимые различия средних показателей гормона в исследованные временные интервалы отсутствовали (см. рис. 2). Более того, увеличение выборки с 22 до 45 здоровых мужчин не давало статистически значимых сдвигов в полученных интервалах нормальных значений — 14,9(6,8–25,9) и 17,7 (10–29) нмоль/л соответственно, что свидетельствует о хорошей надежности и информативности определения концентрации кортизола в слюне.

**Тест с АКТГ.** Поскольку было показано, что синактен в стандартной дозе 250 мкг и раститрованных дозах, начиная с 1 мкг и выше, вызывает одинаковый прирост концентрации кортизола в крови [4], мы провели тест с синактеном в дозе 5 мкг в/в. У 4 мужчин контрольной группы на фоне функционального теста с АКТГ (синактен) собрали образцы слюны и крови одновременно по схеме: до введения (0) и через 15 ч 30 мин и 60 мин после введения. Как показали результаты, прирост свободного кортизола через 15, 30 и 60 мин после введения АКТГ составляет  $158 \pm 57$ ,  $345 \pm 80$  и  $399 \pm 67\%$  соответственно, что достоверно превышает относительные показатели прироста кортизола в крови:  $62 \pm 12$  ( $p = 0,025$ ),  $90 \pm 32$  ( $p = 0,015$ ) и  $100 \pm 31\%$  ( $p = 0,0002$ ) (рис. 3). Полученные нами данные подтверждают высокую чувствительность свободного кортизола в слюне для оценки теста с АКТГ [10, 16].

**Содержание свободного кортизола в слюне на различных этапах обследования пациентов с БИК.** У 7 пациентов с установленным диагнозом БИК содержание свободного кортизола в слюне до лечения в утренние (35,7; 20–66 нмоль/л), дневные (14,5; 5–40 нмоль/л) и вечерние часы (26; 15–79 нмоль/л) статистически значимо превышало аналогичные показатели в контрольной группе (табл. 2).

Результаты динамики свободной фракции гормона в слюне демонстрируют нарушения суточного ритма свободного кортизола у пациентов с БИК

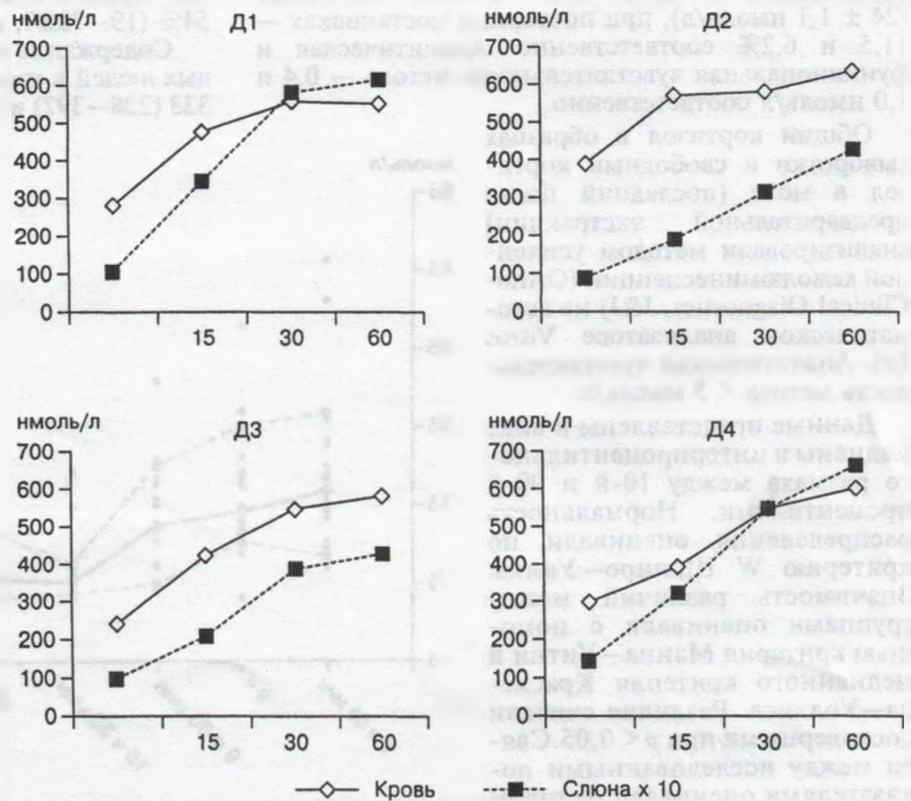


Рис. 3. Сравнительная динамика свободного кортизола в слюне и общего кортизола в крови в условиях функциональной пробы с АКТГ (синактен в дозе 5 мкг в/в) у здоровых мужчин контрольной группы (D1-D4).

По оси абсцисс — время после введения синактена (в минутах).

Таблица 2

Средние показатели (Ме, 10–90-й проценти) свободного кортизола (нмоль/л) в слюне на протяжении дня у пациентов с БИК до лечения и в стадии ремиссии после лечения (аденоэктомия, протонотерапия)

Группа	8 ч 30 мин — 9 ч 30 мин	15 ч 30 мин — 16 ч 30 мин	22 ч — 23 ч
Пациенты с БИК до лечения	35,7 (20–66)	15,2 (5–40)	26 (15–79)
$p_1$	0,0007*	0,014	0,0003*
$p_2$	0,0002*	0,301	0,0004*
Пациенты с БИК в стадии ремиссии	14,1 (6,6–21)	6,6 (4–30)	8,3 (2–12)
$p_1$	0,849	0,066	0,0001
Контрольная группа	14,9 (6,8–25,9)	6,3 (3,4–18,4)	1,6 (0,6–3,3)

Примечание. \* — статистическая значимость различий,  $p_1$  — сравнение с контрольной группой,  $p_2$  — сравнение с группой пациентов в стадии ремиссии.

до лечения. Содержание свободного кортизола в слюне в дневные часы снижалось по сравнению с утренними значениями в среднем на 60%, в вечернее время — на 48% (у здоровых людей — на 89%).

У пациентов с БИК в стадии ремиссии (после аденоэктомии и протонотерапии) содержание свободного кортизола в слюне в утренние и вечерние часы было снижено по сравнению с пациентами до лечения (см. табл. 2). Средний уровень кортизола в слюне в утреннее (14,1; 6,6–21 нмоль/л) и в дневное время (6,6; 4–30 нмоль/л) не отличался от показателей контрольной группы. Однако в вечерние часы средний уровень свободного кортизола (8,3; 2–12 нмоль/л) был значительно выше ( $p = 0,001$ ), чем у пациентов контрольной группы (1,6; 0,6–3,3 нмоль/л). Таким образом, несмотря на значимые различия уровня свободного кортизола в слюне в утренние часы у пациентов с БИК до лечения и здоровых людей, индивидуальные показатели последних в области высоких значений перекрывают область низких показателей больных (рис. 4).

В то же время вечером минимальный уровень свободного кортизола в слюне у пациентов с БИК почти в 3 раза превышает максимальный уровень гормона, регистрируемый у здоровых людей в данное время суток. В диагностике БИК чувствительность и специфичность метода определения свободного кортизола в слюне в 22 ч — 23 ч, по нашим данным, составляет 100%.

Для диагностики синдрома Кушинга по вечернему уровню свободного кортизола в слюне предлагаются различные границы раздела от 3,6 [14] и 5,6 нмоль/л [24] до 7,7 [2] и 15,2 нмоль/л [12]. По нашим данным, диагностический порог превышает 4 нмоль/л. Однако необходимо учитывать, что небольшое количество обследованных пациентов на этапе диагностики БИК ( $n = 7$ ) ограничивает толкование операционных характеристик метода.

Кроме того, диагностический порог для разграничения "норма — патология" обычно базируется, как и в нашей работе, на сравнении с результатами определения свободного кортизола у здоровых людей. Имеются единичные сообщения по расчету

диагностического порога пациентов с БИК по сравнению с ожирением (5,6 нмоль/л; чувствительность 100%, специфичность 96%) [24]. В то же время, по другим данным [20], у пациентов с ожирением (ИМТ > 39 кг/м<sup>2</sup>) вечерний уровень свободного кортизола в слюне не отличался от такового у здоровых людей — 2,1 (0,3–4,4) и 1,7 (0,6–3,0) нмоль/л соответственно. В качестве диагностического порога исследователи использовали содержание свободного кортизола в слюне более 6 нмоль/л, что обеспечивало 100% чувствительность и специфичность диагностики синдрома Кушинга.

Учитывая, что гиперкортизолемия может наблюдаться и при других ситуациях (психические расстройства, сахарный диабет 2-го типа, алкоголизм, беременность и др.), необходимо проведение дальнейших исследований с увеличением числа пациентов с БИК и характеристикой адекватных контрольных групп сравнения с вышеперечисленной патологией.

Анализ результатов содержания свободного кортизола в слюне в различных публикациях демонстрирует значительный разброс в абсолютных показателях гормона, как у здоровых людей, так и у больных БИК. По данным различных авторов, у здоровых людей утренние показатели кортизола в слюне варьируют в пределах 15,9 ± 1,96 [16], 8,2–52,4 [17], 14,6 ± 1,4 [13], 13,4 ± 3,2 [19], 17,9 ± 1,9 [12], 11,6 (2,5–25,4) нмоль/л [20]. Различия в по-

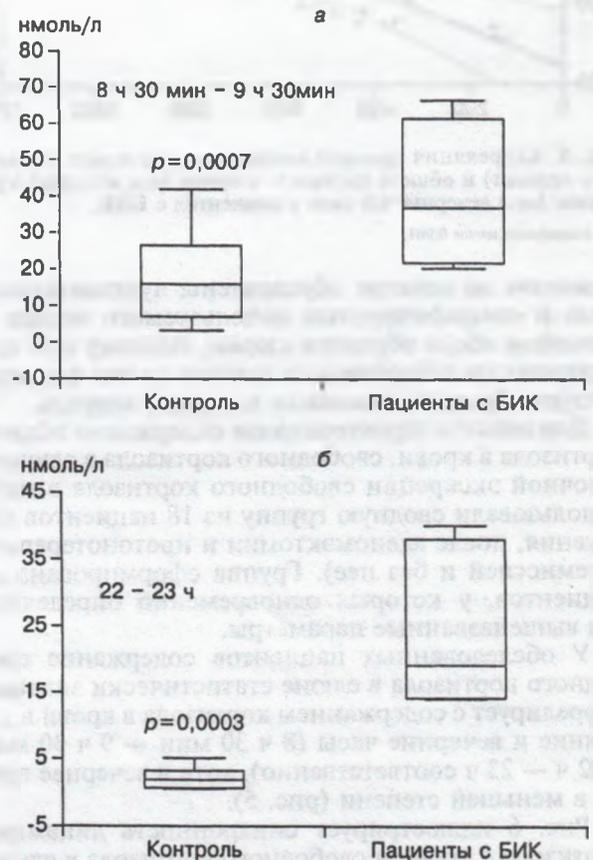


Рис. 4. Средние показатели уровня свободного кортизола в слюне в утренние (а) и вечерние (б) часы у пациентов с БИК до лечения и здоровых людей (Ме, 10, 90-й проценти).

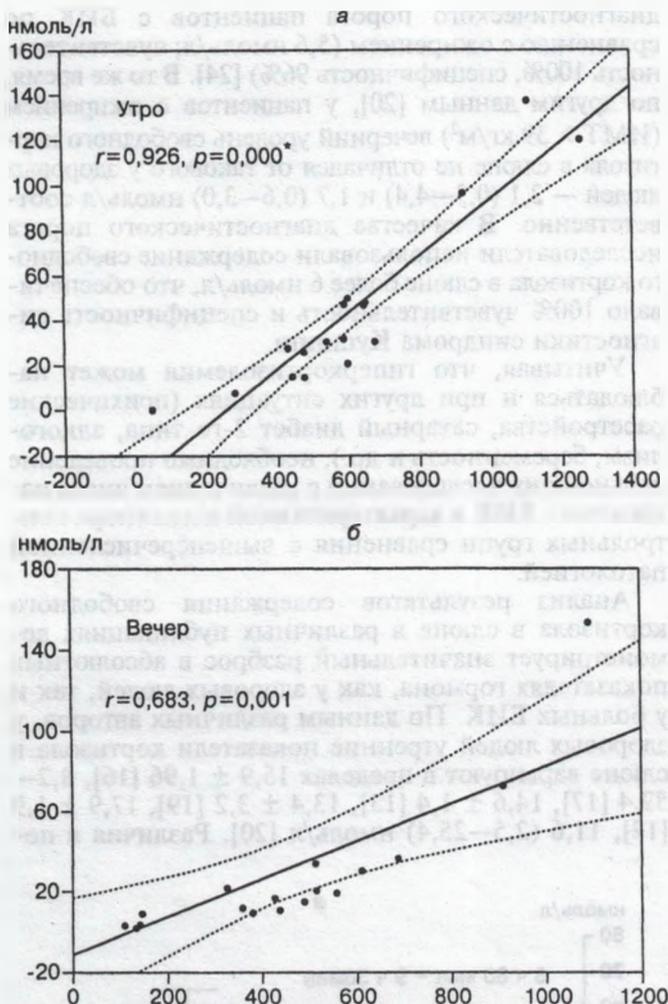


Рис. 5. Корреляция уровней свободного кортизола в слюне (оси ординат) и общего кортизола в крови (оси абсцисс) в утренние (а) и вечерние (б) часы у пациентов с БИК.

\* — корреляция менее 0,001.

казателях во многом обусловлены чувствительностью и специфичностью используемого метода и способом сбора образцов слюны, поэтому при интерпретации лабораторных данных на эти факторы следует обращать внимание в первую очередь.

Для анализа характера связи содержания общего кортизола в крови, свободного кортизола в слюне и суточной экскреции свободного кортизола в моче использовали сводную группу из 18 пациентов (до лечения, после аденомэктомии и протонотерапии, с ремиссией и без нее). Группа сформирована из пациентов, у которых одновременно определяли все вышеназванные параметры.

У обследованных пациентов содержание свободного кортизола в слюне статистически значимо коррелирует с содержанием кортизола в крови в утренние и вечерние часы (8 ч 30 мин — 9 ч 30 мин и 22 ч — 23 ч соответственно), хотя в вечернее время в меньшей степени (рис. 5).

Рис. 6 иллюстрирует синхронность динамики кортизола в крови и свободного кортизола в слюне у отдельных пациентов с БИК.

Регрессионный анализ выявил также статистически значимую прямую зависимость свобод-

ного кортизола в слюне и общего кортизола в крови с экскрецией свободного кортизола в суточной моче:

- свободный кортизол в моче/свободный кортизол в слюне (утро:  $r = 0,886$ ;  $p = 0,0002$ );
- свободный кортизол в моче/свободный кортизол в слюне (вечер:  $r = 0,835$ ;  $p = 0,0001$ );
- свободный кортизол в моче/общий кортизол в крови (утро:  $r = 0,901$ ,  $p = 0,0003$ );
- свободный кортизол в моче/общий кортизол в крови (вечер:  $r = 0,510$ ,  $p = 0,037$ ).

*Малая дексаметазонавая проба (ночной тест с 1 мг дексаметазона, МДП).* У пациентов с БИК в активной фазе (рис. 7) средний уровень свободного кортизола утром до приема дексаметазона составляет  $76,1 \pm 34,0$  нмоль/л, а после приема дексаметазона —  $41 \pm 26$  нмоль/л. В среднем у больных в активной фазе МДП вызывает снижение содержания свободного кортизола в слюне на  $49 \pm 14\%$ . Эти данные совпадают с результатами оценки теста по динамике кортизола в крови. Средние показатели кортизола в крови до и после проведения МДП у больных в активной фазе составляют  $793 \pm 191$  и  $583 \pm 151$  нмоль/л. Степень подавления уровня кортизола в крови у этих пациентов при проведении МДП составляла  $33 \pm 13\%$ . При проведении у этих же пациентов большой дексаметазонавой пробы содержание свободного кортизола в слюне и общего кортизола в крови снижалось на  $83 \pm 10$  и  $64 \pm 19\%$  соответственно.

При проведении МДП у пациентов в стадии ремиссии (см. рис. 7) средний уровень свободного кортизола утром до приема дексаметазона составлял  $15,2 \pm 7,1$  нмоль/л, а после приема дексаметазона —  $1,8 \pm 1,2$  нмоль/л. В среднем у больных в стадии ремиссии в условиях МДП содержание свободного кортизола в слюне снижается на  $89 \pm 6\%$ . Эти данные также полностью совпадают с результатами оценки теста по динамике кортизола в крови. Средние показатели кортизола в крови до и после проведения МДП у пациентов в стадии ремиссии составляют  $343 \pm 95$  и  $31 \pm 24$  нмоль/л. Степень подавления уровня кортизола в крови составляла  $88 \pm 10\%$ .

Выраженное в процентах снижение концентрации кортизола в крови и концентрации свободного кортизола в слюне в ответ на введение дексаметазона у пациентов с БИК характеризуется прямой линейной зависимостью ( $r = 0,826$ ;  $p = 0,0002$ ).

*Свободный кортизол в слюне в качестве маркера мониторинга терапии надпочечниковой недостаточности производными гидрокортизона.* Наибольший интерес представляет возможность использования данного маркера для мониторинга заместительной гормональной терапии, поскольку неинвазивность получения образцов слюны дает возможность проводить частый сбор образцов в различных временных режимах и тем самым проследить индивидуальную фармакокинетику вводимого препарата.

Как показали первые результаты (рис. 8), заместительная терапия препаратом кортеф в дозе 10 мг вызывает значимый подъем уровня свободного кортизола в слюне у пациентов с вторичной хронической надпочечниковой недостаточностью. Пиковые значения регистрируются через 1—2 ч по-

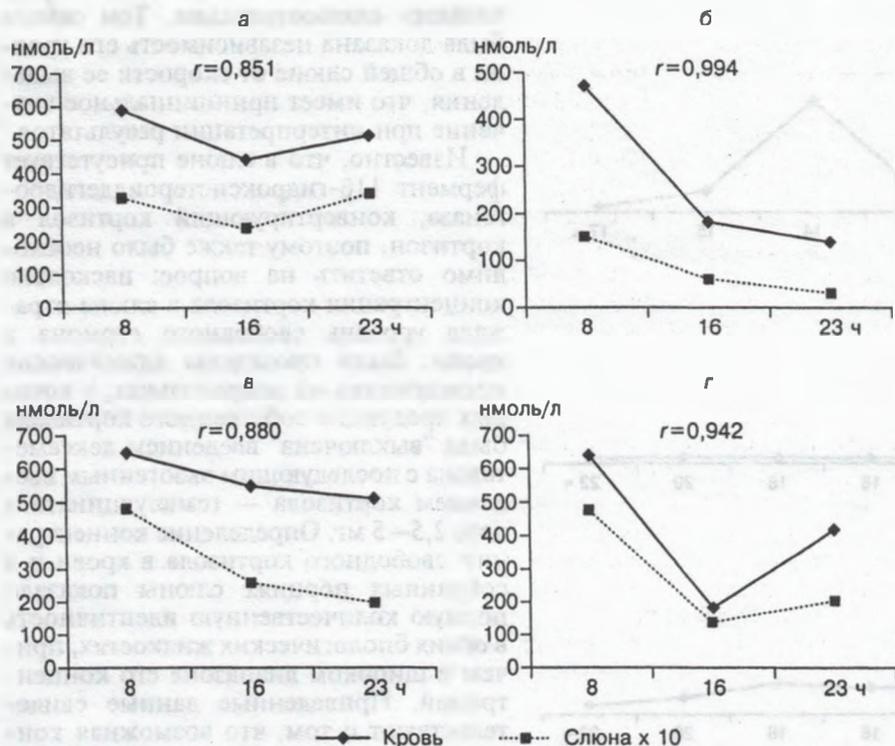


Рис. 6. Сравнительная динамика кортизола в крови и свободного кортизола в слюне у отдельных пациентов на протяжении дня.

