

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1.2009

Том 55

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

Тел. редакции 8-499-248-72-46  
факс 8-499-248-70-86

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*

#### ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. редакции 8-499-766-05-60  
факс 8-499-248-70-86

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

Редактор *О. Н. Красникова*  
Переводчик *Т. А. Четкина*  
Художественный редактор *М. Б. Белякова*  
Корректор *В. С. Смирнова*  
Технический редактор *Н. А. Шпак*

Сдано в набор 07.11.2008.  
Подписано в печать 13.01.2009.  
Формат 60 × 88<sup>1</sup>/<sub>8</sub>  
Печать офсетная  
Печ. л. 7,00 + 1,00 цв. вкл.  
Усл. печ. л. 7,84.  
Усл. кр.-отт. 12,74.  
Уч.-изд. л. 9,74.  
Заказ 65.

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. 2009. Т. 55. № 1. 1—56.

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 55

январь—февраль

1 • 2009

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ДЕДОВ И. И. (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.  
ДОГАДИН С. А.  
ДРЕВАЛЬ А. В.  
КАНДРОП 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. Б. (Казань)  
ТРУСОВ В. В. (Ижевск)  
УГРЮМОВ М. В. (Москва)  
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО  
"МЕДИЦИНА"», 2009

## СОДЕРЖАНИЕ

### Клиническая эндокринология

- Древал А. В., Ковачев Б. П., Старостина Е. Г., Мисникова И. В., Древал О. А.* Анализ непрерывной суточной гликемической кривой с помощью метода симметризации . . . . . 3
- Касаткина Э. П., Самсонова Л. Н.* Эффективность йодной профилактики в России: пути оптимизации . . . . . 8
- Ульянова А. Е., Ярченкова Л. Л.* Изменение региональной гемодинамики при узловом зобе . . . . . 11
- Галкина Н. В., Трошина Е. А., Мазурина Н. В.* Влияние генетических факторов на результат терапии диффузного эутиреоидного зоба . . . . . 14
- Гонтарь И. П., Старова О. В., Александров А. В., Зборовский А. Б.* Антитела к тиреоидным гормонам при ревматоидном артрите . . . . . 19
- Мельниченко Г. А., Устюгова А. В., Калашникова М. Ф., Авксентьева М. В.* Алгоритм скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников . . . . . 23
- Калинченко Н. Ю., Зубкова Н. А., Тюльпаков А. Н.* Молекулярно-генетическая верификация изолированной минералокортикоидной недостаточности вследствие дефицита альдостеронсинтазы . . . . . 28

### Заметки из практики

- Светицкий П. В.* Операции при раке щитовидной железы, прорастающем стенку трахеи . . . . . 31
- Мокрышева Н. Г., Гуляева С. С., Рожинская Л. Я., Сморочок В. Н., Лысенко М. А., Кузнецов Н. С.* Тяжелое течение гиперпаратиреоза у пожилых. Клинические наблюдения . . . . . 33

### Экспериментальная эндокринология

- Спасов А. А., Самохина М. П., Буланов А. Е.* Антидиабетическое действие комплекса на основе Гимнемы лесной . . . . . 36

### Обзоры

- Шварц В.* Жировая ткань как эндокринный орган . . . . . 38
- Косыгина А. В., Васюкова О. В.* Новое в патогенезе ожирения: адипокины — гормоны жировой ткани . . . . . 44
- Шеремета М. С., Беловалова И. М., Свириденко Н. Ю.* Радиойодтерапия болезни Грейвса как фактор риска эндокринной офтальмопатии . . . . . 51

## CONTENTS

### Clinical Endocrinology

- Dreval A. V., Kovachev B. P., Starostina Ye. G., Misnikova I. V., Dreval O. A.* Analysis of a continuous 24-hour glycemetic curve by the symmetrization method . . . . . 3
- Kasatkina E. P., Samsonova L. N.* Efficiency of iodine prophylaxis in Russia: ways of optimization . . . . . 8
- Ulyanova A. Ye., Yarchenkova L. L.* Regional hemodynamic changes in nodular goiter . . . . . 11
- Galkina N. V., Troshina Ye. A., Mazurina N. V.* Influence of genetic factors on the result of therapy for diffuse euthyroid goiter . . . . . 14
- Gontar I. P., Starova O. V., Aleksandrov A. V., Zborovsky A. B.* Thyroid hormone antibodies in rheumatoid arthritis . . . . . 19
- Melnichenko G. A., Ustyugova A. V., Kalashnikova M. F., Avksentyeva M. V.* A screening algorithm for patients with adrenal incidentalomas . . . . . 23
- Kalinchenko N. Yu., Zubkova N. A., Tyulpakov A. N.* Molecular genetic verification of isolated mineralocorticoid deficiency due to aldosterone synthase deficiency . . . . . 28

### Clinical Notes

- Svetitsky P. V.* Surgery for thyroid cancer invading into the tracheal wall . . . . . 31
- Mokrysheva N. G., Gulyaeva S. S., Rozhinskaya L. Ya., Smorshchok V. N., Lysenko M. A., Kuznetsov N. S.* The severe course of hyperparathyroidism in the elderly: Clinical cases . . . . . 33

### Experimental Endocrinology

- Spasov A. A., Samokhina M. P., Bulanov A. Ye.* Antidiabetic effect of *Gymnema sylvestre*-based medicinal complex . . . . . 36

### Reviews

- Schwarz V.* Adipose tissue as an endocrine organ . . . . . 38
- Kosygina A. V., Vasyukova O. V.* New evidence for the pathogenesis of obesity: adipokines are adipose tissue hormone . . . . . 44
- Sheremeta M. S., Belovalova I. M., Sviridenko N. Yu.* Radioiodine therapy for Graves' disease as a risk factor of endocrine ophthalmopathy . . . . . 51

ISSN 0375-9660



9 770375 966003

## ◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.379-008.64-07:616.153.45

А. В. Древал<sup>1</sup>, Б. П. Ковачев<sup>2</sup>, Е. Г. Старостина<sup>1</sup>, И. В. Мисникова<sup>1</sup>, О. А. Древал<sup>1</sup>АНАЛИЗ НЕПРЕРЫВНОЙ СУТОЧНОЙ ГЛИКЕМИЧЕСКОЙ КРИВОЙ  
С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА СИММЕТРИЗАЦИИ<sup>1</sup>Отделение терапевтической эндокринологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского; <sup>2</sup>Университет Службы здравоохранения Вирджинии, Чарлоттесвилл

В исследование включено 18 больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1) (10 женщин, 8 мужчин) с продолжительностью диабета не менее 2 лет, которые получали инсулинотерапию с начала установления диагноза. Средний возраст  $32,9 \pm 13,0$  года; средняя продолжительность диабета  $15,1 \pm 11,5$  года; средняя доза инсулина в сутки  $40,1 \pm 16,0$  Ед; средний уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ )  $9,4 \pm 2,1\%$  (норма 4,4–6,9%).

Метод симметризации кривой гликемии, предложенный для статистического анализа данных самоконтроля гликемии, вполне пригоден и для статистического анализа непрерывной суточной гликемической кривой.

Индексы высокой и низкой гликемии, рассчитываемые из симметризованных данных гликемии, хорошо коррелируют с уровнем  $HbA_{1c}$ , а также с продолжительностью гипогликемии и высокой гипергликемией и следовательно могут использоваться как дополнительные критерии риска развития осложнений СД.

Вычисляемые из симметризованных данных гликемии критерии риска развития гипер- и гипогликемии адекватно отражают поведение непрерывной кривой гликемии и могут использоваться в клинической практике как интегральные показатели эффективности сахароснижающей терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, гликемическая кривая, CGMS, непрерывная гликемия MiniMed, симметризация.

The study included 18 patients (10 females and 8 males) with a not less than 2 year-history of type 1 diabetes (T1D), who had received insulin therapy since its diagnosis was established. The patients' mean age was  $32.9 \pm 13.0$  years; the mean duration of T1D was  $15.1 \pm 11.5$  years; the mean daily dose of insulin was  $40.1 \pm 16.0$  units; the mean level of glycosylated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) was  $9.4 \pm 2.1\%$  (the normal value 4.4–6.9%).

The glycemetic curve symmetrization method proposed for statistical analysis of glycemetic self-control is also quite suitable for the statistical monitoring of a continuous daily glycemetic curve.

The high and low glycemetic indices calculated from the symmetrized glycemetic data correlate well with the level of  $HbA_{1c}$  and with the duration of hypoglycemia and hyperglycemia and hence they may be used as additional criteria for a risk of diabetes complications.

The criteria, calculated from the symmetrized data of glycemia for the risk of hyper- and hypoglycemia, adequately reflect the behavior of a continuous glycemetic curve and may be used as integral indices of the efficiency of glucose-reducing therapy in clinical practice.

Key words: diabetes, glycemetic curve, CGMS, MiniMed continuous glycemia, symmetrization.

Динамика гликемии при сахарном диабете 1-го типа (СД1) часто является предметом статистических исследований, интерес к которым особенно возрос в последнее время, когда был внедрен в клиническую практику метод непрерывного исследования гликемии (CGMS — Continuous Glucose Monitoring System). Однако большинство статистических методов применимы только к данным, которые распределены "нормально", т. е. симметрично относительно некоторого среднего значения или допустимого интервала значений. К сожалению, показатели суточной гликемии при СД1 распределены ненормально: высокая гликемия ( $> 10,0$  ммоль/л) имеет гораздо более широкий диапазон значений, чем пониженная ( $< 3,9$  ммоль/л в плазме крови). В результате допустимый для больного СД1, с клинической точки зрения, диапазон значений гликемии — от 3,9 до 10,0 ммоль/л [1] — не совпадает с центром диапазона гликемии (обычно 1,1–33,3 ммоль/л), наблюдаемого при СД1 [2].

Итак, при СД1 клинически допустимые значения гликемии, а фактически безопасные для здоровья, не совпадают с часто наблюдаемым диапазоном колебаний гликемии, центр которого составляет около 17 ммоль/л, т. е. находится на уровне очень высокой гипергликемии.

Рассмотрим пример, поясняющий эту точку зрения. Предположим вначале, что в результате многократного определения гликемии в течение суток получены ее среднесуточное значение и стандартное отклонение. Эти статистические показатели адекватно отражают динамику гликемии только в том случае, если ее значения симметрично распределены вокруг среднего. Но поскольку распределение показателей гликемии асимметрично, то часто используемые статистические расчеты среднего значения гликемии неверны.

Допустим теперь, что необходимо сравнить средние значения гликемии у больных А и Б, например, для оценки эффективности сахароснижающей терапии. В этом случае больные, у которых совпадают не только средние значения, но и уровни гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) могут иметь разный риск развития гипогликемии. Это объясняется тем, что из-за асимметричности распределения гликемии вокруг среднего исключено сопоставление стандартных отклонений.

И наконец, предположим, что поставлена задача оценки эффективности сахароснижающей терапии, в частности, поддержание гликемии в заданном диапазоне. В этом случае необходимо рассчитать параметр, который был бы в равной степени

чувствителен и для низких, и для высоких значений гликемии. Поскольку улучшение в диапазоне низких значений гликемии (недопущение падения гликемии ниже 3,9 ммоль/л) — совсем не то же, что улучшение в области высоких показателей (поддержание гликемии не выше определенных значений), то возникает проблема одновременного статистического анализа неравноценных участков гликемической кривой.

Решение проблемы статистической обработки асимметричных данных гликемии было предложено В. Kovachev и соавт. [2] на примере анализа данных самоконтроля гликемии. В. Kovachev и соавт. [2] подвергали данные гликемии логарифмической трансформации, что позволило: 1) шкалу гликемии расположить симметрично вокруг так называемого нулевого значения. В "нулевом значении" совпадают, с одной стороны, середина числового интервала значений гликемии, а с другой — точка гликемии 6,25 ммоль/л — желательное, по мнению В. Kovachev и соавт. [2], среднее значение гликемии при СД1; 2) разработать индексы риска развития гипо- и гипергликемии и прогнозировать значения  $HbA_{1c}$  и вероятность развития тяжелой гипогликемии.