а — пациент Ж., БИК, АКТГ-эктопия (?), до лечения; б — пациент Ш., БИК, после протонотерапии, ремиссия; в — пациент Г., БИК, до лечения; г — пациент Н., БИК, после аденоэктомии, без ремиссии.

сле приема кортефа. Наблюдаются индивидуальные различия в интенсивности повышения уровня свободного кортизола в слюне. Абсолютные значения зарегистрированных максимальных концентраций после утренней дозы кортефа 10 мг колеблются в пределах 30—379 нмоль/л. Исходные уровни кортизола в слюне в утренние часы до приема препарата составляют 0,7—3,3 нмоль/л (в контрольной группе 7—26 нмоль/л), что отражает глубокую надпочечниковую недостаточность у всех пациентов. Прием кортефа в дозе 5 мг (в обеденное время) на фоне остаточного эффекта предшествующей утренней дозы препарата не вызывает пикового повышения содержания свободного кортизола в слюне (см. рис. 8, пациент Се).

Мы обследовали также группу пациентов с идиопатической пузырчаткой, которые длительное время находились на терапии метилпреднизолоном по специальной схеме с исходной максимальной дозой препарата 80 мг и последовательным поэтапным снижением дозы. Длительность каждого этапа снижения дозы определялась клиническим течением заболевания.

Как показали результаты обследования, у 4 пациентов (рис. 9),

принимавших в момент обследования метипред в дозе 4—16 мг/сут, регистрировался очень низкий уровень кортизола в слюне — 1,3 (0,6—6,7) нмоль/л, что в 5—10 раз ниже нормальных значений у здоровых людей — 14,9 (7—26) нмоль/л.

Можно полагать, что уровень свободного кортизола в слюне является чувствительным маркером подавления секреции эндогенного кортизола при терапии метилпреднизолоном и может быть использован для индивидуального мониторинга терапии синтетическими глюкокортикоидами (СГК).

В заключение необходимо отметить, что во всех случаях при оценке адекватности заместительной терапии СГК могут возникать определенные трудности в интерпретации результатов, особенно по уровню общего кортизола в крови и в меньшей степени — по уровню свободного кортизола в слюне и в моче [1, 3, 7, 8, 11, 15, 18]. Эти трудности связаны с такими факторами, как:

— наличие перекрестных реакций в процессе иммуноанализа кортизола с близкими по структуре СГК. При этом в зависимости от химического строения препарата и его фармакокинетики изменяется интенсивность и динамика его интерферирующего эффекта. В приведенном случае (см. рис. 9), судя по очень низкому уровню кортизола, метипред не имеет значимой перекрестной реакции;

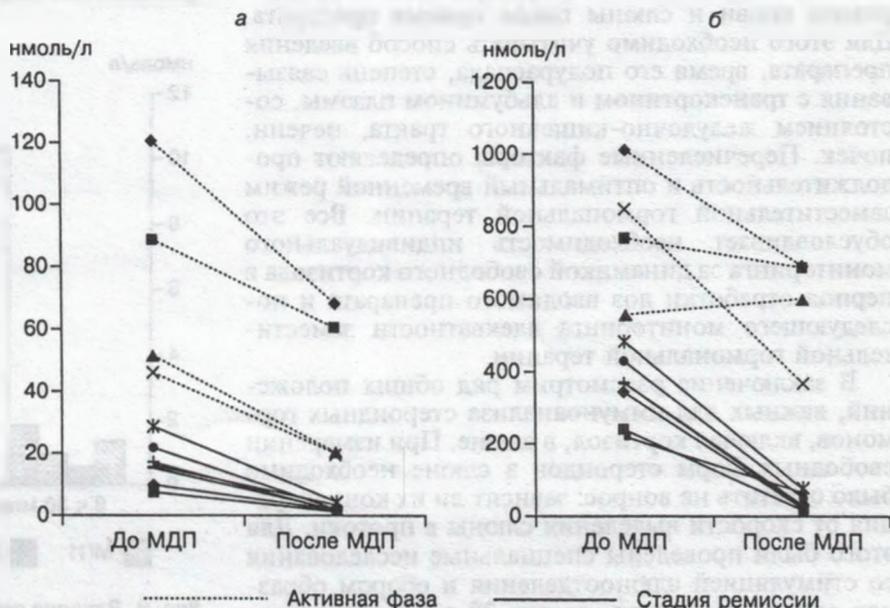


Рис. 7. Индивидуальная динамика свободного кортизола в слюне (а) и крови (б) при проведении МДП у пациентов с БИК в активной фазе и в стадии ремиссии.

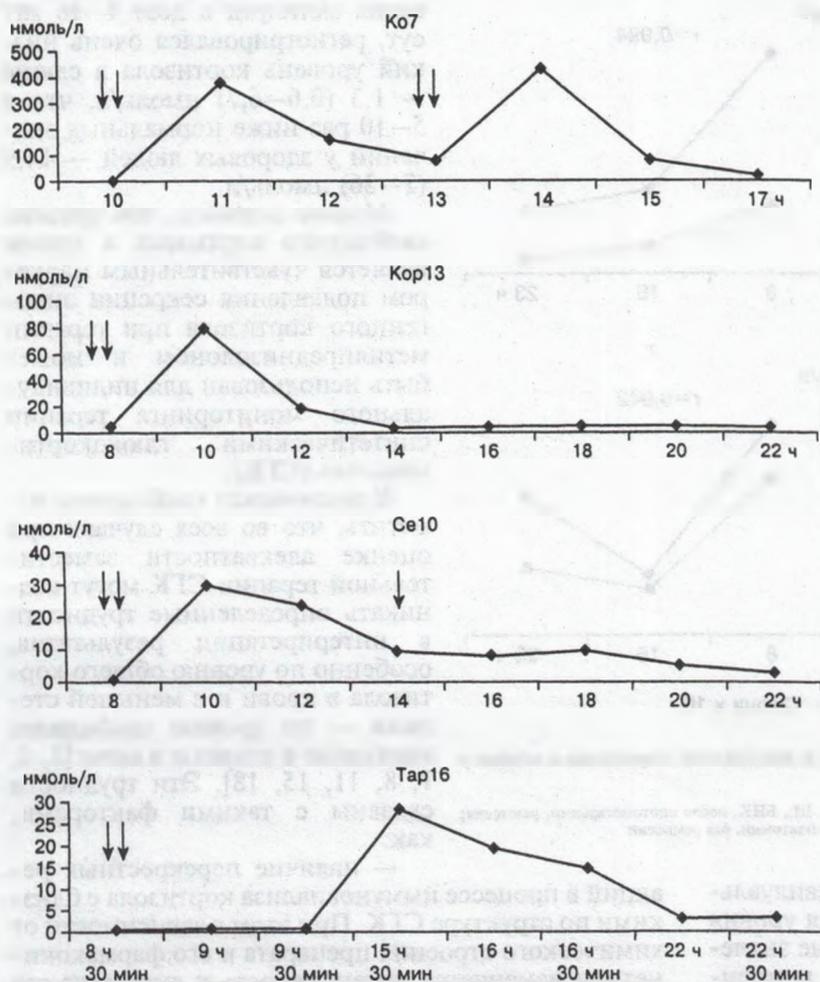


Рис. 8. Индивидуальная фармакокинетика экзогенного кортизола (кортеф) в слюне у пациентов с вторичной надпочечниковой недостаточностью (↓↓ — прием 10 мг, ↓ — прием 5 мг).

— обоснованность выбора времени забора образцов крови и слюны после приема препарата. Для этого необходимо учитывать способ введения препарата, время его полураспада, степень связывания с транскортином и альбумином плазмы, состоянием желудочно-кишечного тракта, печени, почек. Перечисленные факторы определяют продолжительность и оптимальный временной режим заместительной гормональной терапии. Все это обуславливает необходимость индивидуального мониторинга за динамикой свободного кортизола в период отработки доз вводимого препарата и последующего мониторинга адекватности заместительной гормональной терапии.

В заключение рассмотрим ряд общих положений, важных для иммуноанализа стероидных гормонов, включая кортизол, в слюне. При измерении свободных форм стероидов в слюне необходимо было ответить на вопрос: зависит ли их концентрация от скорости выделения слюны в протоки. Для этого были проведены специальные исследования со стимуляцией слюноотделения и сбором образцов слюны по 50 мкл каждые 30 с. Последующие измерения концентрации кортизола показали отсутствие разницы в его содержании до и после ак-

тивации слюноотделения. Тем самым была доказана независимость его уровня в общей слюне от скорости ее выделения, что имеет принципиальное значение при интерпретации результатов.

Известно, что в слюне присутствует фермент 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа, конвертирующий кортизол в кортизон, поэтому также было необходимо ответить на вопрос: насколько концентрация кортизола в слюне отражала уровень свободного гормона в крови. Были проведены клинические исследования на добровольцах, у которых продукция собственного кортизола была "выключена" введением дексаметазона с последующим экзогенным введением кортизола — гемисукцината в дозе 2,5—5 мг. Определение концентрации свободного кортизола в крови и в собранных порциях слюны показало полную количественную идентичность в обеих биологических жидкостях, причем в широком диапазоне его концентраций. Приведенные данные свидетельствуют о том, что возможная конверсия кортизола в кортизон хотя и имеет место, но существенно не влияет на количество кортизола в слюне [9].

В аналогичном исследовании с дексаметазоном и экзогенным введением кортизола и взятием крови со сбором слюны каждые 60 с было показано быстрое проникновение свободного кортизола в слюну из крови. Уже через 60 с его концентрация в слюне многократно выросла параллельно с увеличением его уровня в крови.

По уровню кортизола в слюне с частым ее забором можно проследить за физиологическими колебаниями активности гипо-

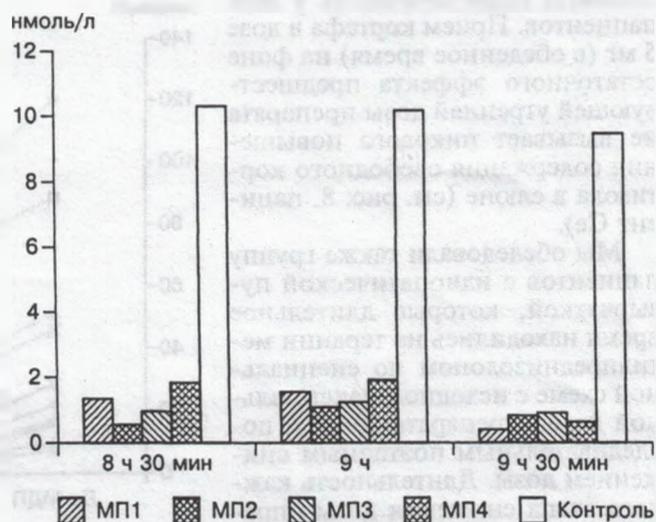


Рис. 9. Влияние терапии метипредом на уровень свободного кортизола в слюне у пациентов с идиопатической пузырчаткой (пациенты МП 1—4). Контроль отражает нижнюю границу нормальных значений для указанных временных интервалов.

таламо-гипофизарно-адреналовой системы на протяжении дня, месяца, года и т. д., тогда как по уровню кортизола в крови это сделать намного сложнее.

Исследование слюнной жидкости для определения кортизола существенно снижает затраты, так как в большинстве случаев не требует госпитализации больного. Однократный визит к доктору с получением четкой инструкции о правилах и временном интервале сбора слюны дома позволяет избежать стрессорных ситуаций, связанных с посещением госпиталя, взятием крови из вены и т. д.; кроме того, снижаются транспортные расходы, а также расходы на преаналитическом этапе, которые зачастую превышают стоимость самого гормонального теста.

Определение кортизола в слюне радикально облегчает проведение функциональных тестов с АКТГ, дексаметазоном, инсулином и исключает влияние стресса на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему, обусловленного многократным забором крови. И самое главное, содержание кортизола в слюне отражает концентрацию свободной, физиологически активной фракции гормона, циркулирующего в крови, тогда как его определение в сыворотке крови отражает уровень общего кортизола, т. е. и свободной фракции, и фракции, связанной с транскортином и альбумином, и измерение его концентрации не всегда можно рассматривать как следствие изменения функции системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники. Во многих случаях изменение его содержания в крови обусловлено нарушением связывающей способности транскортина, на продукцию которого в печени оказывают влияние ряд фармакологических препаратов, включая аспирин, а также изменение гормонального гомеостаза. Кортизолсвязывающий глобулин (транскортин) и альбумин исследуемой плазмы могут конкурировать с антисывороткой к кортизолу в иммунологической реакции и тем самым создавать "неспецифический эффект" с искажением полученных результатов. Эти проблемы требуют затратных технологических решений, чтобы уменьшить обозначенные помехи. Слюнная жидкость не содержит в значительных количествах белки и поэтому является оптимальным биологическим материалом, позволяющим избежать указанную проблему. Кроме того, определение кортизола в слюне, равно как и других стероидов, позволяет избежать проблемы матрикса в иммуноанализе и готовить калибрующую кривую стандарта не в безстероидной плазме (как при их определении в крови), а в буферном растворе. Это принципиально уменьшает стоимость технологии и повышает точность и надежность метода. Кроме того, в случае гемолиза крови регистрируются искажения результатов, что создает дополнительные диагностические трудности, особенно это проблематично для современных прямых автоматизированных систем определения стероидных гормонов.

Точность и надежность определения концентрации свободного кортизола в слюне была подтвер-

ждена референсным методом масс-спектрографии [21].

## Выводы

1. Содержание свободного кортизола в слюне является чувствительным и надежным маркером секреторной функции надпочечников.

2. Неинвазивность, доступность и простота получения образцов слюны в сочетании с высокой аналитической чувствительностью метода делают его оптимальным выбором при проведении динамических наблюдений и контроле за функцией железы.

3. Показана информативность данного метода в оценке разнонаправленных функциональных тестов с подавлением и стимуляцией секреции кортикостероидов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Barbetta L., Dall'Asta C., Re T., Libe R.* et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 2005. — Vol. 28. — P. 632—637.
2. *Castro M., Elias P. C., Quidute A. R.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 878—882.
3. *Devers M. C., Thomson A. H., Freel M.* et al. // *Endocr. Abstr.* — 2004. — Vol. 8. — P. 87.
4. *Dokmetas H. S., Colak R., Kelestimir F.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 3713—3719.
5. *Federenko I., Wust S., Hellhammer D. H.* et al. // *Psychoneuroendocrinology.* — 2004. — Vol. 29. — P. 174—184.
6. *Goncharov N., Katsya G., Dobracheva A.* et al. // *Aging Male.* — 2006. — Vol. 9. — P. 111—122.
7. *Jerjes W. K., Cleare A. J., Wood P. J., Taylor N. F.* // *Clin. Chim. Acta.* — 2006. — Vol. 364. — P. 279—286.
8. *Lee H. J., Yoo J. Y., Kim Y. G.* et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 42. — P. 519—525.
9. *London J., Smith D., Perry L.* et al. // *Immunoassay of Steroid in Saliva / Eds G. Read et al.* — 1982. — P. 300—307.
10. *Marcus-Perlman Y., Tordjman K., Greenman Y.* et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 2006. — Vol. 64. — P. 215—218.
11. *Masharani U., Shiboski S., Eisner M. D.* et al. // *Psychoneuroendocrinology.* — 2005. — Vol. 30. — P. 744—752.
12. *Papanicolaou D. A., Mullen N., Kyrou I., Nieman L. N.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 4515—4521.
13. *Putignano P., Toja P., Dubini A.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 4153—4157.
14. *Raff H., Raff J. L., Findling J. W.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 2681—2686.
15. *Rovensky J., Imrich R., Koska J.* et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 62. — P. 674—676.
16. *Simunkova K., Hampf R., Hill M.* et al. // *Physiol. Res.* — 2006.
17. *Trilck M., Flitsch J., Ludecke D. K.* et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2005. — Vol. 113. — P. 225—230.
18. *Tunn S., Mollmann H., Barth J.* et al. // *Clin. Chem.* — 1992. — Vol. 38. — P. 1491—1494.
19. *van Aken M. O., Romijn J. A., Miltenburg J. A., Lentjes E. G.* // *Clin. Chem.* — 2003. — Vol. 49. — P. 1408—1409.
20. *Viardot A., Huber P., Puder J. J.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 5730—5736.
21. *Walker R., Joyce B., Dyas J.* et al. // *Immunoassay of Steroid in Saliva / Eds G. Read et al.* — 1982. — P. 308—316.
22. *Westermann J., Demir A., Herbst V.* // *Clin. Lab.* — 2004. — Vol. 50. — P. 11—24.
23. *Wust S., Wolf J., Hellhammer D. H.* et al. // *Noise Hlth.* — 2000. — № 7. — P. 79—88.
24. *Yaneva M., Mosnier-Pudar H., Dugué M.-A.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 3345—3351.

Поступила 06.04.07

## ◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Н. А. ПЕТУНИНА, 2008

УДК 616.441-053.88-07-08

Н. А. Петунина

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ**

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

Возраст является одним из самых значимых факторов риска развития заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Так, аутоиммунный тиреоидит гораздо чаще встречается у женщин старше 60 лет по сравнению с лицами молодого возраста. Распространенность заболевания у пожилых достигает 6—11% по сравнению с 0,1—1,2% в молодом возрасте. Среди больных с синдромом тиреотоксикоза лица старше 65 лет составляют 15%. Скрининг "здоровой" популяции в возрасте старше 60 лет, проведенный в рамках Фрамингемского исследования, выявил наличие синдрома тиреотоксикоза у 2,3% мужчин и 5,9% женщин. Эпидемиология синдрома тиреотоксикоза неоднократно становилась предметом исследования:

— Викгемское исследование (Whickham survey) поперечное (cross-sectional study, одномоментное) показало, что распространенность манифестного тиреотоксикоза в группе взрослых женщин достигает 2% (в 10 раз выше, чем у мужчин). Распространенность субклинического тиреотоксикоза у взрослых составила 2—3% от всей когорты.

— Фрамингемское кардиологическое исследование (Framingham Heart Study) охватывало 2575 пациентов в возрасте 60 лет и выявило подавленный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у 3,9% (половина из них принимала препараты тиреоидных гормонов), манифестный тиреотоксикоз — в 0,2% случаев.

— Колорадское исследование — субклинический тиреотоксикоз был выявлен у 2,1% всех взрослых, но в 20% случаев у принимавших препараты тиреоидных гормонов.

— Третье национальное исследование в США (Third National Health and Nutrition Examination Survey) — манифестный тиреотоксикоз выявлен у 0,5%, а субклинический у 0,8% взрослой популяции.

Повышение уровня ТТГ более 5 мкЕд/л (субклинический гипотиреоз — СГ) было выявлено у 8% обследованных лиц по результатам Фрамингемского исследования. По данным других исследователей, распространенность субклинического гипотиреоза у пожилых людей достигает 14,4%. У пожилых лиц, безусловно, чаще встречается и узловой зоб.

Особенности диагностики и лечения тиреоидных нарушений у пожилых зависят от неспецифических клинических проявлений гипотиреоза, атипичных клинических проявлений тиреотоксикоза и нередко существующих сопутствующих заболева-

ний. Среди пожилых пациентов отмечен высокий процент недиагностированных форм нарушения функционального состояния ЩЖ. Нередко такие классические проявления гипотиреоза, как депрессия, запоры, непереносимость холода, сухость кожи, ухудшение слуха, могут быть оценены как симптомы физиологического старения. Одно из возрастных изменений у больных с нарушениями функции ЩЖ — сглаживание клинических симптомов заболевания. Нередко единственным симптомом гипотиреоза у пожилых пациентов может быть гидроперикард либо церебральные дисфункции либо психозы. Результаты эпидемиологических исследований, представленные выше, демонстрируют, что в старости тиреотоксикоз встречается реже, чем гипотиреоз. Хотя у пожилых и намного труднее диагностировать гипертиреоз, потому что его проявления, как и гипотиреоза, могут быть стертыми или несколько нетипичными. Повышенная раздражительность, нервозность и лабильность, столь характерные для лиц молодого возраста, у них отсутствуют. Медикаменты также изменяют картину заболеваний ЩЖ — например, β-блокаторы могут сглаживать такие симптомы, как тахикардия и тремор, при повышении функции ЩЖ. Чаще имеют место апатия, сонливость, что обычно расценивается как сенильные проявления. Уменьшение массы тела у больных пожилого возраста наблюдается на фоне сниженного аппетита, что часто диктует необходимость исключения патологии желудочно-кишечного тракта. Гастроскопия и другие исследования, проводимые до компенсации тиреотоксикоза, могут способствовать резкому ухудшению состояния пациента. Несмотря на атипичную клинику, если гипертиреоз заподозрен, то подтвердить его достаточно легко.