Целью нашего исследования была оценка возможности применения метода В. Kovachev и соавт. [2] для анализа непрерывной кривой гликемии, который позволяет исключить проблемы анализа результатов определения гликемии, вызванных ненормальным распределением уровня глюкозы крови у больных СД.

## Материалы и методы

Больные. В исследование включено 18 больных СД1 (10 женщин, 8 мужчин) с продолжительностью диабета не менее 2 лет. Средний возраст больных  $32,9 \pm 3,06$  года; средняя продолжительность диабета  $15,1 \pm 2,8$  года; средняя доза инсулина в сутки  $40,1 \pm 3,77$  Ед; средний уровень  $HbA_{1c}$   $9,4 \pm 0,59\%$  (норма 4,4—6,9%).

Непрерывное исследование гликемии. Для непрерывного исследования гликемии методом CGMS используют 23-калибровый подкожный катетер, который вводят в подкожножировую клетчатку живота, где он находится до 72 ч. Он соединен проводом с небольшим (размером с пейджер) устройством (Medtronic MiniMed CGMS System Gold (MMT-7102W)), которое функционирует как монитор и накопитель показателей гликемии в процессе исследования. Датчик определяет уровень глюкозы в интерстициальной жидкости каждые 10 с (глюкозооксидажным методом) и выдает средний уровень глюкозы за 5 мин. Только эти усредненные за каждые 5 мин результаты доступны исследователю. Датчик автоматически калибруется по результатам определения глюкометром гликемии в капиллярной крови больного, исходя из предположения, что уровни глюкозы в интерстициальной жидкости и крови связаны линейно.

Исследование CGMS проводили в стационаре, когда больные получали лечение. Непрерывное определение гликемии осуществлялось в течение 24,

48 или 72 ч, в зависимости от клинических обстоятельств, хотя главной целью было исследование гликемии в течение полных 72 ч. Одновременно в этот период больные продолжали самоконтроль гликемии с помощью глюкометра. Пациенты регулярно вводили в прибор Medtronic данные глюкометра, которые используются в нем для текущей калибровки сенсора. Больные также регистрировали приемы пищи и инъекции инсулина, информация о которых вводили в прибор Medtronic и в протокол. После завершения исследования данные с прибора Medtronic с помощью специальной программы Minimed Solution Software загружались в компьютер и статистически обрабатывались.

Симметризация шкалы гликемии по В. Kovachev и соавт. [2]. Допускается, что у больного СД1 диапазон изменения гликемии составляет 1,1—33,3 ммоль/л и при этом цель лечения — поддержание гликемии в интервале 3,9—10,9 ммоль/л. Чтобы симметризовать шкалу гликемии, нужно диапазон гипогликемических значений "растянуть", а гипергликемических — "сжать" и при этом разместить диапазон целевых значений гликемии в центре симметризованной шкалы вокруг нулевого значения. В этом случае будут выполняться следующие условия: трансформированные показатели гликемии симметрично располагаются вокруг нулевого значения (условие 1) и диапазон трансформированных целевых значений гликемии симметризован вокруг нуля (условие 2). Соблюдение условий 1 и 2 обеспечивает трансформация гликемии, которая выполняется по предложенной В. Kovachev и соавт. [2] формуле

$$f(BG) = 1,794 (\ln(BG))^{1,026} - 1,861, \quad (1)$$

где  $f(BG)$  — трансформированная гликемия,  $BG$  — гликемия (в ммоль/л).

## Результаты

Трансформация шкалы гликемии. На рис. 1 представлена гистограмма гликемии за 2 дня, определяемая прибором Minimed каждые 5 мин у одного из обследованных больных СД1 (576 точек гликемии). По сравнению с нормальным распределением, пик гистограммы смещен влево, что наглядно демонстрирует асимметричность распределения значений гликемии и, соответственно, неприемлемость использования расчета средних значений гликемии и стандартного ее отклонения ( $M \pm SD$ ).

На рис. 2 представлена гистограмма данных гликемии после преобразования по формуле (1). По тесту Колмогорова—Смирнова распределение является нормальным ( $p = 0,99$ ). Среднее значение трансформированной гликемии составляет  $0,315 \pm 1,146$  ммоль/л, т. е. располагается вокруг нулевого значения. Соответственно, если провести обратную трансформацию, то симметризованная гликемия находится в интервале от 2,2 до 25 ммоль/л, и все значения гликемии покрываются интервалом симметризации.

Индексы высокой и низкой гликемии. Эти индексы были рассчитаны В. Kovachev и соавт. [2, 3]

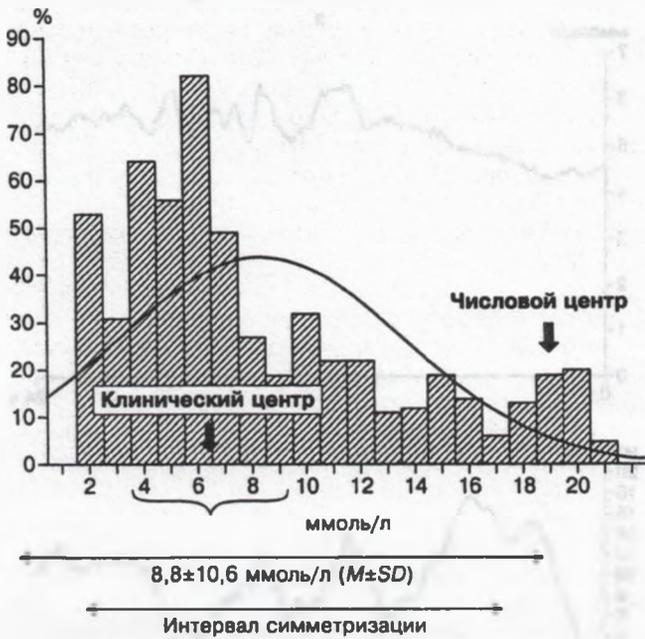


Рис. 1. Характерная частота распределения (гистограмма) гликемии в течение 1 сут у больного СД1.

по данным непрерывного мониторингирования гликемии у больных СД1. Для этого они ввели квадратичную функцию

$$r(BG) = 10 f(BG)^2. \quad (2)$$

Интервал значений  $r(BG)$  составляет от 0 до 100 при минимальном значении 6,25 ммоль/л и максимальном значении на концах шкалы гликемии (рис. 3). Таким образом,  $r(BG)$  можно интерпретировать как показатель риска, ассоциированный с определенными значениями гликемии. Левая часть ветви этой параболы отражает риск гипогликемии, а правая — риск гипергликемии. На этом основании В. Kovachev и соавт. рассчитали индексы гипо- и гипергликемии. Индексы высокой и низкой гли-

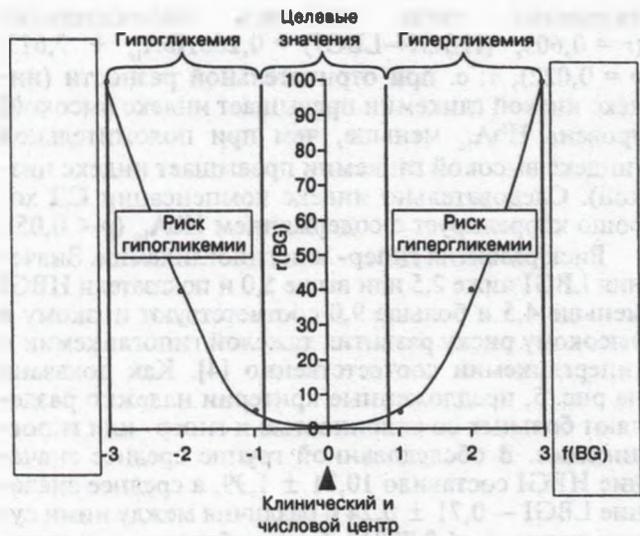


Рис. 3. Функции риска гипер- и гипогликемии  $r(BG)$ .

кемии определяются следующим образом. Положим,  $x_1, x_2, \dots, x_n$  — показатели гликемии у больного, и пусть

$$r_l(BG) = r(BG), \text{ если } f(BG) < 0 \text{ или } 0, \text{ в противном случае}$$

$$r_h(BG) = r(BG), \text{ если } f(BG) > 0, \text{ или } 0.$$

Отсюда индексы низкой гликемии (LBGI) и высокой (HBGI) вычисляются по формулам:

$$LBGI = 1/n \sum r_l(x_i),$$

$$HBGI = 1/n \sum r_h(x_i).$$

Связь индексов высокой и низкой гликемии с уровнем  $HbA_{1c}$ . Исследовали связь разности индексов высокой и низкой гликемии и уровня  $HbA_{1c}$ . Индексы рассчитаны у 10 больных СД1 за 2 дня непрерывного исследования гликемии (2888 определений гликемии). Как показано на рис. 4, корр-

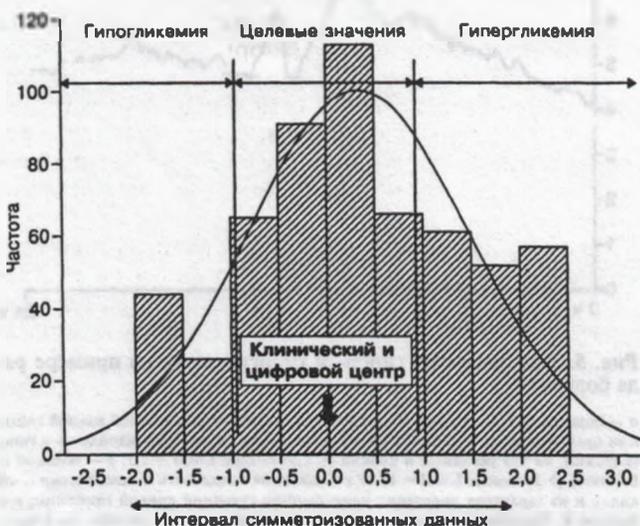


Рис. 2. Частота распределения (гистограмма) симметризованной гликемии в течение 1 сут у больного СД1.

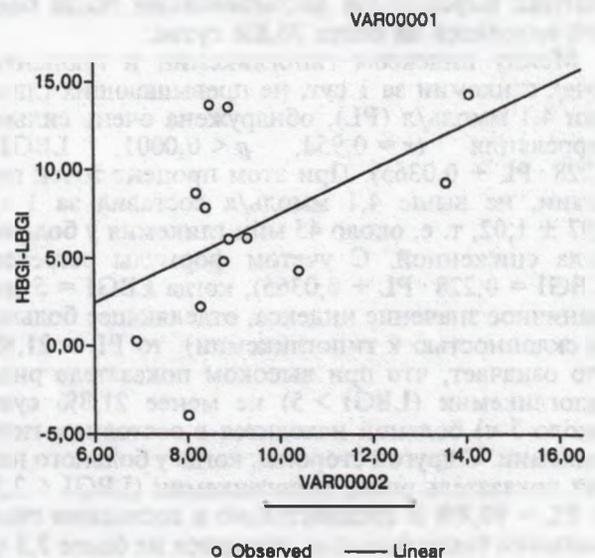


Рис. 4. Корреляция между  $HbA_{1c}$  с индексами риска гипо- и гипергликемии (разностью  $HBGI-LBGI$ ).

$$r = 0,497, p < 0,08, (HBGI-LBGI) = 1,262 HbA_{1c} - 5,154.$$

ляционная связь оказалась положительной ( $r = 0,605$ ;  $(\text{HBGI} - \text{LBGI}) = 0,266\text{HbA}_{1c} + 7,613$ ;  $p = 0,022$ ), т. е. при отрицательной разности (индекс низкой гликемии превышает индекс высокой) уровень  $\text{HbA}_{1c}$  меньше, чем при положительной (индекс высокой гликемии превышает индекс низкой). Следовательно индекс компенсации СД хорошо коррелирует с содержанием  $\text{HbA}_{1c}$  ( $p < 0,05$ ).