В этой связи, учитывая трудности клинической диагностики заболевания, у пожилых больных повышается значение лабораторной диагностики. В пожилом возрасте меняется динамика тиреоидных гормонов:

— концентрация тироксина ( $T_4$ ) в сыворотке с возрастом не уменьшается;

— с возрастом снижаются поглощение ЩЖ  $^{131}I$  и секреция  $T_4$ ;

— параллельно снижению секреции  $T_4$  замедляется его метаболизм и клиренс;

— с возрастом происходит замедление периферической конверсии  $T_4$  в трийодтиронин ( $T_3$ );

— концентрация ТТГ с возрастом не меняется.

Используемые на практике показатели функции ЩЖ информативны в отношении функции ЩЖ пожилых людей.

Представленные данные позволяют сделать вывод о том, что для диагностики заболеваний ЩЖ у лиц старшей возрастной группы могут быть использованы общепринятые лабораторные нормы.

Наличием целого ряда болезней в пожилом возрасте обусловлена необходимость учитывать влияющие лекарства на результаты определения тиреоидных гормонов. Скажем, ряд лекарственных препаратов, особенно содержащих йод, могут повышать функцию ЩЖ или изменять результаты анализов. Необходимо учитывать факт получения пациентками гормонозаместительной терапии, препаратов типа даназола и кордарона. Наряду с нередко имеющимися сопутствующими хроническими заболеваниями названные выше медикаменты могут существенным образом изменить полученные лабораторные данные.

С возрастом функция ЩЖ не претерпевает особых изменений, однако анализ крови на гормоны нередко свидетельствует о существенных отклонениях от нормы. Это обусловлено распространенностью "нетиреоидных" заболеваний, которые затрудняют интерпретацию результатов исследований. Недостаточное и несбалансированное питание, декомпенсированный сахарный диабет, болезни печени, сердца, цереброваскулярные нарушения и злокачественные опухоли выступают в качестве факторов, в типичных случаях снижающих уровень общего и свободного  $T_3$  сыворотки, реже — уменьшающих концентрацию общего и свободного  $T_4$  и умеренно увеличивающих или подавляющих ТТГ. К интерпретации результатов следует относиться с осторожностью, и, если клиническая картина выражена неярко, постановка диагноза должна быть отложена до полного прояснения картины болезни. Так, изолированное повышение ТТГ может быть обусловлено следующими причинами:

- неонатальный период;
- влияние некоторых фармакологических препаратов;
- центральный гипотиреоз;
- резистентность к тиреоидным гормонам;
- тиреотропинома;
- психические заболевания;
- первичная надпочечниковая недостаточность;
- синдром эутиреоидной патологии;
- хроническая почечная недостаточность.

Как уже было отмечено выше, диагноз гипертиреоза неоправданно редко ставится у пожилых.

Большинство случаев тиреотоксикоза в старости являются следствием:

- болезни Грейвса (диффузный токсический зоб — ДТЗ);
- узлового токсического зоба;
- многоузлового токсического зоба;
- подострого тиреоидита;
- бессимптомного тиреоидита;
- йодиндуцированного тиреотоксикоза.

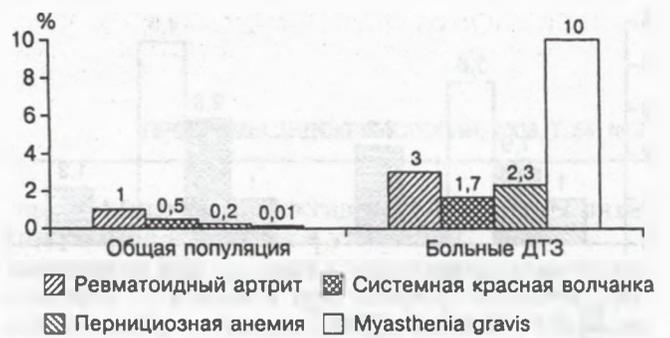


Рис. 1. Сопутствующая аутоиммунная патология при болезни Грейвса.

Как известно, причины развития гипертиреоза зависят от уровня йодного обеспечения. Так, в йодобеспеченных регионах самой частой причиной является болезнь Грейвса (ДТЗ), в то время как при йодном дефиците болезнь Грейвса конкурирует с дисфункциональной автономией ЩЖ (узловой и многоузловой токсический зоб). Нередко болезнь Грейвса сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями. Как известно, у молодых пациентов наиболее часто подобные варианты представлены эндокринной офтальмопатией. Среди лиц пожилого возраста излюбленные сочетания аутоиммунных заболеваний и болезни Грейвса представлены на рис. 1.

Отмечено, что до 25% пожилых больных с тиреотоксикозом имеют стертую клиническую симптоматику. Зачастую у лиц пожилого и старческого возраста на первый план выходит кардиальная симптоматика при отсутствии других внешних проявлений заболевания. В этой возрастной группе у 20% больных заболевание манифестирует впервые возникшим пароксизмом мерцания предсердий. Неэффективность антиаритмической терапии у пожилых должна нацеливать врачей на исключение у них тиреотоксикоза как причины расстройства сердечного ритма. Если такое предположение подтвердится, достичь положительного результата можно только на фоне компенсации тиреотоксикоза, сочетая антиаритмические средства с тиреостатиками (30—60 мг/сут метимазола 4—6 нед на начальном этапе). Препарат, выпускаемый в дозе 10 мг, повышает приверженность терапии у пожилых, уменьшая количество таблеток на прием.

Если у молодых людей в подавляющем большинстве случаев при наличии тиреотоксикоза встречается зоб, то у пожилых этот признак встречается в 60% случаев, а у лиц старческого возраста — только в 14% случаев. В старшей возрастной группе преобладают узловые формы зоба. Офтальмопатия крайне редко встречается у гериатрических пациентов.

У пожилых пациентов начальные кардиальные проявления тиреотоксикоза могут ограничиваться одной тахикардией. В этой группе пациентов другие классические признаки тиреотоксикоза могут отсутствовать, возможно, вследствие родственных изменений в адренергической активности по мере старения. При появлении мерцательной аритмии представление кардиальных симптомов может

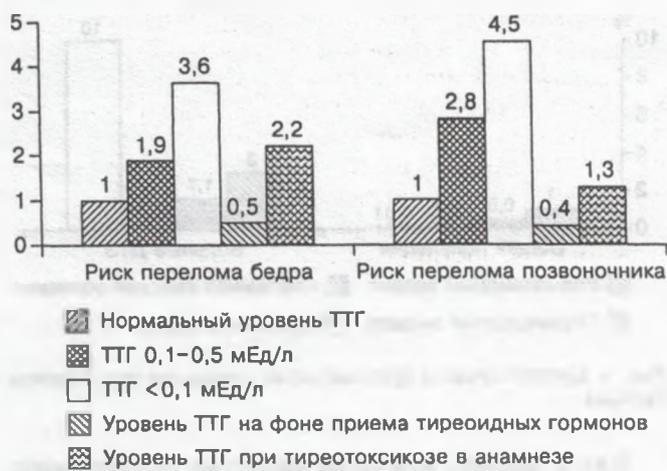


Рис. 2. Сниженный уровень ТТГ — фактор риска перелома бедра и позвонков у женщин постменопаузального возраста (Bauer D. и соавт., 2001).

расширяться, вплоть до развития одышки, периферических отеков, обусловленных сердечной недостаточностью.

Больных тиреотоксикозом могут беспокоить боли в груди, подобные стенокардии, возможно, вследствие коронарораспазма или дисбаланса между потреблением кислорода и потребностью в нем миокарда в условиях усиленной работы. Симптомы стенокардии обычно пропадают после компенсации тиреотоксикоза. У пациентов старшей возрастной группы наличие тиреотоксикоза может послужить пусковым механизмом к манифестации скрытой ишемической болезни сердца (ИБС) или вызвать различную степень гипертрофии левого желудочка. У некоторых пациентов может развиваться сердечная недостаточность и дилатация левого желудочка.

При обследовании выявляется тахикардия в сочетании с высоким пульсовым давлением с увеличенным систолическим и сниженным диастолическим артериальным давлением (АД). Однако в большей степени АД может быть повышено у пожилых пациентов за счет снижения эластичности сосудистой стенки. У лиц более молодого возраста показатели АД, как правило, нормальные. Аускультация может выявить систолический шум, вызванный повышением кровотока через аортальный тракт, а также вследствие регургитации через митральный клапан, усиливающейся при наличии пролапса, дилатации левого желудочка или поражения аппарата сосочковых мышц. Иногда можно услышать шум трения перикарда во втором межреберье слева, который возникает за счет контакта между плевральной и перикардиальной поверхностями во время цикла сокращения.

Отеки нижних конечностей или наличие выпота в плевральной полости свидетельствуют о задержке жидкости и повышении содержания  $\text{Na}^+$  вследствие сердечной недостаточности или почечно-обусловленных нарушений ионного баланса. Редко знаками развившейся сердечной недостаточности могут быть наличие III тона и пароксизмального ночного диспноэ.

ЭКГ-исследование в большинстве случаев демонстрирует наличие синусовой тахикардии. В 10–15% случаев у больных регистрируется мерцание или трепетание предсердий, — это осложнение наиболее часто наблюдается у пожилых пациентов. Частота сокращения желудочков при мерцательной аритмии зачастую повышена вследствие улучшения проводимости в атриовентрикулярном узле. Большинство пациентов с мерцательной аритмией имели нарушение ритма в течение 4–8 нед до установления диагноза тиреотоксикоза. В случае отсутствия причин хронизации синусовый ритм восстанавливается самостоятельно через 8–12 нед после наступления эутиреоидного состояния у большинства пациентов. У пожилых больных, имевших в анамнезе мерцательную аритмию или другие заболевания сердца, вероятность спонтанного восстановления синусового ритма ниже. Наличие анатомических изменений митрального клапана или левого предсердия также позволяет предположить, что нормализация ритма сердца после нормализации уровня  $\text{T}_3$  и  $\text{T}_4$  может не наступить.

При общем обзоре причин мерцательной аритмии 5% из них приходится на явный или субклинический тиреотоксикоз.

Развитие мерцательной аритмии — потенциальная угроза развития тромбоэмболии и инсультов. Хотя повышение уровня эмболий и не отмечено, их появление наиболее вероятно у пожилых пациентов с параллельно существующим заболеванием сердца. Трепетание предсердий и другие суправентрикулярные тахикардии (включая пароксизмальную предсердную тахикардию) являются редкими нарушениями ритма для тиреотоксикоза. Фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия практически не встречаются.

Неспецифические изменения ЭКГ, наблюдаемые у больных с тиреотоксикозом, как правило, проявляются в сокращении интервала *PR* за счет повышения проводимости в атриовентрикулярном узле и подъема сегмента *ST* у пациентов с болями в сердце, сходными со стенокардией.

Неинвазивные диагностические методы исследования сердца, включающие радиоизотопную ангиографию для измерения фракции выброса левого желудочка и доплеровскую эхокардиографию для определения систолических и диастолических параметров, показали, что все аспекты сократимости левого желудочка повышены у больных с тиреотоксикозом при сравнении с контрольной группой и пациентами после терапии. Эти показатели применимы также к пациентам с субклиническим тиреотоксикозом. Таким образом, эффекты тиреоидных гормонов на сердце заключаются в повышении сократимости миокарда и показателей сердечного выброса и минутного объема. Результатом длительного воздействия тиреоидных гормонов является гипертрофия миокарда. Изучение гипертрофии миокарда в других клинических ситуациях, включающих поражения клапанного аппарата и гипертензии, позволяют предположить, что это патологический ответ, не являющийся обязательным условием развития тиреотоксикоза, особенно

на ранних стадиях, при которых систолическая и диастолическая функции сверхнормальны. Длительное течение болезни может привести к нарушению сердечной сократимости.

Сердечная недостаточность наблюдается у 15—25% больных с токсическим зобом. Большинство авторов отмечают, что данное осложнение чаще отмечается у пожилых больных и в отсутствие мерцательной аритмии является редкостью. В свете изменений сердечной гемодинамики такой результат неожидан и возникают два основных вопроса: либо это явная тиреотоксическая кардиомиопатия, либо какие-то другие факторы должны объяснить наличие сердечной недостаточности в отсутствие сопутствующей сердечной патологии.

Пациенты с субклиническим тиреотоксикозом также могут иметь тахикардию и клинически нераспознанные эпизоды мерцательной аритмии, которые спонтанно прекращаются. У пожилых пациентов с субклиническим тиреотоксикозом риск развития постоянной формы мерцательной аритмии в 3 раза выше, чем у молодых. Серьезную проблему представляет решение вопроса о целесообразности лечения субклинического тиреотоксикоза. Реальным поводом для беспокойства является связь между риском фибрилляции предсердий и субклиническим тиреотоксикозом, а также риск развития остеопороза (рис. 2). Однако целесообразность специфического лечения в таком случае требует пристального обдумывания, тем более что в рандомизированных испытаниях этот вопрос не изучался.

Лечение гипертиреоза сходно для пациентов любого возраста, хотя иногда врачи допускают незначительные различия у пожилых больных из-за наличия других заболеваний. Радиойодтерапия — это самый легкий и безопасный метод лечения гипертиреоза. У нас в стране лечение гипертиреоза у пожилых чаще всего консервативное, с использованием тиреостатиков,  $\beta$ -адреноблокаторов, симптоматической терапии. Необходимо учитывать, что пожилые пациенты с тиреотоксикозом могут быть менее чувствительны к ряду лекарственных препаратов, в частности к дигиталису. Соответственно необходима коррекция их доз. Роль антикоагулянтов у больных тиреотоксикозом в сочетании с мерцательной аритмией однозначно не определена. Результаты исследований, поддерживающих необходимость их применения, аккумулированы на малом объеме клинического материала, не подтвержденного длительными обширными исследованиями. У молодых пациентов с небольшой длительностью мерцательной аритмии и без сопутствующей болезни сердца применение антикоагулянтов не кажется обоснованным, поскольку синусовый ритм обычно восстанавливается вскоре после начала антигипертиреоидной терапии. Подобный подход может быть применен и к пожилым больным при отсутствии органического поражения сердца и длительной существующей мерцательной аритмии. В то же время пожилые пациенты с очевидными проявлениями сердечно-сосудистой патологии или при постоянной форме мерцательной аритмии должны получать терапию антикоагулянтами, как и больные с мерцательной аритмией без

тиреотоксикоза. Эффективность различных антикоагулянтов нуждается в уточнении.

Терапия  $^{131}\text{I}$ , по мнению большинства авторов, наиболее обоснована при неэффективности консервативного лечения. Хирургическая операция часто невозможна из-за тяжелой сопутствующей соматической патологии.

Перед проведением терапии  $^{131}\text{I}$  или операцией необходимо достичь эутиреоидного состояния с помощью тиамазола — 30—40 мг/сут на протяжении 4—6 нед.

Прекращение приема антигипертиреоидных средств рекомендовано за 1—1,5 нед до назначения  $^{131}\text{I}$ .  $^{131}\text{I}$  в виде капсулы или жидкости принимается внутрь 1 раз. Спустя 5—7 дней после его приема может быть возобновлено лечение тиреостатиками с постепенным снижением дозы на протяжении нескольких месяцев. При этом через 1—2 мес выработка тиреоидных гормонов начинает замедляться. Почти у всех пациентов после радиойодтерапии развивается гипотиреоз. Обычно это происходит в течение 1-го года после лечения, но возможно и позже, в любое время. Поэтому необходим обязательный пожизненный контроль функции ЩЖ. Гипотиреоз как естественный исход радикального лечения у этих пациентов следует компенсировать настолько минимальным количеством  $\text{T}_4$ , чтобы его было достаточно лишь для поддержания нормального уровня ТТГ в сыворотке крови. После того как тиреоидные гормоны вернуться к нормальному уровню, их необходимо проверить через 6 мес, а затем контролировать как минимум ежегодно.

Предельно субтотальная резекция ЩЖ — альтернатива медикаментозному методу и лечению гипертиреоза  $^{131}\text{I}$ . Хирургическое лечение требуется редко, в основном в тех случаях, когда имеется зоб, затрудняющий глотание или дыхание из-за давления на пищевод или трахею.

Распространенность гипотиреоза среди пожилых лиц колеблется от 0,9 до 17,5% в зависимости от этнической принадлежности, содержания йода в диете, пола и используемых критериев диагностики.

Главные причины пониженной функции ЩЖ в старости:

- аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит);

- случаи ятрогенного гипотиреоза вследствие предшествующих операций на ЩЖ, лечения  $^{131}\text{I}$ , антигипертиреоидными препаратами и облучения шеи и головы.

У пожилых лиц имеют место трудности диагностики заболевания из-за слабой выраженности клинических симптомов ("типичные" признаки гипотиреоза имеют место только в 25—70% случаев) и их сходства с обычными симптомами старения. В пожилом возрасте клиника гипотиреоза может быть стертой. Чаще в старшей возрастной группе наблюдаются неврологические проявления, такие как нарушение функции мозжечка и нейропатия, а также психические расстройства, включая депрессию, нарушение поведения и когнитивной функции. На первый план в клинической картине также выходят признаки поражения сердечно-сосудистой

системы: кардиалгии, нарушения ритма: синусовая брадикардия или тахикардия (при анемии и сердечной недостаточности), экстрасистолия, гидроперикард. Одним из характерных симптомов является наличие жидкости в перикарде (выявляется у 30—80% больных). Объем перикардального выпота может быть различным: от минимального, выявляемого лишь при УЗИ, до выраженного, приводящего к кардиомегалии и сердечной недостаточности. Наличие этих симптомов определяет необходимость дифференциальной диагностики с ИБС, атеросклеротическим кардиосклерозом, гипертонической болезнью, пороком сердца. Частое наличие сопутствующих заболеваний сердца, почек и других органов, а также стертость клинических проявлений являются причинами гиподиагностики гипотиреоза в пожилом возрасте. Пожилые пациенты более подвержены развитию микседематозной комы, занимающей важное место в дифференциальной диагностике ком, особенно сопровождающихся гипотермией. Гипотиреоз можно заподозрить при обнаружении необъяснимой гипонатриемии, повышенной креатининфосфокиназе, лактатдегидрогеназе, макроцитозе и анемии. В том случае, если причиной гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит, пациенты могут страдать и другими аутоиммунными заболеваниями, такими как сахарный диабет 1-го типа, витилиго или болезнь Аддисона. Диагноз первичного гипотиреоза ставится на основании снижения уровня свободного  $T_4$  сыворотки и повышения ТТГ. Об аутоиммунной этиологии свидетельствуют антитела к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину. Вместе с тем у пожилых пациентов диагноз аутоиммунного тиреоидита может быть затруднен отсутствием антител. Высокая распространенность гипотиреоза, неспецифичность симптоматики, а также моно- и асимптоматическое течение среди наиболее многочисленной группы — пожилых больных — приводят к тому, что ряд крупных эндокринологических ассоциаций предлагают проведение скрининговых исследований функции ЩЖ не только у новорожденных, но и у взрослых.