Риск развития гипер- или гипогликемии. Значения  $\text{LBGI}$  ниже 2,5 или выше 5,0 и показатели  $\text{HBGI}$  меньше 4,5 и больше 9,0 соответствуют низкому и высокому риску развития тяжелой гипогликемии и гипергликемии соответственно [4]. Как показано на рис. 5, предложенные критерии надежно разделяют больных со склонностью к гипер- или гипогликемии. В обследованной группе среднее значение  $\text{HBGI}$  составило  $10,71 \pm 1,99$ , а среднее значение  $\text{LBGI} = 0,71 \pm 0,24$  и различия между ними существенны ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, в обследованной группе СД был преимущественно декомпенсирован ( $\text{HBGI} > 9$ ), и риск развития гипогликемии у больных был низким ( $\text{LBGI} < 2,5$ ).

Обнаружена сильная корреляция (критерий Пирсона) между индексом гипергликемии и процентом точек гликемии за 1 сут, превышающих 10 ммоль/л ( $\text{PH}$ ;  $r = 0,842$ ,  $p < 0,0001$ ,  $\text{HBGI} = 0,289 \cdot \text{PH} - 3,258$ ). При этом процент точек гликемии за 1 сут, превышающих 10 ммоль/л, составил  $47,6 \pm 5,51$ , т. е. примерно до 1/2 сут больные СД находились в состоянии выраженной декомпенсации. С учетом формулы регрессии ( $\text{HBGI} = 0,289 \cdot \text{PH} - 3,258$ ), когда  $\text{HBGI} = 9$  (пограничное значение индекса, отделяющее больных со склонностью к гипергликемии), то  $\text{PH} = 42,4\%$ . Это означает, что при высоком показателе риска гипергликемии ( $\text{HBGI} > 9$ ), не менее 42,4% времени больной находится в состоянии выраженной декомпенсации диабета. С другой стороны, когда у пациента низкий показатель риска гипергликемии ( $\text{HBGI} < 4,5$ ), то  $\text{PH} = 26,8\%$  и следовательно в состоянии выраженной декомпенсации такой больной находится не более 26,8% суток.

Между индексом гипогликемии и процентом точек гликемии за 1 сут, не превышающих гликемии 4,1 ммоль/л ( $\text{PL}$ ), обнаружена очень сильная корреляция ( $r = 0,958$ ,  $p < 0,0001$ ,  $\text{LBGI} = 0,228 \cdot \text{PL} + 0,0365$ ). При этом процент точек гликемии, не выше 4,1 ммоль/л составил за 1 сут  $2,97 \pm 1,02$ , т. е. около 45 мин гликемия у больных была сниженной. С учетом формулы регрессии ( $\text{LBGI} = 0,228 \cdot \text{PL} + 0,0365$ ), когда  $\text{LBGI} = 5$  (пограничное значение индекса, отделяющее больных со склонностью к гипогликемии), то  $\text{PL} = 21,8\%$ . Это означает, что при высоком показателе риска гипогликемии ( $\text{LBGI} > 5$ ) не менее 21,8% суток (около 5 ч) больной находится в состоянии гипогликемии. С другой стороны, когда у больного низкий показатель риска гипогликемии ( $\text{LBGI} < 2,5$ ), то  $\text{PL} = 10,8\%$  и следовательно в состоянии гипогликемии такие больные находятся не более 2,5 ч в сутки.

Индексы гипер- и гипогликемии в зависимости от дозы инсулина. Больные были разделены на 2 группы — получающие не более 40 Ед инсулина в

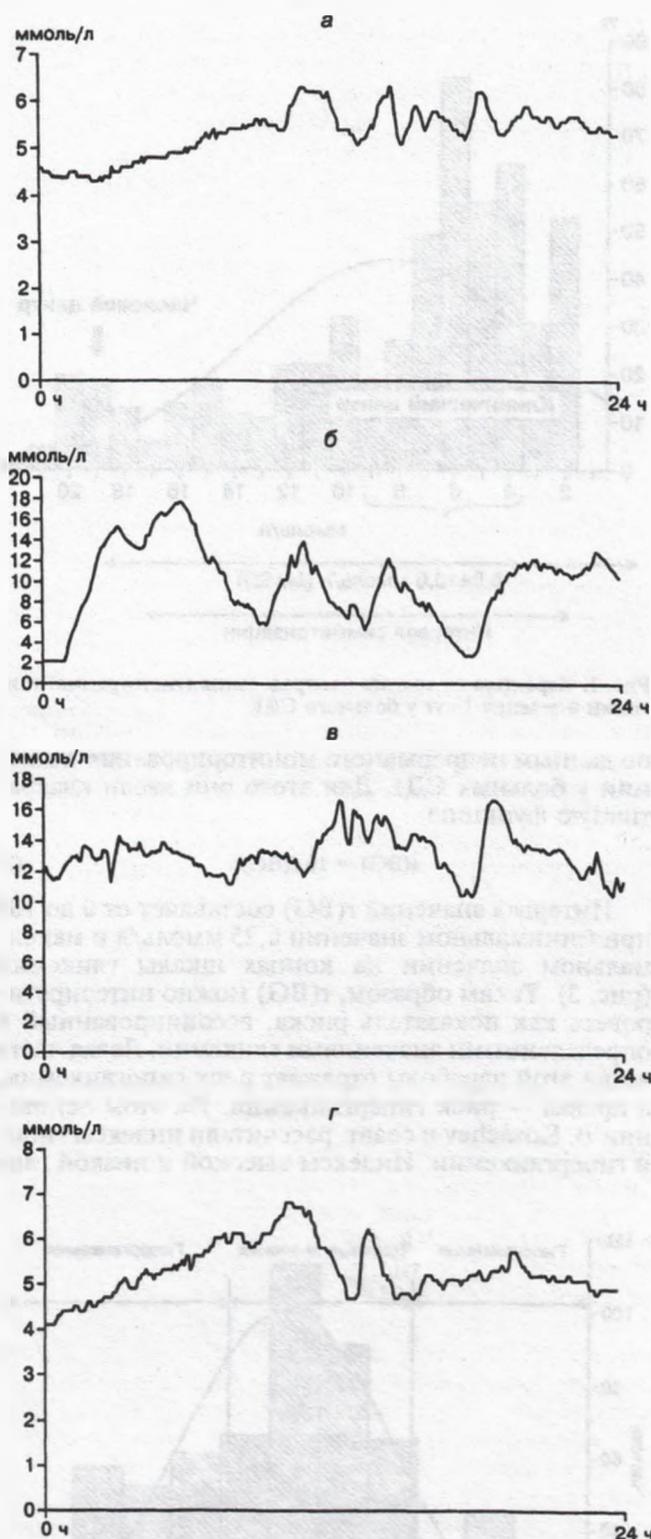


Рис. 5. Риск развития гипер- и гипогликемии на примере ряда больных.

а — больная Е. Несмотря на то что уровень непрерывной суточной кривой гликемии практически не превышает нормы, у женщины отсутствует склонность к гипогликемии, на что указывает и низкий ( $< 2,5$ ) индекс  $\text{LBGI} = 1,3$ ; б — больной А. Высокий ( $> 5$ ) индекс  $\text{LBGI} = 18,07$  указывает на склонность к гипогликемии, что видно и из характера поведения непрерывной суточной кривой гликемии; в — больная Е. Высокий ( $> 9,0$ ) индекс  $\text{LBGI} = 19,65$  указывает на склонность к высокой гипергликемии, что видно и по характеру поведения непрерывной суточной кривой гликемии; г — больная Р. Низкий ( $< 4,5$ ) индекс  $\text{LBGI} = 0,12$  указывает на отсутствие склонности к высокой гипергликемии, уровень непрерывной суточной кривой гликемии практически не превышает нормы.

сутки (1-я группа, 8 больных) и более 40 ед в сутки (2-я группа, 10 больных). Хотя в 1-й группе индекс гипергликемии был несколько ниже, чем во 2-й ( $7,49 \pm 4,58$  и  $12,90 \pm 9,53$  соответственно), а индекс гипогликемии — выше, чем во 2-й ( $1,04 \pm 1,32$  и  $0,50 \pm 0,71$  соответственно), статистически значимых различий при этом не выявлено ( $p > 0,05$ ). При этом доля лиц с высокой гипергликемией ( $HbG1 > 9$ ) в обеих группах совпала и составила 50%. Но если выделить лиц без склонности к высокой гипергликемии ( $HbG1 < 9$ ), то индекс  $HbG1$  у больных, получавших инсулин в суточной дозе менее 40 Ед, оказался существенно ниже, чем у больных, получавших более 40 Ед инсулина в сутки ( $3,58 \pm 1,08$  и  $7,10 \pm 0,33$  соответственно,  $p < 0,02$ ). Следовательно оказалось, что у лиц, у которых диабет компенсирован лучше, суточная доза инсулина была меньше. Это можно объяснить тем что недостаточная компенсация диабета провоцирует врача к повышению дозы инсулина. Несмотря на это, доза, как правило, не достигает значения эффективной — процент лиц с выраженной декомпенсацией ( $HbG1 > 9$ ) остается высоким, несмотря на высокую дозу инсулина. Декомпенсация СД за счет феномена Сомоджи исключается в нашем исследовании, так как в группе лиц, получавших инсулин более 40 Ед/сут, не было ни одного больного с гипогликемическим индексом  $LbG1 > 5$ .

Чтобы определить зависимость индексов высокой и низкой гликемии от дозы короткого инсулина больных также разделили на 2 группы: 8 пациентов (1-я группа) получали менее 25 Ед/сут, а 7 больных (2-я группа) — более 25 Ед/сут короткого инсулина. В результате в 1-й группе индексы высокой и низкой гликемии составили  $12,35 \pm 3,89$  и  $0,42 \pm 1,5$ , а во 2-й —  $10,77 \pm 1,45$  и  $0,5 \pm 0,75$  соответственно, и при этом достоверных различий между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Те же индексы были рассчитаны в зависимости от дозы пролонгированного инсулина — менее 20 Ед/сут (1-я группа, 9 больных) и 20 Ед/сут (2-я группа, 9 больных). В 1-й группе индексы высокой и низкой гликемии составили  $11,41 \pm 3,70$  и  $0,84 \pm 0,44$ , а во 2-й —  $9,57 \pm 1,14$  и  $0,67 \pm 0,3$  соответственно. Статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Следовательно индексы высокой и низкой гликемии практически совпадают у больных, получающих высокие и низкие суточные дозы как короткого, так и пролонгированного инсулина. Таким образом можно сделать вывод, что риски развития высокой и низкой гликемии не непосредственно не связаны с дозой инсулинов короткого или пролонгированного действия.

На сегодня для клинической практики разработаны простые алгоритмы оценки гликемии, полученной в результате ее самоконтроля. В частности, указаны целевые, снижающие риск развития осложнений СД, предельные значения гликемии натощак, до основных приемов пищи в течение дня и

через 2 ч после еды. Этими критериями и руководствуются как эндокринолог, так и больной СД при оптимизации сахароснижающей терапии. Но когда врач или больной получают вместо 4—8 точек гликемии непрерывную гликемическую кривую, то, кроме указанных выше критериев, казалось бы, появляются новые возможности оценки качества лечения. Однако проблема в том, что до сих не разработаны для клинической практики методы математической обработки непрерывной гликемической кривой, которые сводили бы все 288 значений суточной гликемии, полученные методом CGMS, к 1—2 цифрам, характеризующим качество компенсации СД. И в этом отношении метод В. Kovatchev и соавт. [2] привлекает особое внимание, так как предлагает именно такое решение проблемы. В частности, предложены количественные критерии оценки склонности больного к гипо- или гипергликемии и, что особенно важно, статистически надежные, исключающие ненормальное распределение данных суточной гликемии. Пока еще обретенный метод обработки непрерывной гликемической кривой можно достаточно широко, с нашей точки зрения, использовать в научных исследованиях, но нет никаких особых препятствий для автоматизации расчетов и внедрения его в клиническую практику в ближайшее время.

## Выводы

1. Метод симметризации кривой гликемии, предложенный для статистического анализа данных самоконтроля гликемии, вполне пригоден и для статистического анализа непрерывной суточной гликемической кривой.

2. Индексы высокой и низкой гликемии, рассчитываемые из симметризованных данных гликемии, хорошо коррелируются с уровнем  $HbA_{1c}$ , а также продолжительностью гипогликемии и высокой гипергликемией, что указывает на потенциальную возможность использования этих параметров как дополнительных критериев риска развития осложнений СД.

3. Вычисляемые из симметризованных данных гликемии критерии риска развития гипер- и гипогликемии адекватно отражают поведение непрерывной кривой гликемии и могут использоваться в клинической практике как интегральные показатели эффективности сахароснижающей терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. The Diabetes Control and Complications Trial Study Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in IDDM // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 977—986.
2. Kovatchev B. P., Cox D., Gonder-Frederick L. A., Clark W. // *Diabetes. Care.* — 1977. — Vol. 20, N 11. — P. 1655—1658.
3. Kovatchev B. P., Straume M., Cox D., Farhy L. S. // *J. Theor. Med.* — 2000. — Vol. 3. — P. 1—10.
4. McCall A. L., Cox D. J., Crean J. et al. // *Diabet. Techn. Ther.* — 2006. — Vol. 8, N 6. — P. 644—653.

Поступила 27.02.08

© Э. П. КАСАТКИНА, Л. Н. САМСОНОВА, 2009

УДК 616-008.921.5-008.64-084:614.2

Э. П. Касаткина, Л. Н. Самсонова

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ В РОССИИ: ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста ГОУ ДПО РМАПО, Москва

*Статья посвящена одной из актуальнейших проблем современной тиреологии — профилактике йодной недостаточности и йоддефицитных заболеваний, приводящих к ментальным нарушениям у детей, проживающих в регионах с природным легким дефицитом йода. В статье обсуждаются причины, степень выраженности ментальных нарушений у детей, представлены рекомендации по оптимизации существующей в настоящее время системы йодной профилактики в России.*

**Ключевые слова:** йодный дефицит, йодная профилактика, йоддефицитные заболевания.

*The paper deals with one of the most topical problems of modern thyroidology - prophylaxis of iodine deficiency and iodine-deficiency states resulting in mental disorders in children living in the natural mild iodine deficiency regions. It also discusses the causes and degree of mental disorders in the children and gives recommendations on the optimization of the currently existing iodine prophylaxis system in Russia.*

**Key words:** iodine deficiency, iodine prophylaxis, iodine-deficiency diseases.

Актуальность проблемы йодного дефицита (ЙД) и в связи с этим йодной профилактики (ЙП) в России определяется наличием в большинстве регионов страны ЙД и в то же время низкой эффективностью проводимой в стране ЙП [2, 5]. Доказательством этому является тот факт, что на фоне ЙП продолжают формироваться йоддефицитные заболевания (ЙДЗ): остается высокой распространенность эндемического зоба со всеми вытекающими из этого последствиями (узловые формы зоба, функциональная автономия щитовидной железы (ЩЖ) и др.), и, что особенно опасно, продолжает снижаться интеллектуальный потенциал населения [2, 5, 4]. Доказано, что наибольший вклад в проблему снижения интеллектуального потенциала населения по причине ЙД вносят гестационная гипотироксинемия [8, 9—11, 14], врожденный транзиторный гипотиреоз и гипотироксинемия неонатального периода [3, 7].

Гестационная гипотироксинемия I триместра беременности наиболее опасна в плане формирования у будущего ребенка неустраняемой (не поддающейся лечению) интеллектуальной недостаточности, когда страдают прежде всего познавательные функции, так как именно в этот период беременности происходит активное формирование мозга и закладываются основы интеллектуальных возможностей будущего ребенка. Этот процесс возможен только при достаточном уровне тиреоидных гормонов (ТГ) матери, что в свою очередь требует поступления в организм беременной женщины адекватных количеств йода. Недостаточное поступление йода в этот период беременности и является причиной гестационной гипотироксинемии и нарушения процесса формирования ЦНС, что исключает возможность восстановления интеллекта новорожденного в последующем.

Врожденный транзиторный гипотиреоз связан с недостаточным поступлением йода в ЩЖ плода и ответствен за низкий уровень ТГ во второй половине беременности. На этих сроках беременности продолжают процессы созревания мозга плода: происходят миелинизация нервных волокон, си-

наптогенез. Таким образом, формируются ассоциативные связи и, следовательно, закладываются возможности абстрактного мышления человека, т. е. формируются очень важные функции интеллекта. Эти функции мозга, учитывая, что процесс миелинизации активно продолжается и в постнатальном периоде жизни (особенно в первые недели жизни), можно улучшить при своевременном установлении диагноза транзиторного гипотиреоза (данные скрининга на врожденный гипотиреоз) и срочном восполнении дефицита йода в раннем неонатальном периоде.

Помимо формирования гестационной гипотироксинемии и врожденного транзиторного гипотиреоза, дефицит йода на протяжении всей беременности препятствует также формированию достаточных запасов йода в ЩЖ ребенка, а отсутствие ЙП и в неонатальном периоде усугубляет дефицит данного микроэлемента. Таким образом, формируется гипотироксинемия неонатального периода. Известно, что в раннем неонатальном периоде продолжается процесс формирования мозга, и отсутствие адекватного количества ТГ и в этот период жизни еще более усугубляет интеллектуальную недостаточность ребенка. В то же время ЙП, начатая в неонатальном периоде, способна улучшить процесс миелинизации и, следовательно, интеллектуальные возможности ребенка.

В течение всей последующей жизни ТГ также продолжают активно влиять на интеллектуальные возможности человека, повышая функциональную активность мозга, улучшая способность концентрировать внимание, память, и, тем самым, повышая способность к обучению, в том числе и профессиональному. В регионах ЙД это происходит лишь при наличии хорошо налаженной и контролируемой системы ЙП.

Итак, в регионах ЙД с любым уровнем недостаточного потребления йода имеет место снижение интеллектуального потенциала населения. В регионах тяжелого ЙД, наряду с очень низким уровнем интеллекта у большинства населения, периодически рождаются дети с эндемическим кретинизмом.

Однако и в регионах умеренного ЙД показатели интеллектуального развития могут снижаться на 10—15 баллов [6, 12]. Так, в различных регионах нашей страны коэффициент интеллекта за относительно короткий промежуток времени, пока отсутствовала или не была адекватной ЙП в стране (с конца 70-х годов прошлого столетия), оказался в среднем ниже нормальных показателей на 11—18 баллов [4]. Это серьезные потери для общества, так как они могут стать причиной снижения темпов экономического и духовного развития страны. Все это свидетельствует о том, что в каждом регионе необходимо систематически осуществлять контроль эффективности ЙП и в зависимости от полученных при контроле данных — срочно корректировать систему ЙП. В противном случае общество слишком дорого расплачивается за плохо организованную систему контроля качества проводимой профилактики.

В то же время диагностировать интеллектуальную неполноценность у детей, рожденных в регионах легкого и умеренного ЙД, и тем более связать эту патологию с дефицитом йода достаточно сложно. Обусловлено это тем, что в подобных регионах интеллектуальная неполноценность имеет более легкий, как правило, скрытый (субклинический) характер, но в то же время при этом страдает очень важная сторона интеллекта — познавательные функции, которые без проведения специальных психоневрологических исследований трудно выявить. Лишь при поступлении ребенка в школу становится очевидным, что он не в состоянии овладеть школьной программой, а в дальнейшем — приобрести интеллектуальную профессию. Рост числа таких детей в последние годы обычно объясняют ухудшением социальных условий жизни, несовершенством существующих программ обучения или другими причинами и, как правило, не связывают снижение интеллектуального потенциала школьников с дефицитом йода в окружающей среде.

Итак, в регионах легкого и умеренного ЙД основным и в то же время чрезвычайно опасным признаком не устраненного ЙД является рождение детей с внутриутробным повреждением мозга субклинического характера. В большинстве йоддефицитных регионов России, как указывалось выше, интеллектуальный потенциал школьников находится в диапазоне низкой нормы и коррелирует с уровнем медианы йодурии и частотой зоба [4]. Это, безусловно, свидетельствует о связи подобных нарушений с низким уровнем эффективности ЙП в России и, в первую очередь, именно в тех группах населения, которые ответственны за формирование данной патологии: у женщин, планирующих беременность, беременных, новорожденных и детей любого возраста. Признано, что эти группы населения являются группой высокого риска по формированию особо опасных в медико-социальном плане ЙДЗ и потому нуждаются в особенно надежном контроле эффективности ЙП. В то же время данные, полученные при обследовании подобных групп населения, доказывают обратное. Так, не более 50% беременных женщин в России получают адекватную ЙП [5], врожденный транзиторный ги-

потиреоз, как правило, не связывают с дефицитом йода, а системы ЙП в неонатальном периоде вообще не существует. Кормящие матери и женщины, дети которых находятся на искусственном вскармливании, в большинстве случаев не информированы о необходимости и методах восполнения ЙД у детей данного возрастного периода. Все это свидетельствует о том, что система ЙП в стране не эффективна и нуждается, в связи с вышесказанным, в срочной коррекции, особенно в группах риска. При этом следует оценить нормативы суточного потребления йода, методы восполнения ЙД, четко определить специалистов, ответственных за проведение ЙП в группах высокого риска по формированию наиболее опасных и социально значимых ЙДЗ (в первую очередь — снижения интеллектуального потенциала), критерии контроля качества эффективности ЙП в регионах с умеренным дефицитом йода.

По рекомендациям ВОЗ нормативы суточного потребления йода в последние годы претерпели значительные изменения в сторону повышения дозы йода у беременных и кормящих женщин [13]. Однако, на наш взгляд, еще две группы населения нуждаются в более высоких дозах йода, чем это рекомендовано. У подростков по причине активного роста и полового созревания, безусловно, повышена потребность в ТГ и, следовательно, в йоде. Доказательством тому является значительно более высокая частота формирования зоба, чем в других группах населения [1]. Женщины фертильного возраста, вступая в беременность, должны иметь идеальное функциональное состояние тиреоидной системы, что предполагает возможность повышения уровня ТГ. В этом случае при достаточном уровне йода до наступления беременности, даже если она поздно выявляется, будущий ребенок с первых недель беременности, когда начинает формироваться мозг, не испытывает дефицита ТГ. В связи с этим подростки и женщины фертильного возраста, на наш взгляд, должны получать в сутки не менее 200 мкг йода.

Методы восполнения ЙД хорошо известны: массовая ЙП и групповая (индивидуальная) [2]. Массовая ЙП йодированной солью при определенных условиях имеет значительное преимущество в сравнении с другими методами профилактики — это очень высокий уровень комплаентности. Каждый человек ежедневно в течение всей жизни съедает определенное количество соли и если эта соль йодирована, то он получает и определенное количество йода. Однако это преимущество "срабатывает" только в том случае, если в стране существует закон обязательного и всеобщего йодирования соли.