**Единого мнения о целесообразности проведения скрининга на выявление гипотиреоза в настоящее время не существует.**

Предложения сводятся к следующему:

— проводить скрининговые обследования уровня ТТГ у женщин старше 35 лет и у мужчин старше 50 лет (Danese и соавт., 1996);

— Американская тиреоидологическая ассоциация в 2000 г. предложила определять содержание ТТГ у всех взрослых в возрасте старше 35 лет с интервалом 5 лет;

— определять уровень ТТГ у всех женщин старше 50 лет, обратившихся к врачу (обзор Кокрановского общества, Nefland M., Redfern C., 1998).

**Субклинический гипотиреоз** — это синдром, при котором отмечают повышение концентрации ТТГ в крови на фоне нормального уровня свободных  $T_4$  и  $T_3$ . Термин "субклинический" в буквальном смысле означает отсутствие каких-либо клинических проявлений заболевания. На самом деле, ретроспективно, после обнаружения соответствующих

#### Распространенность СГ у лиц с гиперхолестеринемией

Автор	Год	Место проведения исследования	Количество обследованных	Субклинический гипотиреоз, %
J. Series и соавт.	1988	Шотландия	90	8,6
M. Ball и соавт.	1991	Англия	272	3,7
C. Glueck и соавт.	1991	США	395	2,5
M. O'Kane и соавт.	1991	Северная Ирландия	220	4,6
C. Rorkowski и соавт.	1992	Англия	200	4,0

гормональных сдвигов при лабораторном исследовании в 25—50% случаев имеющаяся у пациента симптоматика укладывается в клинику гипотиреоза (снижение познавательных функций, развитие депрессий, дислипидемий с повышением индекса атерогенности и др.). Исследования, проведенные в конце XX века, показали важность этой проблемы (см. таблицу).

Хотя гипотиреоз не считается традиционным фактором риска ИБС, характер нарушений липидного обмена при этих заболеваниях одинаков. Повидимому, свойственная гипотиреозу гиперлипидемия может способствовать ускорению атерогенеза и развитию ИБС. Наличие связи между СГ и риском развития атеросклероза и инфаркта миокарда было продемонстрировано в Роттердамском исследовании (2000 г.). Наибольший риск развития атеросклероза и инфаркта миокарда выявлен у пожилых женщин (средний возраст  $69 \pm 7,5$  года) с СГ и повышенным титром антител к ТПО.

Основные выводы из Роттердамского исследования (Нак А. и соавт., 2000):

— Выявляемость СГ в исследовании составила 10,8% (были исследованы случайным образом отобранные образцы от 1149 женщин).

— Около 1% исследуемой популяции имели ранее не выявленный явный гипотиреоз (повышенный уровень ТТГ, пониженный уровень свободного  $T_4$ ).

— СГ ассоциировался с более высокой выявляемостью атеросклероза аорты.

— СГ является сильным индикатором риска атеросклероза и инфаркта миокарда у пожилых женщин.

Лечение гипотиреоза заключается в назначении заместительной терапии левотироксином с поддержанием уровня ТТГ в нормальном диапазоне. Полная заместительная доза левотироксина у пожилых на 20—40% ниже, чем у лиц молодого возраста.

Исходя из механизма действия тиреоидных гормонов на миокард, большую осторожность следует проявлять у больных с кардиальной патологией и лиц старше 65 лет, у которых также может быть недиагностированное заболевание сердца. В этом случае тиреоидные гормоны увеличивают ЧСС и сердечный выброс, увеличивая потребности миокарда в кислороде. Однако повышенная сократимость миокарда снижает конечный диастолический объем и системное сосудистое сопротивление, за счет чего уменьшает потребности миокарда в кислороде.

При наличии у больного стенокардии лечение левотироксином в 38% случаев приводит к исчез-

новению ее симптомов; в 46% случаев не изменяет ее течения, в 16% случаев ухудшает ее (Браверман Л. И., 2000).

Ретроспективная оценка назначения тироксина 1503 больным гипотиреозом не выявила существенного риска побочных эффектов заместительной терапии у пожилых пациентов. Ухудшение течения кардиологической патологии отмечено только у 16% больных и в 2% случаев терапия тироксином впервые проявила признаки стенокардии. Тем не менее необходимо помнить о хорошо известных осложнениях терапии гипотиреоза у пациентов с тяжелой кардиальной патологией, даже при столь малой дозе левотироксина, как 25 мкг/сут, а именно: усиление ишемии миокарда; инфаркт миокарда; развитие аритмий; внезапная смерть.

Потому при появлении симптомов стенокардии у больного после начала лечения или усилении симптомов предшествующей стенокардии необходимо: снизить дозу левотироксина; исследовать коронарный кровоток; оптимизировать лечение исходной патологии миокарда.

Рассчитывая дозу левотироксина у больных с кардиальной патологией, исходят из средней потребности 0,9 мкг на 1 кг массы тела. Лечение следует начинать с 6,25—12,5—25 мкг (в зависимости от ситуации), увеличивая дозу по 25 мкг каждые 2 мес до нормализации уровня ТТГ.

Широкий спектр дозировок левотироксина позволяет добиться высокой точности при подборе дозы. Это очень важный аспект в лечении гипотиреоза, особенно у пациентов с кардиальной патологией. Кроме того, удобный режим дозирования и отсутствие необходимости делить таблетку повышают приверженность пациента лечению и соответственно обеспечивают лучший результат.

Увеличение дозы возможно лишь при отсутствии болей в области сердца, повышения АД и отрицательной динамики ЭКГ. При появлении клинических или ЭКГ-признаков ухудшения коронарного кровообращения дозу левотироксина уменьшают до предыдущей. В случае возникновения тахикардии или болей в области сердца для улучшения адаптации к тиреоидной терапии добавляют малые дозы  $\beta$ -блокаторов (анаприлин или обзидан 10—20 мг). Существует мнение, что при трудности компенсации гипотиреоза у пожилых пациентов показатель ТТГ может быть в пределах, не превышающих значений, характерных для СГ (не выше 10 мкЕд/л), а период подбора оптимальной дозы достигать 6 мес. Таким образом, для этой группы лиц оптимальной дозой левотироксина является не та, которая полностью восстанавливает нормальный уровень  $T_4$  и ТТГ в сыворотке, а та, которая смягчает симптоматику гипотиреоза, не ухудшая состояние сердца.

При сниженном уровне тиреоидных гормонов и нормальном содержании ТТГ следует подумать о "нетиреоидном" заболевании и последствиях лекарственной терапии, хотя причина может служить и вторичный гипотиреоз вследствие заболеваний гипофиза или гипоталамуса.

Снижение уровня  $T_3$  характерно и для лиц с застойной сердечной недостаточностью. М. Hamilton

и соавт. (1998) исследовали безопасность и гемодинамические эффекты внутривенного вливания  $T_3$  у больных с резко выраженной застойной сердечной недостаточностью и отметили, что  $T_3$  обычно хорошо переносился больными. Не выявлено его резкого влияния на ЧСС и интенсивность обменных процессов. Возрастал минутный объем сердца при уменьшении системного сосудистого сопротивления, что сопровождалось периферическим вазодилататорным эффектом. Сходные данные получили Р. Monguzzi и соавт. (1996), использовавшие средние дозы левотироксина для лечения застойной сердечной недостаточности у больных с дилатационной кардиомиопатией.

Как уже указывалось выше, при наличии аутоиммунного тиреоидита амиодарон, назначаемый по поводу нарушений ритма сердца, может ускорить наступление гипотиреоза.

Особенности лечения гипотиреоза, вызванного амиодароном, у больных с аутоиммунным тиреоидитом:

— Гипотиреоз чаще является транзиторным, однако в силу часто имеющейся необходимости продолжения приема амиодарона и длительности его периода полувыведения требует назначения левотироксина.

— Дозы левотироксина, необходимые для компенсации гипотиреоза могут превышать обычные из-за того, что амиодарон блокирует конверсию  $T_4$  в  $T_3$  (Rotti E., 2000).

— При СГ вопрос о необходимости терапии левотироксином решается индивидуально. Он может быть показан при сопутствующем нарушении липидного профиля и депрессии (Adlin V., 1998).

Эффективность лечения оценивают посредством контроля уровня ТТГ, который должен находиться в нормальном диапазоне (от 0,4 до 4 мЕд/л). После назначения полной заместительной дозы левотироксина натрия адекватность терапии оценивают через 2—3 мес. При нормальном уровне ТТГ повторный контроль рекомендуется провести через 4—6 мес в связи с возможностью увеличения клиренса левотироксина натрия после достижения эутиреоидного состояния, что потребует увеличения дозы препарата. В дальнейшем уровень ТТГ определяют ежегодно. При СГ, если принято решение не назначать левотироксин, также необходимо ежегодно определять концентрацию ТТГ.

Передозировка левотироксина, приводят к развитию СГ, опасна в основном двумя осложнениями: миокардиодистрофия с развитием мерцательной аритмии и синдром остеопении. Поздняя диагностика гипотиреоза и неадекватная терапия чреватые серьезными осложнениями: недостаточность дозы левотироксина способствует увеличению риска развития и прогрессирования ИБС вследствие дислипидемии, смерти от апноэ во сне, депрессии, гипотиреоидной комы.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Браверман Л. И. Болезни щитовидной железы. — М., 2000.  
Ингар С. Г. // Внутренние болезни / Под ред. Е. Браунвальда и др.: Пер. с англ. — М., 1994. — Кн. 9. — С. 94—134.

- Терещенко И. В. // Труды VI Российского национального конгресса "Человек и лекарство". — М., 1999. — С. 400—409.
- Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. — М., 2002.
- Bioncli B., Fazio S., Carella C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77. — P. 334.
- Braverman L. E., Utiger R. D. The Thyroid. — 7-th Ed. — New York, 1995.
- Buccino R. A., Spann J. F., Pool P. E. et al. // J. Clin. Invest. — 1967. — Vol. 46. — P. 1669.
- Dillmann W. H. // Am. J. Med. — 1990. — Vol. 88. — P. 62G.
- Friis T., Pedersen L. R. // Clin. Chim. Acta. — 1987. — Vol. 162. — P. 155—163.
- Gomberg-Maitland M., Frishman W. H. // Am. Heart J. — 1998. — Vol. 135. — P. 187—196.
- Hellermann J., Kahaly G. // Pneumologie. — 1996. — Vol. 50, N 5. — P. 375—380.
- Klein I., Ojamaa K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 339.
- Klein I., Ojamaa K., Powell S. // Hosp. Form. — 1993. — Vol. 28. — P. 848.
- Klein I., Ojamaa K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 1026.
- Merillon J. P., Passa P., Chastre J. // Br. Heart J. — 1981. — Vol. 46. — P. 137.
- Morkin E. // Circulation. — 1993. — Vol. 87. — P. 1451.
- Olshausen K. V., Bischoff S., Kahaly G. et al. // Am. J. Cardiol. — 1989. — Vol. 63. — P. 930.
- Pies M., Hellermann J., Treese N. et al. // Z. Kardiol. — 1995. — Bd 84, N 9. — S. 668—674.
- Polikar R., Albert G., Urs S., Nicod P. // Circulation. — 1993. — Vol. 87. — P. 1435.
- Satio I., Satura T. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1994. — Vol. 23, N 2. — P. 379—386.

Поступила 25.06.07

## ◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616-005.98-055.2-085.254.1.015.156

А. В. Древаль, Е. Г. Старостина, Т. С. Камынина, Ю. А. Ковалева

### ПСИХОЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ ДИУРЕТИК-ИНДУЦИРОВАННЫХ ОТЕКОВ

Отделение терапевтической эндокринологии (руководитель — проф. А. В. Древаль) Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского

Идиопатические отеки (ИО), т. е. задержка жидкости, не связанная с менструальным циклом или какими-либо заболеваниями, встречаются у 12—33% женщин репродуктивного возраста [1, 2, 4] и часто ведут к злоупотреблению диуретиками [7], что может стать причиной парадоксального усиления отеков (диуретик-индуцированные отеки — ДИО). Патогенез ИО неясен; возможно, в нем участвуют как центральные механизмы регуляции водно-солевого обмена, так и расширение и повышение проницаемости капилляров вследствие изменения тонуса вегетативных нервных окончаний, ортостатическая задержка натрия и воды и др. [3]. Длительное употребление диуретиков сопровождается развитием вторичного гиперальдостеронизма, подавлением секреции предсердного натрийуретического фактора, гиперренинемией и нередко — гипокалиемией. Отмена диуретиков в таких случаях проблематична из-за задержки жидкости и возможного развития сердечно-легочной недостаточности [5]. Если пациент обращается к врачу не при первом появлении отеков, а уже на фоне приема диуретиков, ретроспективный дифференциальный диагноз ИО и ДИО крайне сложен или невозможен [6]. ИО/ДИО в высокой степени ассоциированы с психическими расстройствами, чаще всего — с аффективными (расстройства настроения), расстройствами приема пищи и др. [2, 4, 7], причем ИО нередко манифестируют после психоэмоциональной травмы [3, 4].

В самом крупном исследовании пациенток с ИО [4] выявлена наиболее высокая корреляция между выраженностью субъективных жалоб на отеки и аффективными нарушениями (в частности, трево-

гой и депрессией). Связь между задержкой жидкости и эмоциональными расстройствами может опосредоваться через дофаминергические механизмы лимбико-гипоталамической области, влияющие одновременно и на продукцию антидиуретического гормона (АДГ), и на регуляцию эмоций и аффекта, и на вегетативную иннервацию мелких сосудов с тенденцией к их парезу и повышению проницаемости [3, 4, 8]. Когнитивные особенности (в частности, субъективное восприятие собственной внешности) у пациентов с аффективными расстройствами или находящихся в состоянии сильного стресса ведут к субъективной переоценке степени задержки жидкости [3, 4], последующему бесконтрольному приему диуретиков с развитием резистентности к ним и уже реальных отеков, индуцированы диуретиками (псевдоидиопатические отеки). Приводим клинический пример, иллюстрирующий ассоциацию ИО/ДИО с психическим расстройством.

Больная Ю., 23 года, поступила с жалобами на отеки ног, рук, лица и тела, возникающие при попытке отмены длительно принимаемых диуретиков; сухость во рту, слабость, головокружение, периодически появляющаяся тошнота вне связи с приемом пищи, отсутствие менструаций в течение 10 мес. Считает себя больной с 17 лет, когда после серьезной психической травмы (насильственная смерть родителей) появилась пастозность голеней, кистей рук, лица, которая, со слов пациентки, сопровождалась уменьшением объема мочи. Самостоятельно стала принимать фуросемид по 40 мг через день. В связи с недостаточным, по мнению больной, эффектом, в течение последующих 1,5 года постепенно увеличила суточную дозу фуросемида до 2200 мг (!). В 2001 г. обследована в НИИ урологии, где подтверждена удовлетворительная секреторная и эвакуаторная функция почек. В 2002 г. выявлены гипокалиемия 3,2 ммоль/л (норма 3,5—5,1), повышение уровня альдостерона крови до

5,12 нмоль/л (0,1—0,8); дальнейшее обследование и лечение не проводились. С 2002 г. в течение 3 лет "лечилась неадекватно" в Центре квантовой медицины, где, судя по описанию пациентки, среди прочего использовались техники релаксационной психотерапии и были дополнительно назначены гипотиазид 900 мг и альдактон 900 мг/сут. На этом фоне снизила суточную дозу фуросемида с 2200 до 1000 мг, затем в 2004 г. — до 120 мг, дозу гипотиазида — до 100 мг, альдактона — до 400 мг/сут. В 2005 г. амбулаторно были выявлены гипокалиемия — 2,0 мэкв/л, гипонатриемия — 120 мэкв/л (без каких-либо клинических симптомов), гипохлоремия — 87 ммоль/л, уровень альдостерона 5,6 нмоль/л. Направлена в эндокринологическое отделение МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского в связи с гипонатриемией для исключения синдрома неадекватной секреции (СНС) АДГ и установления диагноза.

При поступлении состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожные покровы обычной окраски, нормальной влажности. Периферических отеков нет. Индекс массы тела (ИМТ) 15,9 кг/м<sup>2</sup>. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы относительной тупости сердца не расширены. Тоны сердца звучные, ритм правильный, ЧСС 86 в 1 мин, АД 110/70 мм рт. ст. Слизистые полости рта чистые, дефектов зубной эмали нет. Живот мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги. Болезненности при поколачивании по поясничной области, дизурии нет. Данные лабораторного обследования на фоне приема диуретиков: общий анализ крови без особенностей. Анализ мочи: однократно белок 0,1 г/л, остальные показатели без изменений, относительная плотность 1015; в динамике и в суточной моче протеинурии нет. Биохимический анализ крови: калий 2,4 мэкв/л (норма — 3,5—5,2), натрий 142 мэкв/л (норма 131—152), показатели АЛТ, АСТ, глюкозы, билирубина, ШЖ, ГГТ, амилазы, мочевины, общего белка, альбумина, креатинина в пределах нормы; клиренс креатинина по Кокрофту—Голту — 110 мл/мин. Суточная экскреция калия 2,5 мэкв/сут (норма 25—125). Расчетная осмолярность плазмы 299 мосм/л. Уровни ТТГ, свободного Т<sub>4</sub>, ЛГ, ФСГ, эстрадиола, тестостерона, ДГЭА-С, кортизола крови и суточная экскреция кортизола с мочой в пределах нормы. Концентрация альдостерона плазмы 4,65 нмоль/л (норма 0,1—0,8), ренина — в пределах нормы. УЗИ почек: контуры почек ровные, дифференциация на слои не выражена, визуализируются гипоехогенные пирамидки до 1,7 см, чашечно-лоханочная система не расширена. Данные в пользу портальной гипертензии нет. ЭКГ: умеренно выраженные признаки гипокалиемии. Консультация нефролога: синдром злоупотребления диуретиками, тубулоинтерстициальная нефропатия с сохраненной азотовыделительной функцией почек. Гинеколог: нормогонадотропный гипогонадизм, вторичная аменорея, по-видимому, психогенного генеза.

В стационаре на фоне полной отмены диуретиков отмечались отрицательный баланс жидкости от 600 до 1200 мл/сут, отеки лица и конечностей, увеличение окружности голени на 10 см, бедра — на 5,5 см, массы тела — на 17 кг за 10 дней. На фоне отмены диуретиков наблюдалась транзиторная гиперкалиемия до 6 мэкв/л со снижением Na<sup>+</sup> до 132 мэкв/л и последующей нормализацией показателей; осмолярность плазмы и клиренс креатинина в динамике оставались в пределах нормы. На 10-й день отмены диуретиков, в связи с присоединением правосторонней верхнедолевой пневмонии и появлением выраженной одышки, из соображений безопасности был назначен верошпирон в дозе 100 мг/сут. К 18-му дню терапии масса тела снизилась до 52 кг, отеки исчезли. Во время пребывания в стационаре, после 10-месячного отсутствия, отмечена менструальноподобная реакция.

Консультация психиатра: состояние больной определяется выраженной эмоциональной лабильностью, повышенной тревожностью, раздражительностью, идеаторной и речевой ускоренностью, ипохондрической настроенностью при отсутствии на момент осмотра моторной ускоренности, интеллектуально-местических нарушений, обманов восприятия и клинически явных нарушений мышления, за исключением некоторой аморфности мышления. В анамнезе — четко очерченные аффективные фазы с преобладанием гипоманиакальных фаз длительностью до нескольких лет и относительно более редких и коротких депрессивных фаз. Среди личностных черт преобладают психический инфантилизм, склонность к формированию психологической зависимости, демонстративность, потребность в привлечении внимания. Заключение: биполярное аффективное расстройство (гипоманиакальная фаза) на фоне эмоционально неустойчивого расстройства личности (пограничный вариант).

Заключительный клинический диагноз: синдром злоупотребления диуретиками; псевдоидиопатические отеки вследствие отмены диуретиков; вторичный гиперальдостеронизм; тубулоинтерстициальная нефропатия с сохраненной азотовыделительной функцией почек; нормогонадотропный гипогонадизм, вторичная аменорея; биполярное аффективное расстройство на фоне эмоционально неустойчивого расстройства личности.

Диагноз СНС АДГ, с которым поступила пациентка, был исключен, так как на фоне отмены диуретиков отсутствовали гипонатриемия и гипоосмоляльность плазмы; не выявлено и тяжелых сопутствующих заболеваний, на фоне которых обычно развивается СНС АДГ. Причиной развития отеков не могла быть первичная патология почек, так как в анамнезе не указывалось на заболевания почек, скорость клубочковой фильтрации была нормальной, незначительные структурные изменения почек (по данным УЗИ) и транзиторная протеинурия были расценены нефрологом как проявления тубулоинтерстициальной нефропатии, возникшей из-за злоупотребления диуретиками. Отсутствовали и другие заболевания с отечным синдромом — сердечная недостаточность, цирроз печени с портальной гипертензией или гипопропротеинемией, гипотиреоз, венозная недостаточность и лимфостаз. Отеки, связанные с недостаточностью питания, несмотря на низкий ИМТ, также исключались, так как другие клинические и лабораторные симптомы недостаточности питания отсутствовали.

В плане дифференциальной диагностики психических расстройств мы рассматривали и нервную анорексию (НА), которую можно было предположить с учетом низкого ИМТ, аменореи и хронического употребления диуретиков, которое бывает вариантом элиминирующего поведения, часто используемого пациентами с НА для контроля массы тела, — все эти признаки входят в перечень диагностических критериев НА по МКБ-10. Тем не менее отсутствовал важнейший критерий — фиксация на проблеме массы тела; в отличие от больных НА пациентка спокойно отнеслась к выраженной прибавке массы тела после отмены диуретиков.

Указанный выше психиатрический диагноз был предварительным. По мнению психиатра, нельзя было исключить, что последующее динамическое наблюдение и получение объективных данных о пациентке от ее родственников (эту возможность на момент пребывания в стационаре больная не предоставила) могли бы привести к смене диагноза на более тяжелый, соответствующий эндогенному процессу.

Таким образом, данный клинический пример иллюстрирует трудности ретроспективной диагностики ИО, возможное развитие ДИО у пациенток с предполагаемыми ИО, характерные для ДИО гормональные (повышение уровня альдостерона) и электролитные изменения (гипокалиемия) и ассоциацию с психическими расстройствами.

Лечение ДИО предусматривает полную отмену диуретиков. Если этого сделать не удастся (развитие выраженного синдрома отмены, отказ больного, как это было в приведенном случае), возможна терапия антагонистами альдостерона (спиронолактоном) или ингибиторами АПФ, которые в настоящее время считаются препаратами первой линии

при этой патологии и имеют преимущества перед спиринолактоном [5]. Кроме того, целесообразны меры по медикаментозной и психотерапевтической стабилизации психоэмоционального состояния больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Эгарт Ф. М., Атаманова Т. М. // Сов. мед. — 1983. — № 6. — С. 31—35.
2. Bihun J. A., McSherry J., Marciano D. // Int. J. Eat. Disord. — 1993. — Vol. 14, N 2. — P. 197—201.

3. Dunnigan M. G. // Medical Gynaecology / Ed. M. C. McNoughton. — Edinburgh, 1985. — P. 27—55.
4. Dunnigan M. G., Henderson J. B., Hole D., Pelosi A. J. // Quart. J. Med. — 2004. — Vol. 97, N 11. — P. 755—764.
5. Kuchel O., Ethier J. // Am. J. Nephrol. — 1998. — Vol. 18, N 5. — P. 456—459.
6. Middeke M. // Klin. Wschr. — 1987. — Bd 65, N 24. — S. 1160—1163.
7. Reinhart W. H. // Ther. Umsch. — 1998. — Bd 55, N 10. — S. 624—627.
8. Young J. B., Brownjohn A. M., Chapman C., Lee M. R. // Br. Med. J. — 1983. — Vol. 286. — P. 1691—1693.

Поступила 20.06.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.5-02:616.453-008.61]-08:615.849

А. И. Бухман, С. Д. Арапова, Н. Л. Агламазян

## ЛЕЧЕНИЕ ТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ ПРИ СИНДРОМЕ ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА С ПОМОЩЬЮ РЕНТГЕНОТЕРАПИИ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (дир. — член-корр. РАМН Г. А. Мельниченко), Москва

При синдроме эндогенного гиперкортицизма различного происхождения (болезнь Иценко—Кушинга, кортикостерома, АКТГ-эктопический синдром) нередко наблюдаются трофические изменения кожных покровов (язвенные поражения, эрозии, кровоизлияния в кожу и подкожно-жировую клетчатку, истончение кожных покровов). В основе этих изменений лежит, как правило, поражение сосудов, являющееся следствием иммунодефицита. В исследовании Н. Chung и соавт. [3] было показано, что глюкокортикостероиды отрицательно влияют на взаимодействие эндотелиальных клеток с лимфоцитами и ухудшают проникновение последних в места активного воспаления. Кортикостероиды оказывают супрессивное действие на антигенпредставляющую функцию лимфоцитов, рост, дифференцировку и функцию моноцитов и лимфоцитов, ингибируют выработку цитокинов, блокируют активность эпидермальных клеток Лангерганса [2—5].

Гиперкортицизм ведет к снижению активности фибробластов и синтеза коллагена, истончению кожных покровов. Кожа приобретает мраморный вид с подчеркнутым сосудистым рисунком, подкожные сосуды обнажаются [7].

Эндогенный гиперкортицизм сопровождается ожирением с перераспределением подкожно-жировой клетчатки по диспластическому типу. Ожирение само по себе является фактором риска трофических поражений кожи и различного типа дерматозов вследствие развития венозной и артериальной недостаточности и иммунодефицита [6].

Минимальные травмы у этих больных, как правило, приводят к появлению гематом. Образование трофических язв на месте небольших ран и гнойничковых поражений кожи происходит в результате подавления естественного иммунитета, что в свою очередь ухудшает заживление ран. Наиболее частым спутником хронических язв является паратравматическая экзема, которая возникает вследствие вторичной травматизации, поверхностных

стрептококковых и грибковых поражений и сенсibilизации к пиогенной инфекции. Хорошо известно, что ряд больных с синдромом гиперкортицизма умирают от воспалительных и инфекционных заболеваний.

Эффективность рентгенотерапии при воспалительных процессах обусловлена непосредственным влиянием рентгеновских лучей на воспалительный очаг. В результате воздействия малых доз этих лучей на воспалительный очаг происходит расширение кровеносных сосудов, изменение проницаемости их стенок. Действие излучения приводит к разрушению более радиочувствительных клеточных элементов (лимфоцитов), вследствие чего образуются различные гистаминоподобные биологически активные вещества. Последние усиливают местные гистиоцитарные реакции, которые сопровождаются повышением барьерных и бактерицидных свойств кожи. Продукты тканевого метаболизма, воздействуя на тканевые рецепторы, индуцируют нервные импульсы от периферии в центральные отделы нервной системы, которые нормализуют местные обменные процессы. При этом требуются строгая индивидуализация в проведении рентгенотерапии и подбор оптимальной дозировки рентгеновских лучей [1].

Приводим два клинических наблюдения лечения трофических язв при синдроме гиперкортицизма различной этиологии.

Больная С., 44 года, была госпитализирована в нейроэндокринологическое отделение Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) РАМН в 2001 г. с диагнозом: синдром Иценко—Кушинга, кортикостерома левого надпочечника. Жалобы при поступлении — изменение внешности, увеличение массы тела, слабость, повышение АД до 160/100 мм рт. ст. Больная связывала начало своего заболевания со вторыми родами (1993 г.), когда стала отмечать увеличение массы тела (поправилась на 15 кг), одышку, изменение внешности по типу матронизма, появление стрий на боковых поверхностях живота, повышение АД. Впервые обратилась к эндокринологу в 1997 г., когда был поставлен диагноз эндогенного гиперкортицизма.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) надпочечников в ЭНЦ в 2001 г. выявила объемное образование левого надпочеч-

ника. По данным лабораторных исследований: ритм кортизола в 8 ч — 809 нмоль/л, в 23 ч — 984 нмоль/л, ритм АКТГ в 8 ч — 29,6 пг/мл, в 23 ч — 32,6 пг/мл. Малый дексаметазоновый тест — отрицательный, большая дексаметазоновая проба — положительная. Таким образом, был подтвержден диагноз синдрома Иценко—Кушинга и рекомендовано хирургическое лечение. В хирургическом отделении ЭНЦ 16.01.01 больной был удален левый надпочечник размерами 3 × 2 × 0,3 см. При морфологическом исследовании: кора надпочечника атрофирована, в медиальной ножке опухоль диаметром 2 см охряно-желтого цвета с признаками функциональной активности большинства клеток. Послеоперационный период протекал с проявлениями надпочечниковой недостаточности. Больная выписана под наблюдение эндокринолога по месту жительства с рекомендацией заместительной гормональной терапии (преднизолон 5 мг после завтрака, 2,5 мг после ужина, кортеф 10 мг после обеда). Через 1 мес после выписки больная была госпитализирована в районную больницу с приступом почечной колики, осложнившейся уросепсисом. При 8-дневном пребывании в реанимационном отделении у больной образовались глубокие пролежни (до костей): на левой лопатке размерами 2 × 3 см, на правой лопатке — 4 × 6 см, на крестце — 4 × 6 см, на пятке — 1 × 3 см. Была предложена аутотрансплантация кожи, но поскольку тяжесть состояния больной не гарантировала благоприятного исхода, было решено ограничиться щадящей рентгенотерапией.

В рентгенологическом отделении ЭНЦ больной проведено 8 сеансов рентгенотерапии при следующих физико-технических параметрах: напряжение 180 кВ, сила тока 15 мА, кожно-фокусное расстояние 40 см, фильтр CuO — 0,5 мм + Al — 1 мм, размер поля 10 × 15 см. Разовая доза на одно поле — 24 рад, суммарная доза на поле — 168 рад. Лечение проводилось с интервалом 3—5 дней. В результате трофические изменения кожи у больной полностью исчезли, на их месте образовалась рубцовая ткань (рис. 1—3 см. на вклейке).

Больная Т., 47 лет, была госпитализирована в отделение нейроэндокринологии ЭНЦ с диагнозом: болезнь Иценко—Кушинга средней степени тяжести. Эндоселлярная аденома гипофиза. Посттромбофлебитический синдром нижних конечностей. Хроническая венозная недостаточность III степени. Трофические язвы голеней. Жалобы при поступлении: увеличение массы тела, изменение внешности, стрии, подъемы АД до 180/100 мм рт. ст., отеки, боли в ногах, язвенные дефекты кожи обеих голеней. Считает себя больной с 2001 г., когда отметила увеличение массы тела (на 20 кг на фоне соблюдения диеты), появление багровых стрий на животе, усиление роста волос на лице, конечностях, матронизм, повышение АД до 200/100 мм рт. ст., частое развитие фурункулов, олигоменорею. В декабре 2005 г. госпитализирована в связи с резким ухудшением здоровья, появлением трофических язв голеней. Эндокринологом был назначен мамомит по 2 таблетки в сутки. При повторном обследовании в июне 2006 г. в эндокринологическом отделении областной клинической больницы Липецка ритм кортизола на фоне приема мамомита в 8 ч 310 нмоль/л, в 23 ч 295 нмоль/л. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга выявлена аденома гипофиза. При КТ забрюшинного пространства — признаки гиперплазии обоих надпочечников. При обследовании в отделении нейроэндокринологии ЭНЦ: уровень кортизола в 8 ч — 654 нмоль/л, в 23 ч — 594 нмоль/л. Малый дексаметазоновый тест отрицательный. Большая дексаметазоновая проба положительная (снижение содержания кортизола крови до 277 нмоль/л). Уровень кортизола в суточной моче 2640 нмоль. Ритм АКТГ: в 8 ч — 80,4 пг/мл, в 23 ч — 77,2 пг/мл. При МРТ: эндоселлярная аденома гипофиза, диффузная гиперплазия правого надпочечника, диффузно-узловая гиперплазия левого надпочечника.

Диагноз: болезнь Иценко—Кушинга, аденома гипофиза. Больной было рекомендовано эндоскопическое трансназальное удаление микроаденомы гипофиза. При объективном осмотре у пациентки наблюдались отек обеих голеней, выраженные трофические изменения кожи: на правой голени — язвенный дефект кожи 3 × 4 см, на левой — до 1 см в диаметре; оба дефекта кожи покрыты фибрином. По данным дуплексного сканирования венозного кровотока нижних конечностей: несостоятельность клапанного аппарата перфорантных вен правой голени. В целях подготовки больной к операции проводилась общая и местная терапия трофических изменений кожи: амоксицилин 1,2 г внутривенно (7 инъекций), местно — наложение повязок с димексидом. Положительного эффекта добиться не удалось.

Проведено 8 сеансов рентгенотерапии (суммарная доза 200 рад) (рис. 4, 5 см. на вклейке). В результате лечения язвы на обеих голенях зарубцевались. В хирургическом отделении ЭНЦ 18.10.06 было проведено эндоскопическое удаление кортикотропины. После операции уровни кортизола и АКТГ снизились до нормальных значений. Клинических и лабораторных признаков надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде не наблюдалось.

В литературе публикаций по данному вопросу не обнаружено.

Кроме приведенных двух клинических случаев, мы располагаем данными о проведении рентгенотерапии трофических язв 27 больным, страдающим синдромом эндогенного гиперкортицизма. У 22 больных наблюдалась выраженная положительная динамика вплоть до полного заживления язв с образованием стойких рубцов, 5 больным для достижения полного рубцевания язв понадобилось не 10, а 12 сеансов рентгенотерапии. Каких-либо осложнений в процессе лечения не зарегистрировано. Рецидивов трофических поражений кожи после рентгенотерапии не наблюдалось.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что рентгенотерапия при синдроме эндогенного гиперкортицизма может рассматриваться как эффективный метод коррекции трофических изменений кожи различной тяжести.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сантоцкий М. И., Бухман А. И. Основы рентгенодиагностики и рентгенотерапии эндокринных болезней. — М., 1965. — С. 162—164.
2. Boumpas D. T., Paliogianni F., Anastassiou E. D., Balow J. E. // Clin. Exp. Rheumatol. — 1991. — Vol. 9, N 4. — P. 413—423.
3. Chung H. T., Samlowski W. E., Daynes R. A. // Cell. Immunol. — 1986. — Vol. 101, N 2. — P. 571—585.
4. Cohn L. A. // Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim). — 1997. — Vol. 12, N 3. — P. 150—156.
5. Masutaka Furue, Katz Stephen I. // J. Invest. Dermatol. — 1989. — Vol. 92. — P. 342—347.
6. Scheinfeld N. S. // Clin. Dermatol. — 2004. — Vol. 22, N 4. — P. 303—309.
7. Zervolea I., Pratsinis H., Tsagarakis S. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 152. — N 6. — P. 895—902.

Поступила 14.01.08

© А. Ю. АБРОСИМОВ, А. А. ИЛЬИН, 2008

УДК 616.441-006.5-06:616.441-006.6]-036.1

А. Ю. Абросимов<sup>1</sup>, А. А. Ильин<sup>2</sup>

## ПАПИЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТА С ДИСГОРМОНАЛЬНЫМ ЗОБОМ

<sup>1</sup>Лаборатория патологической анатомии (зав. — проф. Е. Ф. Лушников), <sup>2</sup>отделение радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами (зав. — доктор мед. наук В. С. Медведев) Медицинского радиологического научного центра (дир. — акад. РАМН А. Ф. Цыб) РАМН, Обнинск

Дисгормональный зоб (ДЗ) — это врожденное заболевание, связанное с наследственным дефектом ферментов, принимающих участие в синтезе тиреоидных гормонов [9, 13, 14]. В литературе описано широкое разнообразие генетически детерминированных нарушений гормонального метаболизма, приводящих к отсутствию адекватного ответа тиреоцитов на стимулирующее воздействие тиротропного гормона (ТТГ) гипофиза [3, 4, 6, 8, 10—12]. Клинически ДЗ характеризуется врожденным гипотиреозом и характерной для него симптоматикой — от задержки психомоторного развития ребенка вплоть до развития кретинизма в случае отсутствия своевременного назначения заместительной гормональной терапии. Морфологически ДЗ чаще проявляется многоузловой, реже — диффузной гиперплазией ткани щитовидной железы (ЩЖ) [2, 7, 9, 13, 14]. Формирование множества узловых образований в условиях недостаточной заместительной терапии тиреоидными гормонами, как правило, служит поводом для проведения хирургического вмешательства с целью удаления зобно-измененной ткани ЩЖ. Микроскопическая картина ДЗ достаточно характерна [7, 10]. Однако диагностические ошибки возможны при отсутствии у морфолога достаточного опыта в тиреоидной патологии и исчерпывающей клинической информации о пациенте [1]. Морфологической особенностью ДЗ является наличие многочисленных аденоматозных узловых образований различного размера, которые имеют микрофолликулярное и солидное строение, иногда с очаговой сосочковой архитектурой. Наличие сосочковых структур и признаков выраженного полиморфизма ядер пролиферирующего эпителия ЩЖ в условиях длительной стимуляции ТТГ может служить причиной ошибок в проведении дифференциальной диагностики с папиллярным и фолликулярным раком ЩЖ (РЩЖ) [1, 7, 13, 14]. Однако в литературе имеются указания на единичные случаи развития РЩЖ на фоне ДЗ [5, 14]. Учитывая редкость подобных наблюдений, с одной стороны, и вышеуказанные трудности дифференциальной диагностики — с другой, мы приводим клинический случай папиллярной карциномы, диагностированной у пациента с ДЗ.

Больной М., 17 лет, обратился за амбулаторной консультативной медицинской помощью к эндокринологу Медицинского радиологического научного центра РАМН (МРНЦ РАМН). Из анамнеза известно, что пациент был ребенком от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, и срочных родов; масса тела при рождении составляла 3200 г. В течение 1 мес после рождения у ребенка отмечалась желтуха, на 1-м году жизни медленно увеличивалась масса тела. В возрасте 1 года за-

регистрированы признаки задержки психомоторного развития. В 6-летнем возрасте выявлено увеличение ЩЖ. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) зарегистрировано формирование множественных узловых образований размером до 1 см в диаметре на фоне общего снижения эхогенности ткани ЩЖ. Результаты лабораторного исследования гормонального статуса подтвердили наличие гипотиреоза. Был назначен тироксин в заместительной дозе. Спустя 2 года в связи с продолжающимся увеличением размера узловых образований ЩЖ было проведено хирургическое лечение в объеме субтотальной тиреоидэктомии. По данным гистологического исследования обнаружены множественные аденомы солидного строения на фоне многоузлового зоба. В последующем пациент получал заместительную терапию тиреоидными гормонами. При контрольном УЗИ, проведенном в 16-летнем возрасте, в оставшейся ткани ЩЖ выявлены множественные узловые образования размером от 0,4 до 2,4 см, солидные, изоэхогенные, с четкими ровными контурами и "халло"-ободком вокруг некоторых из них. Цитологическое исследование тонкоигольной биопсии узловых образований установило наличие фолликулярных опухолей ЩЖ, отмечен полиморфизм ядер тиреоцитов. Гистологическое исследование удаленной ткани ЩЖ после повторного хирургического вмешательства (в объеме тотальной тиреоидэктомии) позволило сформулировать заключительный диагноз: папиллярный РЩЖ, рT1aNoMo, на фоне изменений ЩЖ, характерных для ДЗ с развитием множественных фолликулярных аденом. Гистологические препараты были пересмотрены в МРНЦ РАМН, диагноз подтвержден. На фоне многоузлового поражения с формированием множественных аденом зарегистрирован инкапсулированный папиллярный РЩЖ сосочкового и фолликулярного строения с единичными псамомными телами без инвазии в собственную капсулу (см. рисунок на вклейке). В ткани ЩЖ вне участков опухолевого роста обнаружен выраженный полиморфизм ядер тиреоцитов. В настоящее время, 4 года спустя после повторного хирургического вмешательства, больной жив, получает заместительную гормональную терапию, рецидива РЩЖ не выявлено.