При отсутствии этого закона плохо информированный пациент чаще выбирает нейодированную соль и, следовательно, не получает йод. Однако даже в тех случаях, когда семья в домашних условиях употребляет только йодированную соль, члены этой семьи могут не получать адекватного количества йода по нескольким причинам. В первую очередь это обусловлено тем, что в пищевой промышленности, местах общественного питания и животноводстве обычно используют нейодированную

соль и, следовательно, употребляя эти готовые продукты, человек не получает необходимого количества йодированной соли. Кроме того, недостаточная информация о способах хранения и использования йодированной соли в домашних условиях также может привести к потерям этого нестабильного микроэлемента и, в конечном итоге, — быть причиной дефицита йода в питании. В последние годы эти потери несколько уменьшились в связи с использованием при обогащении соли более стабильного соединения йода — йодата калия.

В период подготовки к принятию правительством закона о всеобщем и обязательном йодировании соли необходимо быть готовым к тому, что наличие этого закона не снимет все проблемы, связанные с профилактикой йодированной солью и, по возможности, к этому подготовиться. С одной стороны, достаточно большая группа населения (пожилые люди, больные с патологией сердечно-сосудистой системы, почек и др.) будут получать меньше количества йода с йодированной солью, что соответствует более низкой потребности в этом микроэlemente в старшем возрасте. По медицинским показаниям или возрасту этой группе населения рекомендовано ограничение потребления соли. Однако информированность населения (и даже медицинских работников) относительно наличия йодированной соли с более низким содержанием натрия, которую можно использовать в некоторых ситуациях в настоящее время еще очень низка, и не во всех регионах страны эта соль имеется в продаже.

Более того, обращает на себя внимание, что последние рекомендации ВОЗ по нормативам суточного потребления соли никак не согласуются с рекомендациями по нормативам суточного потребления йода (ВОЗ, 2007 г.) [13]. Первый документ рекомендует значительное снижение суточного потребления соли населением (настоятельные рекомендации кардиологов). Так, взрослым рекомендуется всего лишь 4—5 г/сут соли, в настоящее время большинство взрослого населения употребляет 8—10 г/сут. Следовательно, выполнение рекомендаций по снижению потребления соли, если не будут приняты соответствующие меры, может снизить потребление йода у лиц, которые проводят ИП только йодированной солью. В то же время в группах населения, имеющих самый высокий риск формирования интеллектуальной неполноценности, дефицит йода при использовании только йодированной соли может достигнуть опасных значений: у беременных — 150 мкг (!), у кормящих женщин — 200 мкг (!), у детей в разные возрастные периоды дефицит составит 70—120 мкг/сут (!).

Итак, соглашаясь с мнением большинства исследователей о преимуществах метода ИП путем йодирования соли, следует признать, что в настоящее время этот метод имеет целый ряд недостатков, которые значительно снижают его эффективность. В первую очередь, отсутствие закона о всеобщем и обязательном йодировании соли. Без принятия этого закона вообще нельзя рассчитывать на эффективность ИП в стране, если согласиться с мнением, что йодированная соль является единственным методом профилактики дефицита этого микроэлемента. Дан-

ные о проценте семей, употребляющих йодированную соль в нашей стране (в среднем 30%), подтверждают эту точку зрения [2]. Кроме того, в связи с реально существующей тенденцией к снижению потребления соли в развитых странах, требуется изменение стандартов йодирования соли, а также повышение доли продаж йодированной соли с низким содержанием натрия. Для реализации этих предложений потребуются годы, а в этом время будут рождаться дети с более низким уровнем интеллекта, чем отведено им природой. Более того, обращает на себя внимание, что в тех публикациях, которые доказывают чрезвычайно высокую эффективность метода обязательного всеобщего йодирования соли, в качестве аргументов высокой эффективности этого метода приводят высокий уровень потребления йодированной соли и нормальный уровень йодурии в этих регионах. На наш взгляд, этих показателей не достаточно для того, чтобы быть уверенным в ликвидации ментальных нарушений у новорожденных данного региона. С этой целью необходимо исследовать йодурию у беременных и кормящих женщин, а также провести исследование психофизического развития рожденных детей на фоне массовой ИП. Учитывая данное обстоятельство, следует признать, что в современных условиях требуется дополнение к массовой ИП, которое реально и быстро позволит исключить возможность формирования любых ИДЗ, первую очередь — интеллектуальной недостаточности. Таким методом восполнения ИД является индивидуальная (групповая) ИП дозированными таблетированными йодсодержащими препаратами. Основным и очень важным преимуществом данного метода является точная дозировка йода, поступающего в организм человека. Единственным, но очень серьезным недостатком его является низкая комплаентность, поскольку население страны плохо информировано о необходимости приема препаратов. Для формирования стойкой мотивации семьи на прием препаратов йода (в первую очередь в группах риска) требуется очень высокая степень информированности населения о неблагоприятных последствиях дефицита йода и методах его восполнения. В этом, помимо эндокринологов, должна принимать участие вся медицинская общественность да и общество в целом, так как это касается состояния здоровья каждого человека, т. е. состояния здоровья страны в целом. Более того, непосредственно в проведении ИП должны принимать самое активное участие не только и даже не столько эндокринологи, сколько педиатры и гинекологи. Именно эти специалисты, а не эндокринологи, работают с тем контингентом населения (дети, женщины фертильного возраста, беременные, кормящие женщины), который особенно подвержен неблагоприятному воздействию дефицита йода и, следовательно, нуждается в адекватной ИП. В должностных обязанностях этих специалистов должны быть прописаны все требования к проведению ИП. Роль эндокринологов в этом процессе должна сводиться прежде всего к организации максимально совершенной системы ИП в регионе, контролю эффективности этой системы, а также систематическому обучению педиатров и гинекологов методам ИП. Эндокринологи должны принимать активное участие в диспансеризации де-

тей, обязательно консультировать всех подростков при переводе их во взрослую сеть и женщин фертильного возраста при планировании беременности.

Итак, система ЙП в стране с учетом существующих в настоящее время условий должна строиться с акцентом, прежде всего в группах риска, на применении йодсодержащих, строго дозированных, таблетированных препаратов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Буканова С. В., Самсонова Л. Н., Касаткина Э. П. и др. // Педиатрия. — 2004. — № 3. — С. 15—18.
2. Дефицит йода — угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы: Национальный доклад. — М., 2006.
3. Самсонова Л. Н., Киселева Е. В., Зыков В. П. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2003. — Т. 49, № 6. — С. 29—32.
4. Соловьева С. И., Трошина Е. А., Жуков А. О., Мельниченко Г. А. // Общественное здоровье и профилактика забол. — 2005. — № 3. — С. 38—49.
5. Федак И. Р., Трошина Е. А. // Пробл. эндокринологии. — 2007. — Т. 53, № 5. — С. 40—48.
6. Bleichrodt N., Born M. P. // The Damaged Brain of Iodine Deficiency / Ed. J. B. Stanbury. — New York, 1994. — P. 195—200.
7. Calaciura F., Mendora G., Distefano M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 473—477.
8. De Escobar G. M., Odregon M. J., Escobar del Rey F. J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3975—3987.
9. Haddow J. E., Palomaki G. E., Allan W. C. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341, № 8. — P. 549—555.
10. Klein R. Z., Mitchell M. L. // Horm. Res. — 1999. — Vol. 52. — P. 55—59.
11. Pop V. J., Kuijpenst J. L., Van Baar A. L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50. — P. 149—155.
12. Santiago-Fernandez P., Torres-Barahona R., Muela-Martinez J. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 3851—3857.
13. WHO & ICCIDD // IDD Newsletter. — 2007. — Vol. 23, № 1. — P. 1—2.
14. Zuracowski D., Di Ganio J., Madjoub J. A. // Clin. Chem. — 1999. — Vol. 45. — P. 1087—1090.

Поступила 01.10.08

© А. Е. УЛЬЯНОВА, Л. Л. ЯРЧЕНКОВА, 2009

УДК 616.441-006.5-005-073.432.1

А. Е. Ульянова, Л. Л. Ярченкова

### ИЗМЕНЕНИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ УЗЛОВОМ ЗОБЕ

ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Росздрава

*Цель настоящего исследования — оценка клинико-диагностического значения изменений региональной гемодинамики в сосудах щитовидной железы (ЩЖ) и бассейне сонных артерий у пациентов с различными формами узлового зоба для оптимизации дальнейшего наблюдения и лечения.*

*В исследование были включены 120 пациенток с узловым зобом в возрасте от 25 до 40 лет (средний возраст  $32,82 \pm 0,36$  года). Контрольную группу составили 30 женщин, сопоставимых по возрасту (средний возраст  $32,06 \pm 0,44$  года), с морфологически и функционально неизменной ЩЖ. После проведенного обследования пациенты с узловым зобом были разделены на группы в зависимости от выявленных морфологических форм. В 1-ю группу вошли 25 (20,8%) женщин (средний возраст  $34,85 \pm 0,89$  года) с признаками злокачественных узловых образований, во 2-ю — 35 (29,2%) пациенток (средний возраст  $32,08 \pm 0,78$  года) с выявленными аденомами, в 3-ю — 40 (33,3%) больных (средний возраст  $33,6 \pm 1,08$  года) с коллоидными узлами и в 4-ю — 20 (16,7%) женщин (средний возраст  $32,87 \pm 0,9$  года) с признаками кист. Изучение и сопоставление линейных и объемных параметров артериальных потоков к долям эутиреоидной ЩЖ при узловой патологии проводили с учетом локализации патологического очага и его морфологического строения. Оказалось, что линейная и объемная скорости кровотока в щитовидных артериях на стороне локализации патологического узла любой морфологической структуры достоверно выше ( $p < 0,05$ ). Были выявлены изменения параметров кровотока в бассейне сонных артерий в зависимости от морфологического строения узловых образований.*

**Ключевые слова:** щитовидная железа, ультразвуковое исследование, линейная скорость кровотока, дуплексное сканирование, общие сонные артерии, верхние щитовидные артерии, нижние щитовидные артерии.

*The goal of the present study was to evaluate the clinical and diagnostic value of regional hemodynamic changes in the thyroid vessels and carotid beds in patients with different forms of nodular goiter in order to optimize further follow-up and treatment.*

*The study covered 120 patients aged 25 to 40 years (mean age  $32.82 \pm 0.36$  years) who had nodular goiter. A control group comprised 30 women comparable by age (mean age  $32.06 \pm 0.44$  years), who had a morphologically and functionally unchanged thyroid. After examined, the patients with nodular goiter were divided into group according to the identified morphological forms. Group 1 consisted of 25 (20.8%) women (mean age  $34.85 \pm 0.89$  years) with signs of nodular malignancies; Group 2 included 35 (29.2%) patients (mean age  $32.08 \pm 0.78$  years) with detected adenomas; Group 3 comprised 40 (33.3%) patients (mean age  $33.6 \pm 1.08$  years) with colloidal nodules, and Group consisted 20 (16.7%) women (mean age  $32.87 \pm 0.9$  years) with signs of cysts. The study and comparison of the linear and volume parameters of arterial ducts to the euthyroid loves in nodular pathology were made, by taking into account the site of an abnormal focus and its morphological structure. The linear and volumetric blood flow rates in the thyroid arteries ipsilaterally to the abnormal nodular of any morphological structure were found to be significantly higher ( $p < 0.05$ ). Changes were revealed in blood flow parameters in the carotid bed in relation to the morphological structure of nodules.*

**Key words:** thyroid, ultrasound study, linear blood flow rate, duplex scanning, common carotid arteries, superior thyroid arteries, inferior thyroid arteries.

Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) широко распространены в популяции и являются актуальной клинической проблемой. Узловой зоб — собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования ЩЖ, выявляемые с помощью

пальпации и визуализирующих инструментальных методов диагностики. К ним относятся коллоидные узлы, кисты, аденомы, злокачественные узловые образования. Они могут присутствовать в неизменной ЩЖ или на фоне диффузного зоба. Наиболее часто встречающимся заболеванием ЩЖ

(около 90% случаев), протекающим с формированием узловых образований, является узловой коллоидной зоб, который не относится к опухолям ЩЖ [4]. Ведущие позиции среди инструментальных методов исследования ЩЖ занимает ультразвуковая диагностика. Целями ультразвукового исследования (УЗИ) сосудов ЩЖ являются обнаружение изменений гемодинамических показателей при различных видах патологии, определение характера васкуляризации, а также показателей интра- и перинодулярного кровотока при очаговых образованиях [1, 4]. В связи с участием артериального тиреоидного русла в экстракраниальном коллатеральном перераспределении потоков изучение кровотока в бассейне сонных артерий может быть осуществлено при патологии ЩЖ [1, 5, 7]. Магистральные артерии шеи чаще всего подвергаются давлению увеличенной ЩЖ. Это может стать причиной спазма артерий за счет раздражения их периабдоминального сплетения и приводить к изменению гемодинамических показателей [2, 8]. Дуплексное сканирование позволяет объективно и достоверно оценить характер внутрипросветных потоков как в относительно крупных магистральных стволах, так и в мелких паренхиматозных сосудах [1, 2]. Последнее позволило осуществить исследование, направленные на изучение регионального кровотока в ЩЖ и по крупным магистральным стволам, дающим ее ветви, в норме и при узловом зобе.

Цель нашего исследования — оценка клинико-диагностического значения изменений региональной гемодинамики в сосудах ЩЖ и бассейне сонных артерий у пациентов с различными формами узлового зоба для оптимизации дальнейшего наблюдения и лечения.

### Материалы и методы

В исследование были включены 120 пациенток с узловым зобом в возрасте от 25 до 40 лет (средний возраст  $32,82 \pm 0,36$  года) — основная группа. Всем пациенткам обследование проведено в до- и послеоперационном периоде. Контрольную группу составили 30 женщин, сопоставимых по возрасту (средний возраст  $32,06 \pm 0,44$  года), с формологически и функционально неизменной ЩЖ. Пациенты первоначально были осмотрены эндокринологом для выявления клинических признаков и постановки диагноза узлового зоба. Им определяли содержание в сыворотке тиреотропного и тиреоидных гормонов, антител к тиреопероксидазе методом иммуноферментного анализа. Комплексное УЗИ проводили на сканере ALOKA-SSD-4000 с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц в режиме серой шкалы, импульсной доплерографии с качественной и количественной оценкой доплеровского спектра, цветного доплеровского картирования (ЦДК). В режиме серой шкалы оценивали расположение, форму, размеры, контуры, экзогенность и структуру тиреоидной паренхимы с расчетом объема ткани ЩЖ. При этом проводили детальный анализ обнаруженных очаговых изменений: оценивали их расположение, размеры и экзогенность, присутствие жидкостного компонента,

контуры, наличие периферического хало. Также в режиме серой шкалы измеряли внутрипросветный диаметр верхней и нижней щитовидных артерий (ВЩА и НЩА). В режиме импульсной доплерографии рассматривали параметры кровотока в ВЩА и НЩА на прямолинейных участках сосудов на расстоянии 0,5–1 см до места впадения в паренхиму ЩЖ. В режиме ЦДК анализировали кровоснабжение паренхимы железы, характер кровотока в узловых образованиях. Дуплексное сканирование сонных артерий включало измерение параметров кровотока в сосудах и измерение толщины интима-медиа для исключения атеросклеротических изменений стенок сосудов. Всем пациентам основной группы проведена тонкоигольная аспирационная биопсия выявленных узловых образований под контролем аппарата ALOKA-SSD-4000 с последующим цитологическим исследованием. Каждый узел пунктировали не менее чем из четырех различных точек иглой диаметром от 0,8 до 0,65 мм и шприцем объемом 20 мл. Морфологическую верификацию диагноза у лиц основной группы осуществляли на основании гистологического исследования удаленных во время операции узловых образований. У 40 (33,3%) из 120 пациенток диагностирован узловой коллоидный зоб, у 35 (29,2%) — фолликулярная аденома, у 20 (16,7%) — кисты. Рак ЩЖ выявлен у 25 (20,8%) из 120 больных.

В течение 24 ч перед исследованием исключали прием гипотензивных, вазоактивных и гормональных препаратов.

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с помощью пакета прикладных статистических программ "Statistika 6.0" (StatSoft. Ins, США), предусматривающих возможность расчета параметрического и непараметрического распределения. В случае параметрического распределения признаков использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента. Для определения степени взаимосвязи между изучаемыми параметрами вычисляли коэффициент парной корреляции (*r*) Пирсона. В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

После проведенного обследования пациенты с узловым зобом были разделены на группы в зависимости от выявленных морфологических форм: 1-ю группу составили 25 (20,8%) женщин (средний возраст  $34,85 \pm 0,89$  года) с признаками злокачественных узловых образований, 2-ю — 35 (29,2%) пациенток (средний возраст  $32,08 \pm 0,78$  года) с выявленными фолликулярными аденомами, 3-ю — 40 (33,3%) больных (средний возраст  $33,6 \pm 1,08$  года) с коллоидными узлами и 4-ю — 20 (16,7%) женщин (средний возраст  $32,87 \pm 0,9$  года) с признаками кист.

У пациентов контрольной группы объем ЩЖ колебался от 3,39 до 17,6 мл, составляя в среднем  $9,85 \pm 3,65$  мл. Объем правой доли незначительно преобладал над объемом левой доли (соответственно  $5,73 \pm 1,89$  и  $4,36 \pm 1,58$  мл). Диаметры четырех щитовидных артерий, измеренные при УЗИ, стати-

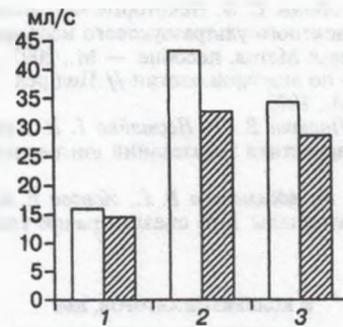
стически значимо не отличались и находились в пределах от 0,75 до 1,52 мм. Различия линейных скоростей кровотока в артериях, питающих правую и левую доли, были статистически незначимы. Вместе с тем объемная скорость кровотока в щитовидных артериях правой доли была выше таковой в артериях левой доли, составляя  $16,6 \pm 6,9$  и  $14,6 \pm 5,3$  мл/мин соответственно. На наш взгляд, это обусловлено более высокими показателями линейной скорости в обеих артериях и преобладанием объема правой доли.

У пациентов с узловой патологией ЩЖ объем долей варьировал от 3,1 до 86,5 мл, а узловые образования занимали от 8,4 до 100% объема долей (в среднем 41,1%). Диаметр щитовидных артерий у больных с узловым поражением долей оказался статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы, и составлял от 1,1 до 1,9 мм ( $p < 0,01$ ). Анализ параметров объемной скорости кровотока в щитовидных артериях при узловой патологии нормально функционирующей ЩЖ показал достоверное увеличение по сравнению с показателями контрольной группы артериального притока к обеим долям ЩЖ: на 65,4% к правой и на 76,6% к левой ( $p < 0,05$ ). Изучение и сопоставление линейной и объемной скорости артериальных потоков к долям эутиреоидной ЩЖ при узловой патологии проводили также с учетом локализации патологического очага и его морфологического строения. Оказалось, что линейная скорость кровотока в щитовидных артериях была статистически значимо выше на стороне локализации патологического узла любой морфологической структуры ( $p < 0,01$ ). Соответственно достоверно увеличивалась и объемная скорость кровотока в артериях пораженной доли ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с разным морфологическим строением узлов ЩЖ получены статистически значимые различия линейных и объемных скоростных параметров кровотока по сравнению с аналогичными показателями у лиц контрольной группы: в большей степени — в локализации патологического очага и в меньшей степени — в контралатеральной доле. В результате наших наблюдений выяснилось, что при узловых образованиях ЩЖ в щитовидных артериях, питающих паренхиму доли, на стороне преимущественного поражения объемная скорость кровотока возросла от 16 до 25% по сравнению с показателями контрольной группы, а в контралатеральной доле объемный артериальный приток увеличивался от 5 до 13%.

При злокачественных узловых образованиях ЩЖ объемная скорость кровотока в артериях пораженной доли была выше, чем в группе пациентов с аденомами, на  $35 \pm 2,5\%$ , а по сравнению с показателями лиц контрольной группы — на  $42 \pm 2,9\%$ . В контралатеральной доле увеличение объемной скорости кровотока в щитовидных артериях отмечено в меньшей степени — не более чем на 15%.

Таким образом, наши наблюдения показали, что артериальный приток к долям ЩЖ отличается в случаях поражения долей узлами различной морфологической структуры (см. рисунок).



Объемная скорость кровотока в артериях пораженной (светлые столбики) и контралатеральной (темные столбики) долей. По оси абсцисс: 1 — коллоидный узел; 2 — аденома; 3 — рак.

Была выявлена зависимость изменений параметров кровотока в бассейне сонных артерий от морфологического строения узловых образований. В группу пациентов с аденомами и опухолевыми узлами максимальная систолическая скорость кровотока в общей сонной артерии (ОСА) на стороне поражения увеличивалась по сравнению с таковой в контрольной группе в 5,5 и в 6,8 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). В группе женщин с коллоидными узлами изменения со стороны ОСА выражались в расширении диаметра сосуда на стороне поражения (слева в 20,5% случаев, справа — в 12,7%), повышении максимальной систолической скорости кровотока на стороне поражения по сравнению с таковой в контралатеральной доле. А по сравнению с показателями контрольной группы скорость кровотока в бассейне сонных артерий изменялась незначительно. В группе пациентов с кистами ЩЖ изменения диаметра сосудов и скорости кровотока в них не выявлено.

## Выводы

1. УЗИ с использованием доплеровских методик позволяет оценивать артериальный приток к ЩЖ в норме и при узловом зобе.
2. В функционально и морфологически неизменной ЩЖ объемная скорость кровотока по верхним и нижним щитовидным артериям имеет относительно постоянные значения: суммарная объемная скорость кровотока в артериях правой доли  $15,6 \pm 5,9$  мл/мин, левой —  $14,5 \pm 4,9$  мл/мин.
3. При узловых образованиях ЩЖ показатели объемной скорости кровотока в верхней и нижней щитовидных артериях были выше преимущественно на стороне поражения: при фолликулярных аденомах на 16—24%, при опухолях на 32—35%.
4. Параметры линейной скорости кровотока в сонных артериях менялись в зависимости от морфологической структуры узла: при аденомах и злокачественных узловых образованиях увеличивались в 5,5 и 6,8 раза ( $p < 0,05$ ), при коллоидных узлах изменялись недостоверно, в группе пациентов с кистами изменения не выявлены.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхалимова М. М., Митьков В. В., Бондаренко В. О. // Ультразвук. диагн. — 1999 — № 1. — С. 74—78.

2. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Некоторые методологические аспекты комплексного ультразвукового исследования щитовидной железы: Метод. пособие. — М., 2007.
3. Руководство по эндокринологии // Под ред. Б. В. Алешина и др. — М., 1973.
4. Цыб А. Ф., Паршин В. С., Нестайко Г. В. и др. — Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы // М., 1998.
5. Щетинин В. В., Абалмасова В. Г., Ионова Е. А., Тамбовцева Н. М. // Материалы 1-го съезда врачей ультразвуковой диагностики Уральского Федерального округа, посвящ. актуальным проблемам ультразвуковой диагностики в медицине. 22–24 марта г. Екатеринбург.
6. Caruso G., Attard M., Caronia A., Lagalla R. // Eur. J. Radiol. — 2000. — Vol. 36, N 1. — P. 5–10.
7. Erdogan M. F., Anil C., Cesur M. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 17, N 3. — P. 223–228.
8. Woodcock J. P., Owen G. M., Shedden E. J. et al. // Ultrasound Med. Biol. — 1985. — Vol. 11, N 4. — P. 659–653.