Как свидетельствуют данные литературы, в удаленной ткани ДЗ могут быть найдены доброкачественные (аденомы) и (редко) злокачественные опухоли фолликулярно-клеточного происхождения [2, 3, 5, 9, 13]. Однако R. Ghossein и соавт. [7] сообщают, что в их исследовании у 3 из 56 больных с ДЗ, которым было проведено хирургическое лечение, при гистологическом исследовании были выявлены папиллярные микрокарциномы. Представленное наблюдение демонстрирует возможность развития папиллярного РЩЖ у пациента с ДЗ. Можно предположить, что быстрый рост опухоли в данном случае с достижением размера, превышающего размер микрокарцином, может быть обусловлен постоянной стимуляцией опухолевых клеток высоким уровнем ТТГ. В представленном нами наблюдении морфологические признаки агрессивности РЩЖ отсутствовали, опухоль была инкапсулирована и не обладала инвазивными свойствами. Четырехлетнее наблюдение после повторного хирургического вмешательства свидетельствует о безрецидивном течении. Однако в ли-

тературе описаны случаи агрессивного течения РЩЖ на фоне ДЗ [3, 5].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов А. Ю. Рак щитовидной железы у детей и подростков России после аварии на Чернобыльской АЭС (проблемы диагностики и верификации диагноза, морфологическая характеристика): Дис. ... д-ра мед. наук. — Обнинск, 2004.
2. Богданова Т. И., Козырицкий В. Г., Тронько Н. Д. Патология щитовидной железы у детей: Атлас. — Киев, 2000.
3. Alzahrani A. S., Baitei E. Y., Zou M., Shi Y. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 740–746.
4. Avbelj M., Tahirovic H., Debeljak M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2007. — Vol. 156. — P. 511–519.
5. Cooper D. S., Axelrod L., DeGroot L. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 52. — P. 294–306.
6. Eugster E. A., LeMay D., Zerlin J. M., Pescovitz O. H. // J. Pediatr. — 2004. — Vol. 144. — P. 643–647.
7. Ghossein R. A., Rosai J., Heffess C. // Endocr. Pathol. — 1997. — Vol. 8. — P. 283–292.
8. Kumar P. G., Anand S. S., Sood V., Kotwal N. // Indian Pediatr. — 2005. — Vol. 42. — P. 1233–1235.
9. LiVolsi V. A. Surgical Pathology of Thyroid. — Philadelphia, 1990.
10. Niedziela M. // Endocr. Relat. Cancer. — 2006. — Vol. 13. — P. 427–453.
11. Park S. M., Chatterjee V. K. // J. Med. Genet. — 2005. — Vol. 42. — P. 379–389.
12. Pfarr N., Korsch E., Kaspers S. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2006. — Vol. 65. — P. 810–815.
13. Rosai J., Carcangiu M. L., DeLellis R. A. Tumors of the Thyroid Gland. — Washington, 1992.
14. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. — 9-th Ed. — St. Louis, 2004. — Vol. 1. — P. 515–594.

Поступила 19.07.08

## ◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.441-008.61-07:616.153.11-092.9

С. С. Попов<sup>1</sup>, А. Н. Пашков<sup>2</sup>, Т. Н. Попова<sup>3</sup>, В. И. Золоедов<sup>1</sup>, Т. И. Рахманова<sup>3</sup>,  
А. В. Семенихина<sup>3</sup>

### АКТИВНОСТЬ ГЛУТАТИОНОВОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРТИРЕОЗЕ И ПРИ ДЕЙСТВИИ МЕЛАТОНИНА

<sup>1</sup>Кафедра эндокринологии (зав. — проф. В. И. Золоедов), <sup>2</sup>кафедра биологии с экологией (зав. — проф. А. Н. Пашков) Воронежской государственной медицинской академии; <sup>3</sup>кафедра аналитической и медицинской биохимии и микробиологии (зав. — проф. Т. Н. Попова) Воронежского государственного университета

При развитии гипертиреоза наблюдалось повышение уровня восстановленного глутатиона (GSH), активности глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР) в печени, сердце и сыворотке крови крыс. Возрастала также активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), что, очевидно, связано с необходимостью поставки НАДФН для ГР/ГП-системы. Активность НАДФ-изоцитратдегидрогеназы (ИДГ) изменялась незначительно. При введении мелатонина при тиреотоксикозе содержание восстановленного глутатиона в исследуемых тканях возрастало в большей степени, активность ГР и ГП изменялась в сторону нормы. Изменения активности Г-6-ФДГ и ИДГ при введении мелатонина при гипертиреозе имели тканеспецифичный характер и были выражены в большей степени для Г-6-ФДГ. По-видимому, мелатонин выступает в роли адаптогена, регулирующего активность глутатионовой системы, а также НАДФН-генерирующих ферментов в соответствии с воздействием патогенных факторов на организм.

Ключевые слова: гипертиреоз, мелатонин, глутатион, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, НАДФ-изоцитратдегидрогеназа.

When hyperthyroidism develops, there are increases in the level of reduced glutathione and in the activities of glutathione peroxidase (GP) and glutathione reductase (GR) in the rat liver, heart, and serum. The activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH) also increases, which is likely to be associated with the necessity of delivering of NADPH for the GP/GR system. The activity of NADP isocitrate dehydrogenase (IDH) changes slightly. With administration of melatonin for thyrotoxicosis, the content of reduced glutathione increases in the examined tissues to a greater extent, the activities of GP and GR become normal. With melatonin being administered in hyperthyroidism, the changes in G-6-PDH and IDH activities are tissue-specific and more pronounced for G-6-PDH. Melatonin appears to act as an adaptogen that regulates the activity of the glutathione system and NADPH-generating enzymes in accordance with the influence of pathogenic factors on the body.

Key words: hyperthyroidism, melatonin, glutathione, glutathione peroxidase, glutathione reductase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADP isocitrate dehydrogenase.

Важнейшим патогенетическим звеном развития некоторых эндокринных заболеваний является токсическое действие активных форм кислорода (АФК), проявляющееся при состояниях окислительного стресса, связанного с дисбалансом между интенсивностью свободнорадикального окисления (СРО) и активностью антиоксидантной системы

(АОС). Так, показано, что деструкция и гибель  $\beta$ -клеток поджелудочной железы при сахарном диабете сопровождается усилением процессов пероксидного окисления липидов [1]. При заболеваниях щитовидной железы, в частности гипертиреозе, данные о вовлечении процессов СРО в патогенез весьма противоречивы [14, 15]. При гипертиреозе

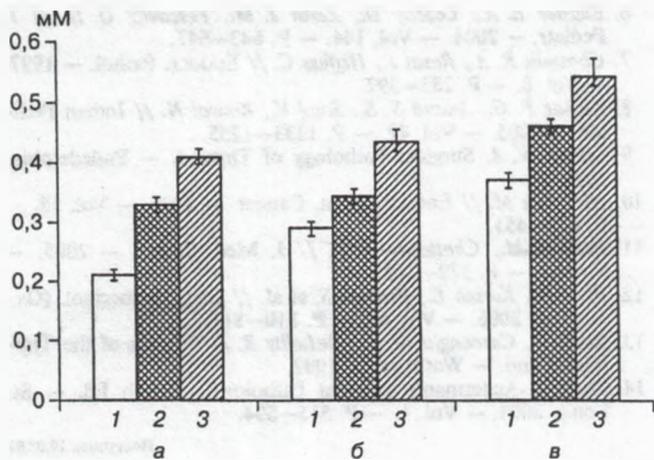


Рис. 1. Содержание gSH в печени (а), сердце (б) и сыворотке крови (в) крыс в норме (1), при гипертиреозе (2) и действии мелатонина при патологии (3).

происходит поражение пищеварительной (тиреотоксический гепатоз), сердечно-сосудистой ("тиреотоксическое" сердце), центральной нервной систем [5]. Однако вопрос о функционировании АОС организма при развитии гипертиреоза остается слабо изученным. Одним из важнейших звеньев АОС является система глутатионредуктаза/глутатионпероксидаза (ГР/ГП), обеспечивающая детоксикацию липопероксидов и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> за счет восстановленного глутатиона (GSH), регенерация которого осуществляется с помощью ГР, использующей восстановительные эквиваленты НАДФН. Источниками НАДФН, необходимого для ГР/ГП АОС, могут служить НАДФ-специфичные дегидрогеназы, в частности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ; КФ 1.1.1.49) и НАДФ-изоцитратдегидрогеназа (ИДГ; КФ 1.1.1.42) [4, 8].

Предполагают, что одним из активных эндогенных антиоксидантов является мелатонин, который наряду с участием в контроле суточных и сезонных ритмов организма, функционирования репродуктивной, иммунной систем и нейроэндокринной регуляции пищеварительной системы дает снотворный, противоопухолевый и антистрессовый эффекты [2]. Ранее нами было показано, что мелатонин может действовать как фактор коррекции окислительного стресса при токсическом гепатите [9].

Цель настоящей работы — оценка уровня GSH, активности ГР, ГП, Г-6-ФДГ и ИДГ в печени, сердце и сыворотке крови крыс при экспериментальном тиреотоксикозе и действии мелатонина.

**Материалы и методы**

Объектом исследования служили самцы белых крыс массой 150—200 г. Животные были разделены на 3 группы: в 1-й группе (контроль; n = 8) крыс содержали на стандартном режиме вивария; во 2-й (n = 9) животным индуцировали тиреотоксикоз путем внутрибрюшинного введения трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) (0,1 мг/кг) в 0,9% NaCl, инъекции осуществляли трижды в течение 6 дней; в 3-й группе (n = 8) крысам на следующий день после индуцирования тиреотоксикоза внутрибрюшинно вводи-

ли мелатонин (2 мг/кг) в течение 3 дней в утренние часы. Для получения сыворотки использовали венозную кровь. При получении гомогенатов навески печени и сердца крысы гомогенизировали в 4-кратном объеме охлажденного 0,1М трис-НСl-буфера (рН 7,8), содержащего 1 мМ ЭДТА и 1% β-меркаптоэтанол, и центрифугировали при 10 000 g в течение 12 мин. Активность ферментов определяли на СФ-56 при 340 нм. За ферментативную единицу (Е) принимали количество фермента, необходимого для превращения 1 мкмоль субстрата в 1 мин при 25°С. Активность ферментов выражали в Е на 1 г сырой ткани или на 1 мл сыворотки. Удельную активность ферментов выражали в Е на 1 мг белка в ткани при сыворотке. Активность ГР определяли в среде, содержащей 50 мМ калий-фосфатный буфер (рН 7,4), 1 мМ ЭДТА, 0,16 мМ НАДФН и 0,8 мМ окисленного глутатиона (GSSG). Активность ГП измеряли в 50 мМ калий-фосфатном буфере (рН 7,4), содержащем 1 мМ ЭДТА, 0,12 мМ НАДФН, 0,85 мМ GSH, 0,37 мМ Н<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 1 ед/мл ГР. Среда измерения Г-6-ФДГ: 50 мМ трис-НСl-буфер (рН 7,8), содержащий 3,2 мМ глюкозо-6-фосфат, 0,25 мМ НАДФ. Активность ИДГ определяли в среде 50 мМ трис-НСl-буфера (рН 7,8), содержащего 1,5 мМ изоцитрата и 0,25 мМ НАДФ. Концентрацию GSH определяли с помощью реакции с 5,5-дитио-бис-(2-нитробензойной) кислотой [3]. Общий белок определяли по методу Лоури [11]. Данные обрабатывали, применяя t-критерий Стьюдента, различия считали достоверными при

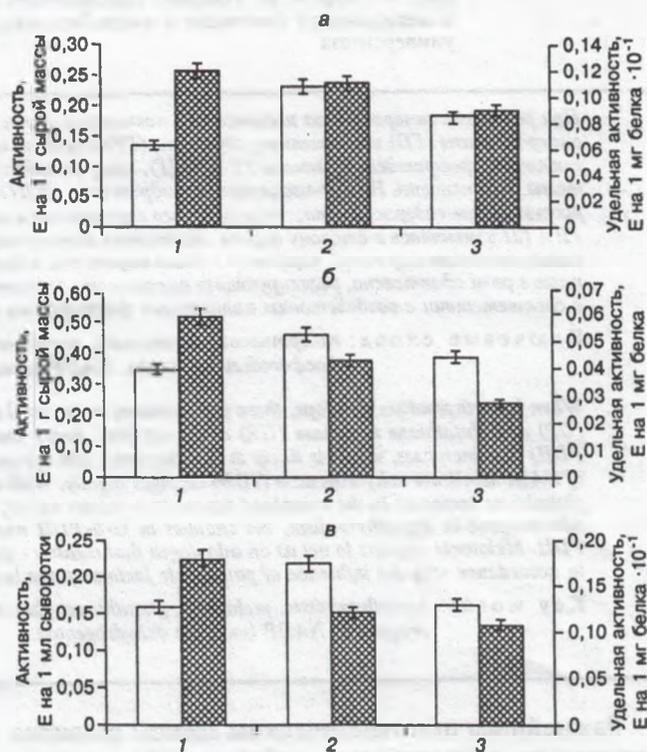


Рис. 2. Активность ГП, выраженная в Е на 1 г сырой массы ткани или в Е на 1 мл сыворотки крови (светлые столбики) и в Е на 1 мг белка (заштрихованные столбики). Здесь и на рис. 3—5: а — в печени, б — в сердце, в — в сыворотке крови крыс в норме (1), при гипертиреозе (2) и действии мелатонина при патологии (3).

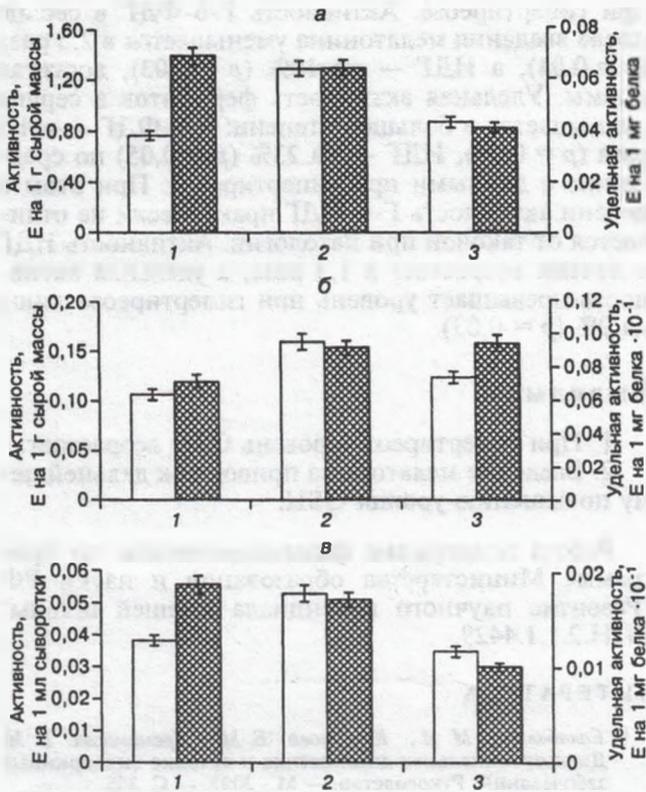


Рис. 3. Активность ГР, выраженная в Е на 1 г сырой массы ткани или в Е на 1 мл сыворотки крови (светлые столбцы) и в Е на 1 мг белка (заштрихованные столбцы).

$p \leq 0,05$ . В работе использовали мелатонин, НАДФН, трис, ЭДТА ("Sigma", США);  $T_3$  ("Bio-Chemika", Швейцария), GSSG и GSH (ICN, США), остальные реактивы — отечественного производства, марки х.ч. или ч.д.а.

### Результаты и их обсуждение

При гипертиреозе содержание GSH в сыворотке крови увеличивается в 1,2 раза ( $p = 0,04$ ), в печени — в 1,6 раза ( $p = 0,03$ ), в сердце — в 1,2 раза ( $p = 0,04$ ) относительно контроля (рис. 1). Известно, что при многих неблагоприятных воздействиях первично уровень GSH снижается, на что клетка отвечает его сверхпродукцией [7]. Имеются данные, что повышение содержания GSH при окислительном стрессе может быть связано с антиоксидантной функцией белков теплового шока — шаперонов, синтез которых увеличивается в таких условиях [13]. Введение мелатонина при патологии сопровождается повышением концентрации GSH по сравнению с его уровнем при гипертиреозе в сыворотке крови на 17% ( $p = 0,04$ ), в печени — на 23% ( $p = 0,04$ ) и в сердце — на 26% ( $p = 0,05$ ). Вероятно, это является аддитивным результатом, обусловленным уменьшением расходования GSH при действии мелатонина как ловушки АФК, а также синергичного эффекта гормона с GSH [10, 12].

При тиреотоксикозе наблюдается повышение активности ГП и ГР соответственно: в печени крыс — в 1,7 и 1,6 раза ( $p = 0,04$ ), в сердце — в 1,3

и 1,5 раза ( $p = 0,03$ ) по сравнению с контролем (рис. 2, 3). Активность ГП и ГР в сыворотке крови увеличивается в 1,4 раза ( $p = 0,04$ ). Однако уровень удельной активности ферментов в исследуемых тканях уменьшается по сравнению с интактными животными, что связано со значительным увеличением содержания белка при патологии. Наблюдаемые изменения активности ГП и ГР, являющиеся защитной реакцией организма при интенсификации СРО при развитии гипертиреоза, могут быть результатом как активации ферментов, так и стимуляции их синтеза. Кроме того, изменения активности ферментов в сыворотке могут быть результатом их выхода из клеток в кровь при повреждении тканей при окислительном стрессе, индуцируемом избытком  $T_3$ . При введении мелатонина на фоне тиреотоксикоза наблюдается уменьшение активности ГП/ГР-системы. Активность ГП снижается на 35%, а ГР — на 56% ( $p = 0,04$ ). При этом удельная активность ГР уменьшается в 1,7 раза ( $p = 0,05$ ), а ГП — в 1,1 раза ( $p = 0,03$ ). В сердце и печени активность ГП снижается на 21% в обоих случаях ( $p = 0,03$ ), а ГР — на 34 и 31% ( $p = 0,04$ ) соответственно. При этом удельная активность ГП в сердце и печени крыс уменьшается в 1,6 и 1,2 раза ( $p = 0,04$ ). Удельная активность ГР в сердце практически не изменяется, а в печени уменьшается в 1,6 раза ( $p = 0,03$ ) по сравнению с данными при патологии. Полученные результаты, вероятно, связаны с уменьшением функциональной нагрузки на ГП/ГР-систему в результате антиоксидантного действия мелатонина.