Поступила 13.03.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.441-006.5-031.81-092:612.6.05

Н. В. Галкина, Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина

## ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РЕЗУЛЬТАТ ТЕРАПИИ ДИФFUЗНОГО ЭУТИРЕОИДНОГО ЗОБА

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

Целью настоящего исследования явилось изучение зависимости между распределением генотипов полиморфных маркеров генов TSHR (rs3783949, замена — A/C), NIS (rs7250346, замена — C/G), DUOX1 (rs2467825 замена — A/G), DUOX2 (rs7171366, замена G/T), TPO (rs17091737, замена — G/T) и результатом лечения диффузного эутиреоидного зоба (ДЭЗ) с использованием двух режимов: монотерапии препаратами йода и комбинированной терапии препаратами йода и левотироксина.

Для выявления более эффективного и безопасного метода лечения ДЭЗ сравнивались между собой объем щитовидной железы (ЩЖ), уровни тиреотропного гормона гипофиза и антител к тиреопероксидазе в двух группах: "Монотерапия" (n = 40) — KI (200 мкг/сут) и "комбинированная терапия" (n = 41) — KI (100 мкг) + L-T<sub>4</sub> (1 мкг/кг/сут). Каждая группа в зависимости от результата лечения была разделена на 2 подгруппы: "удовлетворительный результат" и "неудовлетворительный результат" (объем ЩЖ не достигал пределов нормы или продолжал увеличиваться). Для оценки зависимости между полиморфизмом изучаемых генов и результатом терапии ДЭЗ был проведен корреляционный анализ.

Имелась достоверная корреляция (r = -0,39; p = 0,03) между распределением генотипов полиморфного маркера гена TSHR и результатом лечения ДЭЗ в группе "Монотерапия": при удовлетворительном результате преобладали генотипы AA + AC, а при неудовлетворительном — генотип CC. Достоверной корреляции между распределением генотипов изучаемых полиморфных маркеров и результатом лечения при помощи комбинированной терапии выявлено не было. Таким образом, результат лечения ДЭЗ с использованием монотерапии препаратами йода может зависеть от генетических факторов.

Ключевые слова: диффузный эутиреоидный зоб, йод, левотироксин.

The purpose of the present study was to investigate a relationship between the distribution of genotypes of the polymorphic markers TSHR (rs3783949, A/C substitution), NIS (rs7250346, C/G substitution), DUOX1 (rs2467825, A/G substitution), DUOX2 (rs71713669, G/T substitution), and TPO (rs17091737, G/T substitution) genes and the result of treatment for diffuse euthyroid goiter (DEG) using two regimens: monotherapy with iodine preparations and combined therapy with iodine and levothyroxine.

To identify a more effective and safe treatment for DEG, the authors compared thyroid volume, the levels of pituitary thyroid-stimulating hormone and thyroid peroxidase antibodies in two groups: 1) monotherapy with KI (200 µg/day) (n = 40) and 1) combined therapy with KI (100 µg) + L-T<sub>4</sub> (1 µg/kg/day) (n = 41). According to the result of treatment, each group was divided into 2 subgroups: "fair result" and "poor result" (the thyroid volume failed to achieve the normal range or continued to increase). Correlation analysis was made to assess a relationship between the polymorphism of the genes and the result of therapy for DEG.

There was a significant correlation between the distribution of genotypes of the polymorphic marker the TSHR gene and the result of treatment for DES in the monotherapy group: there were prevalent AA + AC and CC genotypes with fair and poor results, respectively. There was no significant correlation between the distribution of the genotypes of the study polymorphic markers and the result of treatment using the combined therapy. Thus, the result of treatment for DES via monotherapy with iodine preparations may depend on genetic factors.

Key words: diffuse euthyroid goiter, iodine, levothyroxine.

Диффузный эутиреоидный зоб (ДЭЗ) — общее диффузное увеличение щитовидной железы (ЩЖ) без нарушения ее функции. В подавляющем большинстве случаев причиной ДЭЗ является недостаточное поступление в организм человека йода. В настоящее время основными патогенетически оправданными методами лечения ДЭЗ являются монотерапия препаратами йода и комбинированная терапия препаратами йода и тироксина [1, 3]. В литературе существует много работ по сравнению эффективности этих двух режимов терапии [6, 8, 10, 11]. Данные различных исследователей по преимуществу одного метода лечения над другим противоречивы. Вероятно, это обусловлено межпопуля-

ционными различиями того или иного региона и используемыми дозировками препаратов. Однако при детальном анализе большинства подобных исследований нельзя не заметить и нечто общее, а именно — наличие некоторого числа пациентов, которые "не отвечают" на проводимую терапию (non-responders). Например, G. Hintze и D. Emrich [6, 7] относят к ним тех больных, у которых, несмотря на курс 8-месячного лечения, объем ЩЖ уменьшился не более чем на 5% от исходного. Режим терапии, как правило, не оказывал влияния на ее результат. Резистентные пациенты имелись во всех трех сравниваемых группах: в группе, принимавших левотироксин, их доля составила 16,4%, в

Таблица 1

## Исходная характеристика изучаемых показателей в группах "монотерапия" и "комбинированная терапия"

Группа	Пол				Средний возраст, годы	V <sub>щж</sub> , мл Me[X 1/4, X 3/4]	ТТГ, мЕд/л	АТ к ТПО, МЕ	Курение	
	ж		м						абс.	%
	абс.	%	абс.	%						
Монотерапия (n = 31)	29	94	2	6	28,0 ± 8,1	20,5[19,3; 23,5]	1[0,9-1,48]	0	17	59
Комбинированная терапия (n = 31)	29	94	2	6	28,4 ± 8,6	20,4[19,7; 21,3]	1,1[0,97-1,27]	0	15	45
<i>p</i>	1				0,8	0,8	0,23	1	0,43	

группе йодида калия (KI) — 12%, в группе комбинированной терапии (KI + L — T<sub>4</sub>) — 14,6% [6]. Для проверки предположения, что устойчивость к терапии йододефицитного зоба имеет генетическую природу, нами было проведено настоящее исследование. В качестве генетических маркеров резистентности были использованы полиморфные сайты генов-кандидатов TSHR, NIS, DUOX1, DUOX2, TPO.

Цель исследования — изучение зависимости между распределением генотипов полиморфных маркеров генов TSHR (rs 3783949, замена — A/C), NIS (rs 7250346, замена — C/G), DUOX1 (rs2467825, замена — A/G), DUOX2 (rs17171366, замена — G/T), TPO (rs 17091737, замена — G/T) и результатом лечения ДЭЗ с использованием двух режимов терапии.

## Материалы и методы

В исследование был включен 81 пациент с ДЭЗ — мужчины и женщины, отобранные в результате первоначального скринингового УЗИ ЩЖ 1520 жителей Москвы и дальнего клинического обследования согласно следующим критериям:

1. Возраст не более 43 лет.
2. Увеличение объема ЩЖ по данным пальпации (критерии ВОЗ, 2001 г.) и УЗИ (более 18 мл у женщин и более 25 мл у мужчин).
3. Отсутствие узловых образований и гипоехогенности структуры ЩЖ по данным УЗИ.
4. Антитела (АТ) к тиреопероксидазе (ТПО) не определяются.
5. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в пределах нормальных значений.
6. Отсутствие беременности.
7. Отсутствие в анамнезе данных о патологии ЩЖ и/или получении препаратов йода, лития, а также тиреоидных гормонов, оральных контрацеп-

тивов в течение последних 6 мес. Пациенты, вошедшие в исследование, были рандомизированы с применением открытой таблицы случайных чисел на 2 группы: 1-я группа — "монотерапия" (n = 40) получала йодид калия в дозе 200 мкг в сутки (физиологическая суточная доза йода), 2-я группа — "комбинированная терапия" (n = 41) принимала левотироксин в дозе 1 мкг на 1 кг массы тела в сутки (доказанная минимально эффективная и безопасная доза для лечения ДЭЗ) совместно с йодидом калия в дозе 100 мкг в сутки (половинная доза относительно таковой в группе "монотерапия").

Лечение проводили 8 мес, а срок наблюдения за каждым пациентом составил 12 мес.

На момент завершения исследования число больных сократилось за счет некомплаентных пациентов и составило 62 человека.

Каждая группа в зависимости от результата лечения была разделена на 2 подгруппы: 1-я подгруппа "удовлетворительный результат" — лица, у которых на фоне лечения объем ЩЖ достиг нормальных значений и оставался на том же уровне спустя 4 мес после отмены лечения; 2-я подгруппа "неудовлетворительный результат" — пациенты, у которых, несмотря на проводимую терапию, объем ЩЖ не достигал нормальных значений или имел тенденцию к дальнейшему увеличению на протяжении всего периода наблюдения.

Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, пальпацию ЩЖ, определение ее объема и структуры по данным УЗИ, определение уровня ТТГ, АТ к ТПО, исследование распределения полиморфных маркеров генов TSHR, NIS, DUOX1, DUOX2, TPO.

Исследование проводили в несколько этапов:

1. Скрининговое ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ с целью активного выявления ДЭЗ среди взрослых лиц, жителей Москвы.

Таблица 2

## Сравнение основных показателей групп "монотерапия" и "комбинированная терапия" через 8 мес от начала лечения

Группа	V <sub>щж</sub> , мл	ТТГ, мЕд/л	Наличие АТ к ТПО
	Me[X 1/4, X 3/4]		количество больных, %
Монотерапия	16,4[13,0; 20,05]	0,9 [0,8; 1,1]	3
Комбинированная терапия	16,2 [15,0; 18,6]	1,2 [1; 48]	0
<i>p</i>	0,9	0,08	1

Таблица 3

## Сравнение основных показателей пациентов групп "монотерапия" и "комбинированная терапия" через 12 мес от начала лечения

Группа	V <sub>щж</sub> , мл	ТТГ, мЕд/л	Наличие АТ к ТПО
	Me[X 1/4; X 3/4]		количество больных, %
Монотерапия	16,1 [13,1; 19,2]	0,9 [0,8; 1,1]	3
Комбинированная терапия	16,1 [13,1; 19,2]	1,2 [1; 1,48]	0
<i>p</i>	0,77	0,07	1

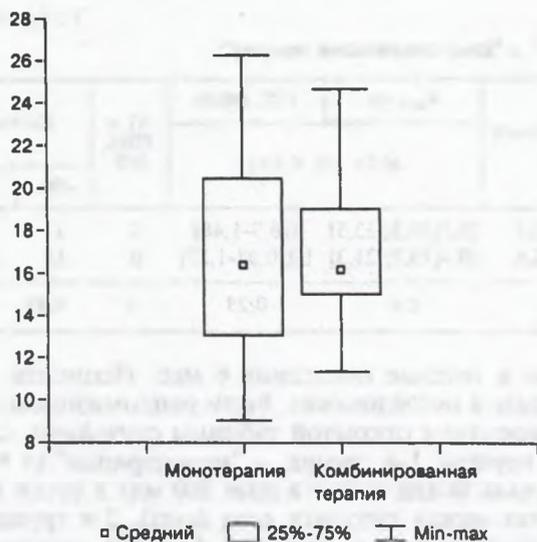


Рис. 1. Сравнение объема ЩЖ у пациентов групп "монотерапия" и "комбинированная терапия" через 8 мес от начала лечения.

2. Генетическое одномоментное исследование распределения генотипов полиморфных маркеров генов TSHR (rs 3783949, замена — A/C), NIS (rs 7250346, замена — C/G), DUOX1 (rs2467825, замена — A/G), DUOX2 (rs7171366, замена — G/T), TPO (rs17091737, замена — G/T).

3. Проспективное открытое рандомизированное исследование по сравнению эффективности лечения ДЭЗ у взрослых: при помощи монотерапии препаратами йода и комбинированной терапии препаратами йода и тироксина.