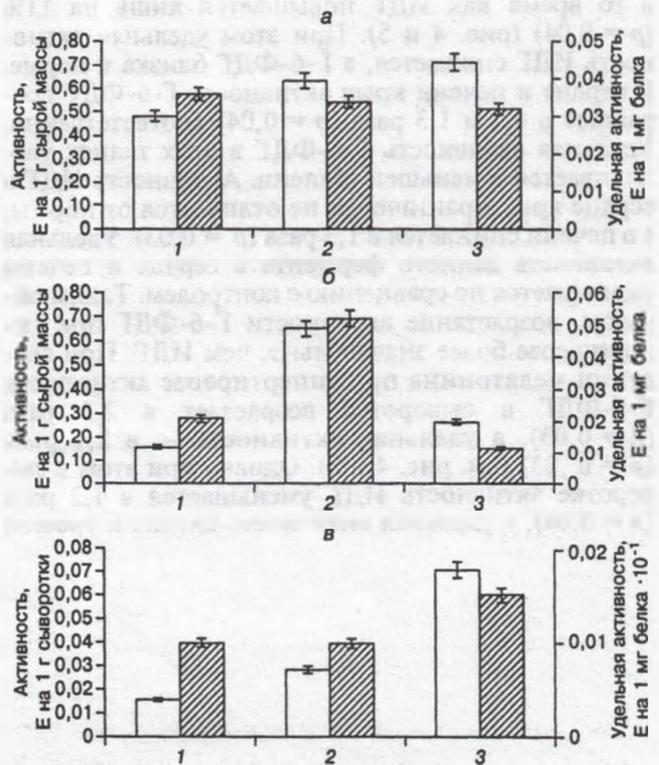


Рис. 4. Активность Г6ФДГ, выраженная в Е на 1 г сырой массы ткани или в Е на 1 мл сыворотки (светлые столбцы) и в Е на 1 мг белка (заштрихованные столбцы).

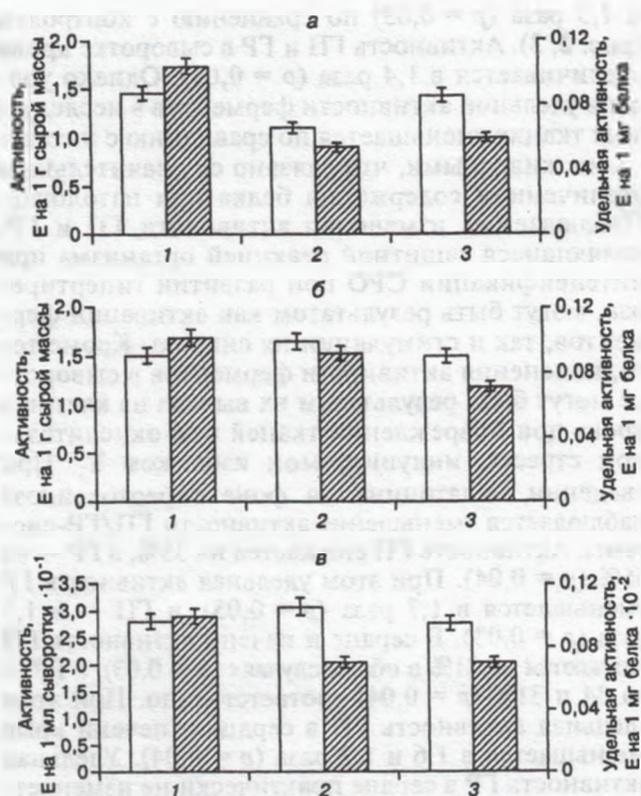


Рис. 5. Активность НАДФ-ИДГ, выраженная в Е на 1 г сырой массы ткани или в Е на 1 мл сыворотки (светлые столбцы) и в Е на 1 мг белка (заштрихованные столбцы).

При введении  $T_3$  наблюдается увеличение активности Г-6-ФДГ в сыворотке в 1,9 раза ( $p = 0,03$ ), в то время как ИДГ повышается лишь на 11% ( $p = 0,04$ ) (рис. 4 и 5). При этом удельная активность ИДГ снижается, а Г-6-ФДГ близка к норме. В сердце и печени крыс активность Г-6-ФДГ возрастает в 4,2 и 1,3 раза ( $p = 0,04$ ) соответственно. Удельная активность Г-6-ФДГ в этих тканях увеличивается в меньшей степени. Активность ИДГ в сердце крыс практически не отличается от нормы, а в печени снижается в 1,3 раза ( $p = 0,03$ ). Удельная активность данного фермента в сердце и печени уменьшается по сравнению с контролем. Таким образом, возрастание активности Г-6-ФДГ при гипертиреозе более значительно, чем ИДГ. При введении мелатонина при гипертиреозе активность Г-6-ФДГ в сыворотке возрастает в 2,5 раза ( $p = 0,03$ ), а удельная активность — в 2,1 раза ( $p = 0,03$ ) (см. рис. 4 и 5). Однако при этом в сыворотке активность ИДГ уменьшается в 1,2 раза ( $p = 0,04$ ), а удельная активность близка к уровню

при гипертиреозе. Активность Г-6-ФДГ в сердце после введения мелатонина уменьшается в 2,5 раза ( $p = 0,04$ ), а ИДГ — на 10% ( $p = 0,03$ ), достигая нормы. Удельная активность ферментов в сердце уменьшается в большей степени: Г-6-ФДГ — в 4,5 раза ( $p = 0,03$ ), ИДГ — на 23% ( $p = 0,05$ ) по сравнению с данными при гипертиреозе. При этом в печени активность Г-6-ФДГ практически не отличается от таковой при патологии. Активность ИДГ в печени возрастает в 1,3 раза, а удельная активность превышает уровень при гипертиреозе лишь на 9% ( $p = 0,03$ ).

### Выводы

1. При гипертиреозе уровень GSH возрастает.
2. Введение мелатонина приводит к дальнейшему повышению уровня GSH.

Работа поддержана финансированием по программе Министерства образования и науки РФ "Развитие научного потенциала высшей школы" РПН.2.1.1.4429.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремниная В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. — М., 2002. — С. 355.
2. Барабой В. А. // Укр. биохим. журн. — 2000. — Т. 72, № 3. — С. 5—11.
3. Бузлама В. С. Методическое пособие по изучению процессов перекисного окисления липидов и систем антиоксидантной защиты организма у животных. — Воронеж. — С. 17—19.
4. Гулак П. В., Дудченко А. М., Зайцев В. В. Гепатоцит: функционально-метаболические свойства. — М., 1985.
5. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология: Учебник. — М., 2000. — С. 172—189.
6. Дижее Г. П., Дятлов Р. В., Дижее А. А. // Анестезиол. и реаниматол. — 2001. — № 4. — С. 43—46.
7. Кулинский В. И., Колесниченко Л. С. // Успехи соврем. биол. — 1990. — Вып. 114. — С. 20—33.
8. Медведева Л. В., Попова Т. Н., Артюхов В. Г. и др. // Биохимия. — 2002. — Т. 67, № 6. — С. 838—849.
9. Пашков А. Н., Попов С. С., Семенухина А. В., Рахманова Т. И. // Бюл. exper. биол. — 2005. — Т. 139, № 5. — С. 520—525.
10. Перцов С. С., Сосновский А. С., Пирогова Г. В. // Физиология. — 1998. — Т. 125, № 1. — С. 12—14.
11. Loury O., Rosebrought N., Farr A., Randall R. // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 194, № 1. — P. 265—271.
12. Reiter R. J. // Adv. Pharmacol. — 1997. — Vol. 38. — P. 103—117.
13. Rogallu T., Ehrnsperger M., Reville H. // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 277. — P. 947—956.
14. Sawant B. U., Nadkarni G. D., Thakare U. R. et al. // Indian J. Exp. Biol. — 2003. — Vol. 41, № 11. — P. 1334—1337.
15. Sundaram V., Hanna A. N., Koneru L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, № 10. — P. 3421—3424.

Поступила 16.03.07

## ◆ ОБЗОР

© А. М. МКРТУМЯН, Е. В. БИРЮКОВА, 2008

УДК 615.272.2.03:616.71-007.234].036.8

А. М. Мкртумян, Е. В. Бирюкова

**БИСФОСФОНАТЫ В ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА**

Московский государственный медико-стоматологический университет

Остеопороз (ОП) — это прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности и нарушением микроархитектоники костной ткани, с постоянным увеличением хрупкости костей и риска переломов. Актуальность проблемы ОП в современной медицине обусловлена прежде всего социальными и экономическими последствиями переломов. При этом проблема ОП в перспективе станет еще более серьезной и глобальной, поскольку в современном обществе наблюдается увеличение продолжительности жизни, всеобщее постарение населения и уже в 2002 г. удвоилось число жителей старше 50 лет.

Большую часть людей, подверженных ОП, составляют женщины. За первые 5 лет после наступления менопаузы потеря костной массы у женщины может составить до 1/3 от костной массы, утраченной за всю жизнь [7, 11]. В постменопаузе почти у 30% женщин отмечается ОП, а у около 54% — остеопения, что предопределяет их уязвимость для развития ОП и остеопоротических переломов. Так, для 50-летней женщины риск перелома позвоночника составляет в среднем 15,5%, шейки бедра — 17,5%, костей запястья — 16%, а любого из трех участков скелета — 39,7%; 50% женщин старше 50 лет в течение своей последующей жизни переносят остеопоротический перелом [18]. Переломы тел позвонков, возникающие, как правило, раньше остеопоротических переломов любой другой локализации, являются наиболее частым осложнением ОП, составляя около половины всех переломов. Клинические проявления позвоночных переломов, включающие синдром острой или хронической боли в спине, нарушения осанки и снижение роста, ведут к депрессии, ухудшению качества жизни и инвалидизации [2, 11, 18].

ОП — основная причина переломов шейки бедра, часто встречающихся у женщин старше 65 лет. Каждый 8-й мужчина, достигший возраста 59 лет, также переносит в последующие годы остеопоротический перелом, при этом почти 30% всех переломов шейки бедра и 20% позвоночных переломов имеют место именно у мужчин [3]. У лиц пожилого возраста 90% переломов шейки бедра, как показали международные исследования, происходят на фоне ОП [7, 11]. К сожалению, наметилась четкая тенденция к увеличению частоты переломов шейки бедра на фоне ОП и в возрастной группе 50—60 лет. Риск переломов данной локализации достигает 15%, что приближается к уровню заболеваемости раком молочной железы, яичников и эндометрия, вместе взятых. Последствия переломов шейки бедра катастрофические: 20% больных умирают в те-

чение 6 мес, у половины выживших после перелома бедра снижается качество жизни, а 1/3 нуждается в длительном уходе и теряет свою независимость [1, 2, 11]. Переломы проксимального отдела бедра считаются наиболее затратными, так как среди прочего требуют госпитализации. По данным ВОЗ, именно переломы проксимального отдела бедренной кости ставят ОП на 4-е место среди всех причин инвалидности и смертности. Риск переломов в дальнейшем возрастает, если пациент пережил один остеопоротический перелом. Так, если пациент старше 65 лет перенес перелом позвоночника, риск перелома бедра или верхней части бедра в течение 5 лет составляют соответственно 6,7 и 13,3%, после 1-го перелома позвонка риск другого перелома возрастает в 4—7 раз [1, 11, 18].

Известно, что поздняя диагностика и несвоевременное начало терапии ОП характерны для 75% женщин и 90% мужчин [18]. Приоритетной задачей практической медицины является не только своевременная диагностика, но и адекватное лечение ОП и его осложнений, порой имеющих фатальный характер, — остеопоротических переломов. Ее решению, несомненно, способствует более широкое информирование как врачей различных специальностей, так и населения о проблеме ОП. Активная профилактика ОП является ключевой задачей в проблеме ОП.

В настоящее время существуют эффективные программы профилактики и лечения ОП, включающие сочетание нефармакологических методов с современными противоостеопоротическими препаратами.

**Терапия ОП****Симптоматическая**

- купирование острой боли: анальгетики, местные анальгетики;
- снятие мышечного спазма: миорелаксанты;
- соли кальция в соответствии с возрастными рекомендациями;
- лечебная физкультура (индивидуальный режим);
- физиотерапия (через 3—4 мес после начала фармакотерапии);
- ношение корсетов.

**Патогенетическая**

- препараты, замедляющие костную резорбцию: кальцитонины, бисфосфонаты (БФ), эстроге-

ны, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, соли кальция; препараты, стимулирующие костеобразование: паратиреоидный гормон, анаболические стероиды, гормон роста, андрогены, фториды;

— препараты многопланового двойного действия: витамин D и его активные метаболиты, стронция ранелат.

Ранняя профилактика и лечение ОП позволяют замедлить развитие заболевания, снизить частоту переломов костей и улучшить качество жизни пациента. Основными целями лечения ОП являются замедление или прекращение потери костной массы, предотвращение возникновения переломов, уменьшение болевого синдрома и улучшение качества жизни. Среди средств патогенетической фармакотерапии ОП в зависимости от преобладающего механизма действия выделяют 3 основные группы.

БФ широко применяются в терапии ОП и другой патологии костей [4, 19, 23]. Это класс лекарственных препаратов, созданных на основе неорганических пирофосфатов, синтетические производные фосфоновых кислот, которые характеризуются следующей химической структурой: заменой атома кислорода в молекуле пирофосфата на атом углерода (P-C-P). Кроме того, в структуре боковых цепей БФ имеются 2 радикала: R1-OH — группа, увеличивающая физико-химическое связывание БФ с гидроксипатитом, и R2, определяющая биологическое действие препаратов на костные клетки [2, 7]. Селективное действие БФ на костную ткань связано с их высоким родством к кристаллам гидроксипатита кости. Это свойство определяет их способность откладываться в местах образования новой кости. БФ сохраняются в местах нового костеобразования до тех пор, пока не произойдет замена старой кости на новую [1, 8]. Основным фармакологическим эффектом БФ является снижение костного ремоделирования с более выраженным угнетением костной резорбции, чем костеобразования, а также снижение частоты его активации. Препараты уменьшают или предупреждают отрицательное влияние на кость практически всех известных стимуляторов резорбции [4, 14]. Проникая в костную ткань, БФ концентрируются вокруг остеокластов, создавая высокую концентрацию в лакунах резорбции. В исследованиях *in vitro* было показано, что БФ влияют на глубину лакун резорбции, уменьшая ее.

Антирезорбционная активность отдельных препаратов из этой группы существенно варьирует, что связано с особенностями химической структу-

ры (см. таблицу). Первое поколение БФ: этидронат, клодронат и тилудронат, не содержащие в своей структуре атомов азота, — метаболизируются остеокластами внутриклеточно до цитотоксичных аналогов аденозинтрифосфата. Блокируя синтез фарнезилдифосфатсинтазы, азотсодержащие БФ снижают образование мевалоната, который необходим для поддержания нормальной citoархитектоники и жизнедеятельности остеокластов [19, 24]. Последние являются более сильными ингибиторами остеокластической активности и остеолитизиса, чем препараты, не содержащие в своей структуре азота [21]. Структурные различия в азотсодержащей цепочке БФ также влияют на их эффективность в отношении ингибирования костной резорбции.

БФ захватываются остеокластами, где нарушают формирование цитоскелета, необходимого для прикрепления остеокласта к костной ткани, а также снижают секрецию лизосомных ферментов. Клеточный механизм действия БФ заключается в прямом ингибировании активности остеокластов, их подвижности, а также блокировании связывания остеокластов с костной тканью [23, 24]. Присутствие атома азота в боковой цепи объясняет особый механизм действия азотсодержащих БФ, связанный со способностью ингибировать процесс модификации белков в остеокластах, что ведет к апоптозу зрелых клеток и подтверждается появлением специфических изменений в клетке и структуре ядра [13, 21]. Действие азотсодержащих БФ, кроме того, ведет к потере клетками — предшественниками остеокластов способности к дифференцировке и созреванию, что в дальнейшем способствует уменьшению популяции остеокластов. Однако точный молекулярный механизм действия БФ до сих пор остается невыясненным.

Наряду с антирезорбционными эффектами БФ оказывают тормозящее влияние на процессы минерализации тканей скелета и мягких тканей [2, 24]. Остеобласты также являются потенциальными мишенями для БФ. Данные *in vitro* свидетельствуют, что под влиянием БФ остеобласты снижают секрецию остеокластстимулирующего фактора [1, 13, 14].

Наряду с антирезорбционным действием БФ дают ряд анаболических эффектов, поскольку блокируют апоптоз остеобластов и остеоцитов и стимулируют образование новой кости [22, 24]. Важно отметить положительное влияние БФ на механическую прочность кости. Длительное их применение сопровождается положительными изменениями микроархитектоники кости, увеличением толщины трабекул. Так, гистоморфометрическое исследование костных биоптатов показало, что микроархитектоника кости у женщин, получавших лечение БФ в течение 5—10 лет, соответствует микроархитектонике женщин в менопаузе [22].

Всасывание препаратов происходит частично в желудке, в основном — в тонком кишечнике [2, 6]. При пероральном приеме БФ всасывается 1—10% дозы, однако от 20 до 50% усвоенного препарата депонируется в костях. Процесс всасывания БФ снижается при их приеме одновременно с пищей, а также в присутствии солей кальция и железа. Так-

#### Сравнительная активность БФ

Активность	Препарат
×1	Этидронат (ксидифон, дидронель)
×10	Клодронат (бонефос, лодронат, оstack), тилудронат (скелид)
×100	Памидронат (аредиа, аминамакс)
×1000	Алендронат (фосамакс, остеотаб)
×10 000	Ризедронат (актонель), ибандронат (бонвива), золедронат (зомета, акласта)

же абсорбционный процесс уменьшают средства антацидного ряда. В костной ткани БФ остаются очень длительное время, практически в течение всей оставшейся жизни индивидуума [1, 2, 23]. Содержание БФ, оставшихся в костях после 10-летнего применения в дозе 10 мг/сут, составляет 75 мг на 1 кг минералов. Это небольшое количество БФ распределяется между трабекулярной и кортикальной костью и не оказывает влияния на ее механические свойства. БФ не метаболизируются в организме и выводятся с мочой в неизмененном виде.

К числу побочных эффектов БФ при пероральном использовании относятся прежде всего нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; 6–30% случаев): тошнота, рвота, диспепсические явления, абдоминальные боли, изъязвления слизистой оболочки пищевода и желудка [6, 10, 15]. Риск побочных явлений со стороны ЖКТ повышается при одновременном назначении вместе с нестероидными противовоспалительными препаратами. Редко наблюдаются мышечные и головные боли, кожные аллергические реакции и транзиторное повышение температуры. При внутривенном введении, особенно при несоблюдении правила медленной инфузии раствора, могут отмечаться повреждения почек. Поскольку препараты этой группы проникают через плаценту и могут отрицательно влиять на плод, их не следует применять во время беременности.

Минерализация кости постепенно возрастает в процессе терапии БФ [4, 22, 23]. Первая фаза активизации минерализации вновь сформированного участка кости занимает недели, вторая наблюдается в течение нескольких лет. Постоянное повышение минеральной плотности кости (МПК) в ходе терапии БФ в значительной степени обусловлено именно увеличением минерального компонента кости, что ведет к утолщению костных трабекул. В клиническом плане важно, что БФ увеличивают массу и плотность кости в местах повышенной нагрузки — в позвоночнике, бедре. Терапия БФ приводит к снижению частоты переломов различной локализации, одновременно уменьшается и частота множественных переломов [6, 10, 15]. При этом риск перелома позвонков снижается на 47%, множественных переломов позвонков — на 90%, проксимального отдела бедра — на 51–56%, предплечья — на 48%. У 64% пациентов замедляются темпы прогрессирования деформаций позвонков.

В клинической практике БФ эффективно используют для лечения практически всех форм ОП, а также гиперкальциемии, остеолитических состояний при злокачественных опухолях и метастазировании в кости [4, 20, 24]. Важно отметить, что препараты эффективны не только для лечения ОП, но и для профилактики остеопоротических переломов. Особым показанием к лечению БФ считают ОП с высокой костной резорбцией. Имеются многочисленные данные об их эффективности при ювенильном, стероидном и иммобилизационном ОП, а также при ОП, возникшем после трансплантации органов (сердце, печень).

До настоящего времени при ОП на практике в основном использовались этидронат и алендронат, как наиболее изученные препараты. Наибольший

опыт лечения больных ОП имеется в отношении препаратов 1-го поколения (этидронат). Алендронат — представитель группы аминобифосфонатов — при ОП назначают по 70 мг 1 раз в неделю или по 10 мг ежедневно. Препарат, как и другие БФ, следует принимать за 30–60 мин до приема пищи. Необходимо сохранять вертикальное положение тела в течение указанного времени после приема.

Одним из условий успешного лечения ОП БФ при наличии у больного гипокальциемии является обязательная ее коррекция до начала терапии. Длительная терапия БФ эффективна при дополнительном приеме солей кальция (1–1,5 г/сут) и 500 МЕ витамина D [6, 8, 17]. Интервал между приемом БФ и других лекарственных препаратов должен составлять как минимум 1 ч.

Терапия ОП, являющегося тяжелым хроническим заболеванием, должна проводиться в течение длительного времени. В связи с этим нередко на практике возникает проблема приверженности больных к лечению, тесным образом связанная с его эффективностью. Широкие клинические перспективы имеет БФ нового поколения ибандронат, основное преимущество которого состоит не только в большей антирезорбтивной активности, но и в возможности применения 1 таблетки 1 раз в месяц при терапии больных ОП [15, 16, 20]. Так, при изучении эффекта ибандроната вызывать угнетение костной резорбции на модели ретиноидиндуцированной костной резорбции было показано его значительное преимущество по отношению к памидронату, алендронату [24].

Ибандронат относится к азотсодержащим БФ 3-го поколения и используется в терапии ОП перорально в дозе 150 мг 1 раз в месяц [16, 19, 21]. После всасывания ибандронат быстро распределяется, и 40–50% дозы препарата, находящегося в системной циркуляции, проникает в костную ткань и накапливается в ней. Это соответствует концепции о его высоком сродстве к гидроксипатиту кости. После связывания с минералами кости высвобождение препарата осуществляется чрезвычайно медленно. Менее 2% назначенной дозы ибандроната накапливается в мягких тканях (печень, селезенка). Биодоступность не снижается, если прием пищи был не менее чем через 1 ч после приема препарата. Как и другие БФ, ибандронат не метаболизируется в организме и в неизмененном виде экскретируется с мочой. Его клиренс зависит от функции почек. Часть препарата, связавшаяся с костной тканью, не элиминируется из организма до тех пор, пока в этом участке кости не завершится процесс костного ремоделирования. Согласно данным экспериментальных исследований, период полувыведения ибандроната из костей составляет около 1 года.

Клиническая эффективность ибандроната была подтверждена результатами ряда многоцентровых исследований по изучению влияния различных его доз на МПК и качество кости, риск развития новых переломов и переносимость препарата [16, 19, 21]. Результаты исследования MOBILE (многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое) показали, что при частоте введения ибандроната 1 раз в месяц у женщин с постменопаузальным остеопорозом на-

столько же эффективно повышается минерализация костной ткани поясничного отдела позвоночника, как и при ежедневном приеме 2,5 мг [16]. В исследовании включены 1609 женщин (возраст 55–80 лет) с продолжительностью постменопаузы 5 лет и более, имевших диагностированный ОП в поясничном отделе позвоночника (Т-критерий МПК от  $-2,5$  и до  $-5,0$  SD). Пациентам было назначено несколько режимов приема ибандроната или плацебо: 2,5 мг ибандроната в сутки внутрь и плацебо 1 раз в месяц; 100 мг ибандроната внутрь 1 раз в месяц и ежедневный прием плацебо; 100 мг ибандроната внутрь 1 раз в месяц по 50 мг/сут 2 дня подряд (50/50 мг) и ежедневный прием плацебо; 150 мг ибандроната внутрь 1 раз в месяц и ежедневный прием плацебо. Кроме того, все участники исследования ежедневно принимали препараты кальция (500 мг) и витамина D (400 ME). Первичной конечной точкой при оценке эффективности было изменение показателей МПК поясничных позвонков через 1 год лечения по сравнению с исходным уровнем. Вторичные конечные точки эффективности включали динамику МПК поясничных позвонков через 2 года, МПК проксимального отдела бедра через 1 и 2 года терапии, изменение уровня маркеров костного обмена (С-телопептиды-сшивки, С-концевой телопептид (СТх) сыворотки крови) через 1 и 2 года. Через 1 год было отмечено достоверное повышение МПК поясничного отдела позвоночника относительно исходных показателей на 4,3% при приеме 50/50 мг ибандроната, на 4,1% — при приеме 100 мг, на 4,9% — при ежемесячном приеме 150 мг и на 3,9% — при ежедневном приеме 2,5 мг ибандроната [9]. Прирост МПК поясничных позвонков через 2 года исследования составил 5,3, 5,6 и 6,6% при приеме 50/50, 100 и 150 мг ибандроната и 5% при ежедневном приеме препарата [25]. Достоверное увеличение показателей МПК бедра в целом, шейки бедра и области большого вертела отмечалось во всех группах лечения через 1 год терапии и сохранялось в течение 2-го года лечения. По сравнению с ежедневным режимом приема препарата прием 150 мг ибандроната 1 раз в месяц сопровождался самым большим и прогрессивным увеличением показателей МПК во всех точках обследования проксимальных отделов бедренной кости ( $p < 0,05$  через 2 года). Изучение уровня маркеров костного обмена показало снижение их уже через 3 мес лечения, которое продолжалось в течение всего периода наблюдения. Через 2 года уменьшение уровня СТх сыворотки крови составило 56,1–61,5% в группах лечения с наибольшим снижением в группе, получавшей 150 мг ибандроната.

В рамках исследования BONE проводились гистологические и гистоморфометрические анализы костных биоптатов в подгруппе пациенток, участвовавших в программе по оценке влияния интермиттирующего и ежедневного приема ибандроната на качество и микроархитектонику костной ткани [6]. Полученные результаты показали, что как интермиттирующий, так и ежедневный прием ибандроната перорально ассоциировался с формированием новой кости без признаков нарушения минерализации костного матрикса, при этом отмечались признаки улучшения ее микроархитектоники.

Как было отмечено выше, эффективность терапии любого хронического заболевания тесно свя-

зана с приверженностью пациента лечению. Результаты многоцентрового исследования BALTO по сравнительной оценке приверженности пациентов лечению показали, что 66,1% женщин с постменопаузальным ОП предпочитают ежемесячный прием 150 мг ибандроната еженедельному приему 70 мг алендроната [9].

Результаты приведенных исследований и ряда других также показали, что относительно большая доза препарата, которая была необходима для приема в режиме 1 раз в месяц, не оказывала существенного влияния на переносимость ибандроната. Кроме того, прием ибандроната не ассоциировался с повышенным риском развития побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ [16, 19, 21].

В заключение следует отметить, что ибандронат является эффективным средством терапии ОП. Длительное его применение в комплексной терапии различных форм ОП приводит не только к прогрессивному увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости, но и к снижению риска переломов позвонков.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Riggs B. L., Melton III L. D. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. — М., 2000.
2. Шеварц Г. Я. Фармакотерапия остеопороза. — М., 2002.
3. Amin S., Felson D. P. // *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* — 2001. — Vol. 27, N 1. — P. 19–47.
4. Boivin G. Y., Chavassieux P. M., Santora A. C. et al. // *Bone*. — 2000. — Vol. 27, N 5. — P. 687–694.
5. Bone H. G., Hosking D., Devogelaer J. P. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350, N 12. — P. 1189–1199.
6. Chesnut III C. H., Skag A., Christiansen C. et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2004. — Vol. 19, N 8. — P. 1241–1249.
7. Davidson M. R. // *J. Midwifery Womens Hlth.* — 2003. — Vol. 48. — P. 39–52.
8. Eastell R. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338, N 11. — P. 736–746.
9. Emkey R., Koltun W., Beusterien K. et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005. — Vol. 21, N 12. — P. 1895–1903.
10. Ensrud K. E., Barrett-Connor E. L., Schwartz A. et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2004. — Vol. 19, N 8. — P. 1259–1269.
11. Heaney R. P. // *Clin. Med. Res.* — 2003. — Vol. 1, N 2. — P. 93–99.
12. Hodsman B., Hanley D. A., Josse R. // *J. Bone Miner. Res.* — 2004. — Vol. 19, N 8. — P. 1241–1249.
13. Hughes D. E., Wright K. R., Uy H. L. et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 1995. — Vol. 10. — P. 1478–1487.
14. Mashiba T., Turner C. H., Hirano T. et al. // *Bone*. — 2001. — Vol. 28, N 5. — P. 524–531.
15. Mellstrom D. D., Sorensen O. H., Goemaere S. et al. // *Calcif. Tiss. Int.* — 2004. — Vol. 75, N 6. — P. 462–468.
16. Miller P. D., McClung M., Macovei I. et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2005. — Vol. 20. — P. 1315–1322.
17. Monier-Faugere M. C., Geng Z., Paschalis E. P. et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 1999. — Vol. 14. — P. 1768–1778.
18. Nguyen T. V., Center J. R., Eisman J. A. // *Med. J. Aust.* — 2004. — Vol. 180, N 5. — P. 18–22.
19. Papapoulos S. E. // *Int. J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 57. — P. 417–422.
20. Pecherstorfer M., Steinhauer E. U., Rizzoli R. et al. // *Support Care Cancer.* — 2003. — Vol. 11, N 8. — P. 539–547.
21. Pyon E. Y. // *Clin. Ther.* — 2006. — Vol. 28, N 4. — P. 475–490.
22. Recker R., Ensrud K., Diem S. et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2004. — Vol. 19. — P. S45.
23. Rodan G., Reszka A., Golub E., Rizzoli R. // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — Vol. 20, N 8. — P. 1291–1300.
24. Rogers M. J. // *Curr. Pharm. Des.* — 2003. — Vol. 9. — P. 2643–2658.

Поступила 02.02.07

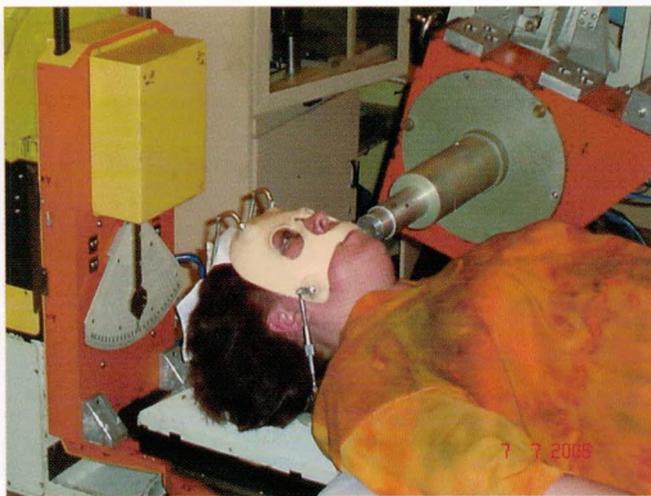


Рис. 1. Положение пациента во время облучения (в головодержателе-маске).

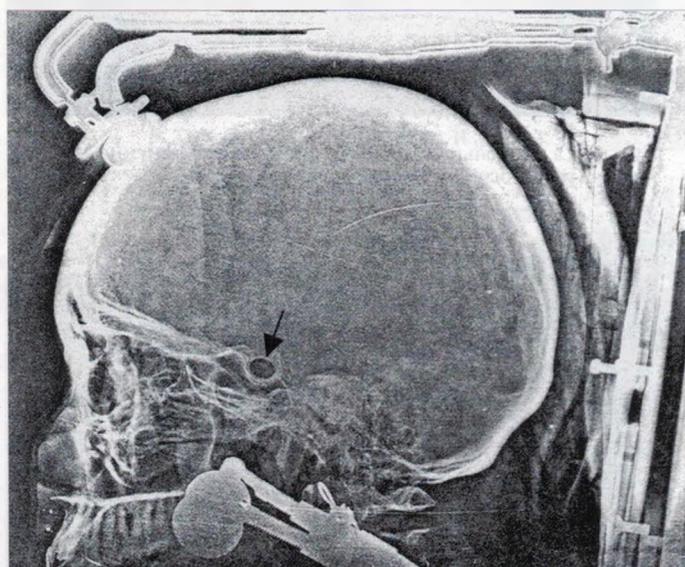


Рис. 2. "След" протонного пучка на рентгенограмме (указан стрелкой).

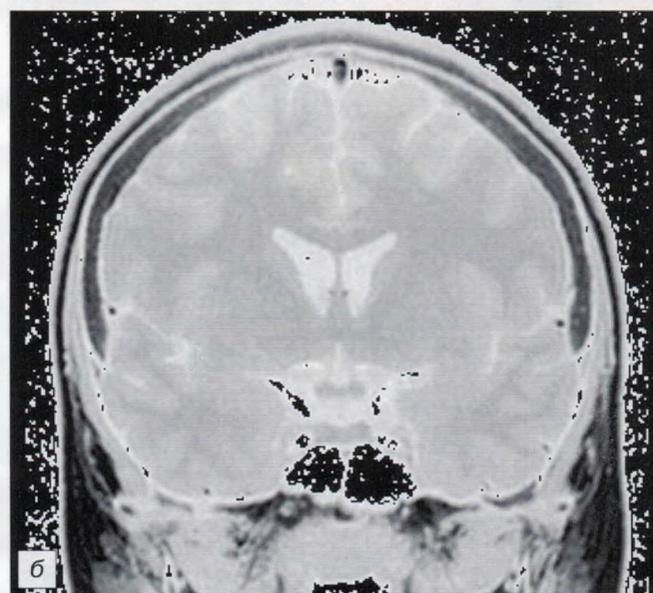
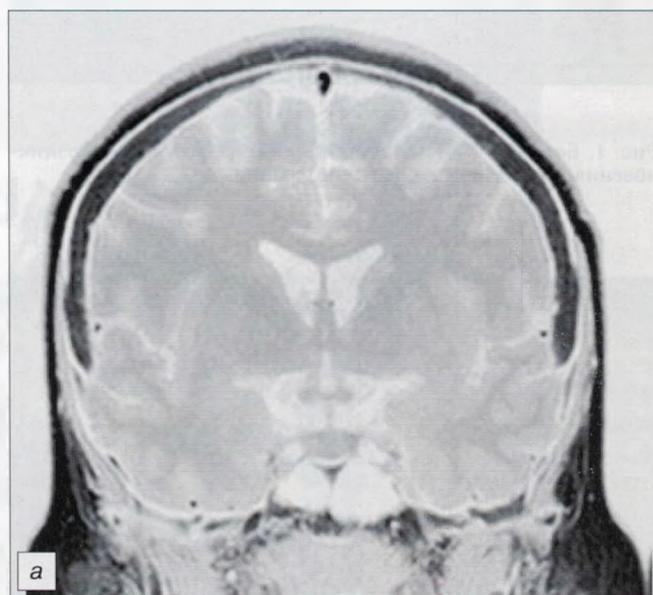
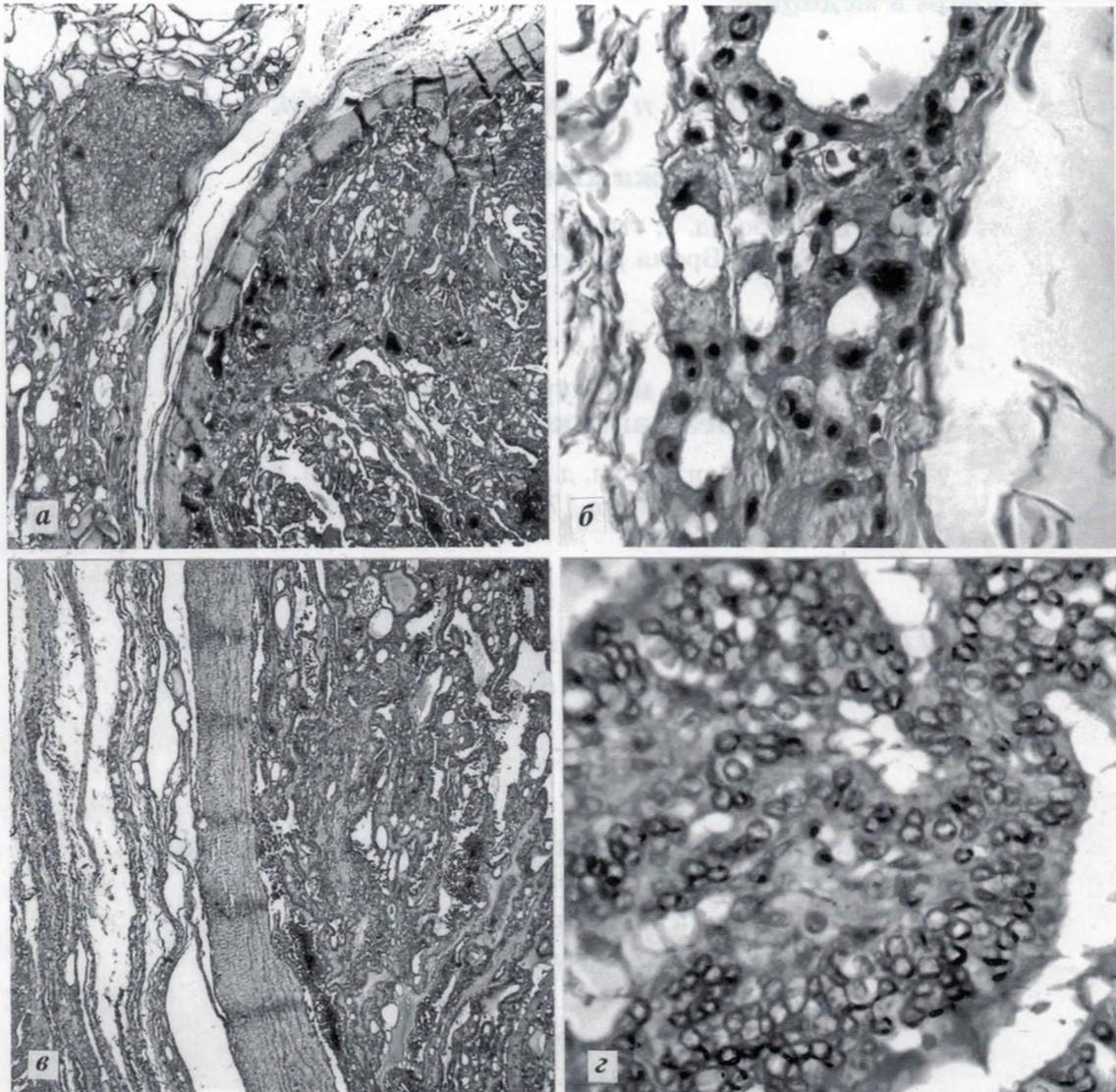


Рис. 5. Состояние гипофиза пациента К. перед ПТ (а); уменьшение вертикального размера гипофиза через 1 год после ПТ (б).



Рис. 5. Та же больная. Рубцовые изменения на коже через 4 нед после начала рентгенотерапии (фрагмент правой голени).

К ст. А. Ю. Абросимова и соавт.



Микроскопическая картина ДЗ и папиллярного РЩЖ.

*а* — два прилегающих друг к другу узловых образования ЩЖ; неинкапсулированный узел зоба меньшего размера имеет солидное строение (расположен вверху слева); инкапсулированная опухоль фолликулярного и сосочкового строения находится справа; *б* — фолликулы ЩЖ различной величины не содержат коллоида, отмечается выраженный полиморфизм ядер тиреоцитов; *в* — инкапсулированный папиллярный рак сосочкового строения; *г* — сосочковая структура папиллярного РЩЖ с просветлением и напластованием ядер опухолевых клеток. Окраска гематоксилином и эозином. увеличение: *а* —  $\times 30$ ; *б* —  $\times 300$ ; *в* —  $\times 90$ ; *г* —  $\times 200$ .



Рис. 1. Больная С. Изменения на коже (в результате возникновения пролежней) до рентгенотерапии.



Рис. 3. Та же больная. Стойкие рубцовые изменения на коже через 2 года после начала рентгенотерапии.



Рис. 2. Та же больная. Рубцовые изменения на коже через 5 нед после начала рентгенотерапии.



Рис. 4. Больная Т. Изменения на коже до рентгенотерапии (фрагмент правой голени).