4. Оценка зависимости между полиморфизмом генов TSHR, NIS, DUOX1, DUOX2, TPO и результатом терапии ДЭЗ.

УЗИ ЩЖ проводили в отделении функциональной диагностики эндокринологического научного центра (ЭНЦ) Росмедтехнологий с использованием ультразвукового сканера Hewlett Packard Image Point NX датчиком с переменной частотой 10 МГц, с полем зрения 3,5 см.

Определение уровня ТТГ в сыворотке проводили в лаборатории биохимии ЭНЦ (руководитель А. В. Ильин) методом усиленной хемоллюминесценции с использованием автоматического анализатора "Architect" ("Abbott", США). Границы нормы для базального уровня ТТГ 0,25—3,5 мЕд/л.

Определение уровня АТ к ТПО в сыворотке также проводили в лаборатории биохимии ЭНЦ методом иммуноферментного анализа на диагностических наборах "Тиронд ИФА-антитела ТПО" ("Алкор-Био", Россия). Границы нормы для базального уровня АТ к ТПО 0—40 Ед/л.

Генетические методы исследования rs3783949 (замена — A/C гена TSHR), rs7250346 (замена — C/G гена NIS), rs 2467825 (замена — A/G гена DUOX1), rs7171366 (замена — G/T гена DUOX2), rs 17091737, (замена — G/T гена TPO) представляют собой нумерацию нуклеотидов согласно базе данных SNP (Database of Single Nucleotide Polymorphisms, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>), где содержится конкретная информация о каждом нук-

леотиде. Анализ полиморфизма проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лаборатории молекулярной генетики наследственных заболеваний Института молекулярной генетики РАН (дир. — проф. С. В. Костров).

*Описание метода.* Геномную ДНК выделяли методом фенолхлороформной экстракции после инкубации образцов протеинкиназой K в 0,1% растворе додецилсульфата натрия. ПЦР проводили на амплификаторе фирмы "ДНК-технология" (Россия) в пробирках "Erpendorf" по 0,5 мл. Смесь для амплификации объемом 20 мкл содержала 2 мкл 10 · ПЦР-буфера (500 мМ трис-HCl, pH 8,8; 150 мМ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 50 мМ MgCl<sub>2</sub>; 2 мг/мл BSA; 0,1% tween; 0,1% желатин); 1 мМ каждого dNTP, (dATP, dCTP, dGTP, dTTP); 5—10 пМ каждого праймера (количество их варьировало в зависимости от исследуемого локуса); 0,25 ед. термостабильной ДНК-полимеразы (Tag-полимераза, "Силекс", Москва); 0,1—0,2 мкг геномной ДНК и деионизированной воды до 20 мкл. Для анализа фрагментов ДНК, получаемых в ходе ПЦР, проводили вертикальный электрофорез в 6% ПААГ, 0,5 · TBE. Для обнаружения наличия сайта рестрикции проводили рестрикционный анализ, включающий амплификацию исследуемого локуса, инкубацию реакционной смеси в течение ночи при соответствующей температуре и электрофорез. После окончания электрофореза гель выдерживали 5 мин в растворе бромистого этидия. Анализ геля проводили под ультрафиолетовым светом.

Статистический анализ данных провели с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc. США, версия 6.0), MEDCALC, программного обеспечения MS Excel 2000 (Microsoft). Вид распределения оценивали с использованием теста Колмогорова—Смирнова. Количественные признаки, имеющие приближенно-нормальное распределение, описывали как  $M \pm SD$ . Количественные признаки, не имеющие приближенно-нормального распределения, а также коли-

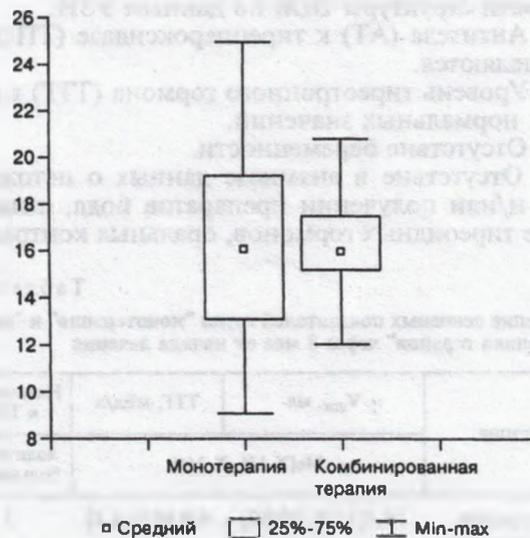


Рис. 2. Сравнение объема ЩЖ у пациентов групп "монотерапия" и "комбинированная терапия" через 12 мес (спустя 4 мес после прекращения лечения).

Таблица 4

Исходная характеристика показателей в подгруппах "удовлетворительный результат" и "неудовлетворительный результат" группы "монотерапия"

Подгруппа	Пол				Средний возраст, годы	V <sub>щж</sub> , мл	ТТГ, мЕд/л
	м		ж				
	абс.	%	абс.	%		Me[X 1/4; X 3/4]	
Удовлетворительный результат (n = 25)	1	4	24	96	27,3 ± 8,4	20,15 [19,2; 20,3]	1,0 [0,9; 1,4]
Неудовлетворительный результат (n = 50)	-	0	5	100	32,8 ± 6,01	21,0 [20, 5; 22, 25]	1,0 [0, 81; 1,55]
<i>p</i>	-	-	0,1	-	0,13	0,3	0,81

качественные признаки выборок малых объемов независимо от вида распределения описывали медианой и интерквартильным размахом — Me [X 1/4; X 3/4], качественные признаки описывали в виде процента и абсолютного значения. Так как большинство изучаемых показателей не имело приближенно-нормального распределения, для оценки достоверности их различий использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Анализ повторных изменений проводили при помощи непараметрического дисперсионного анализа методом Фридмана с дальнейшим последовательным сравнением групп по критерию Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического критерия Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

На момент включения в исследование пациенты с ДЭЗ не отличались друг от друга по полу, возрасту и основным изучаемым показателям (табл. 1). Для оценки преимущества одного метода лечения над другим сравнивали основные параметры обеих групп. Данные представлены в табл. 2 и 3. Спустя 8 мес от начала приема препаратов медиана объема ЩЖ в группе "Монотерапия" составила 16,4 мл, в группе "комбинированная терапия" — 16,2 мл (рис. 1), а медианы уровней ТТГ — 1 и 0,8 мЕд/л соответственно. АТ к ТПО были выявлены у одной пациентки в группе "Монотерапия". Статистически значимых различий между уменьшением объема ЩЖ ( $p = 0,9$ ), уровнем ТТГ ( $p = 0,08$ ), АТ к ТПО ( $p = 1$ ) при их сравнении в двух группах обнаружено не было. Через 12 мес наблюдения как в группе

"Монотерапия", так и в группе "Комбинированная терапия" медиана объема ЩЖ составила 16,1 мл (рис. 2), а уровней ТТГ — 0,9 и 1,2 мЕд/л соответственно. При сравнении показателей двух групп — уменьшения объема ЩЖ ( $p = 0,77$ ), уровней ТТГ ( $p = 0,07$ ) и АТ к ТПО ( $p = 1$ ) достоверных различий между ними выявлено не было, т. е., спустя еще как минимум 4 мес после прекращения лечения, размеры ЩЖ оставались нормальными в обеих группах.

Таким образом, и монотерапия препаратами калия йодида, и комбинированная терапия препаратами калия йодида и левотироксина в равной степени эффективны и безопасны для лечения ДЭЗ у жителей Москвы.

## Влияние генетических факторов на результат лечения ДЭЗ

В обеих сравниваемых группах были больные, которые оказались резистентными (устойчивыми) к проводимой терапии, т. е. имели неудовлетворительный результат (объем ЩЖ не достигал преде-

Таблица 5

Анализ зависимости результата лечения ДЭЗ от генотипа в группе "монотерапия"

Ген	Результат лечения (удовлетворительный (n = 25)/неудовлетворительный (n = 5))	
	<i>r</i>	<i>p</i>
TSHR (AA + AC/CC)	-0,39	0,03
NIS (GG + CG/CC)	-0,15	0,43
DUOX1 (AG + AA/GG)	0,0	1
DUOX2 (TT/TG + GG)	0,22	0,23
TPO	0,18	0,33

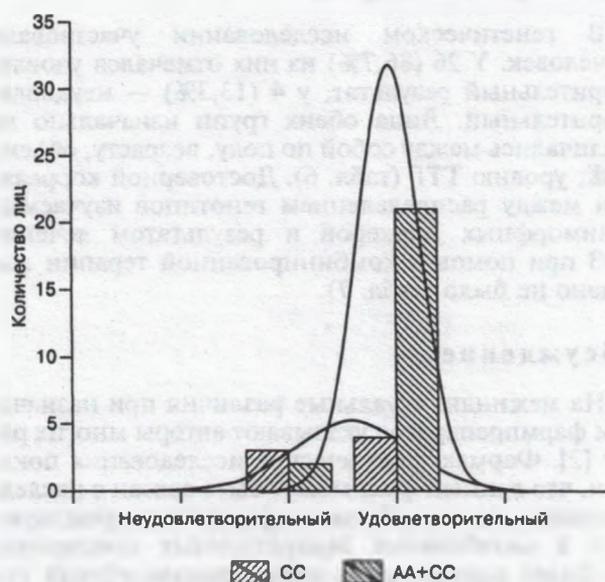


Рис. 3. Распределение генотипов полиморфного маркера rs 3783949, замена — А/С гена TSHR у пациентов с удовлетворительным и неудовлетворительным результатом лечения ДЭЗ в группе "монотерапия".

Таблица 6

Исходная характеристика показателей в подгруппах "удовлетворительный результат" и "неудовлетворительный результат" группы "комбинированная терапия"

Подгруппа	Пол				Средний возраст, годы	V <sub>щж</sub> , мл	ТТГ, мЕд/л
	м		ж				
	абс.	%	абс.	%		Me[X 1/4; X3/4]	
Удовлетворительный результат (n = 26)	2	8	24	92	27,7 ± 8,47	20,3 [19,7; 21,3]	1,05[0,9;1,3]
Неудовлетворительный результат (n = 4)	-	0	4	100	32,4 ± 10,36	20,95 [19,05; 22,5]	1,19 [1,09; 1,3]
<i>p</i>	-		0,09		0,5	0,98	0,48

лов нормальных значений или имел тенденцию к дальнейшему увеличению).

Чтобы выяснить, имеется ли ассоциация между изучаемыми генотипами и результатом лечения ДЭЗ, был проведен корреляционный анализ.

#### Генотипы и результаты лечения в группе "монотерапия"

В генетическом исследовании участвовали 30 человек. Из них у 25 (83,4%) был отмечен, удовлетворительный результат, у 5 (16,6%) — неудовлетворительный. Лица обеих подгрупп изначально не отличались между собой по полу, возрасту, объему ЩЖ, уровню ТТГ (табл. 4). В табл. 5 представлены результаты корреляционного анализа. Как видно, имелась достоверная корреляция между распределением генотипов полиморфного маркера гена TSHR и результатом лечения ДЭЗ при помощи монотерапии препаратами калия йодида: в группе с удовлетворительным результатом преобладали геномы AA + AC, а в группе с неудовлетворительным результатом — генотип CC (рис. 3).

#### Генотипы и результаты лечения в группе "комбинированная терапия"

В генетическом исследовании участвовали 30 человек. У 26 (86,7%) из них отмечался удовлетворительный результат, у 4 (13,3%) — неудовлетворительный. Лица обеих групп изначально не различались между собой по полу, возрасту, объему ЩЖ, уровню ТТГ (табл. 6). Достоверной корреляции между распределением генотипов изучаемых полиморфных маркеров и результатом лечения ДЭЗ при помощи комбинированной терапии выявлено не было (табл. 7).

#### Обсуждение

На межиндивидуальные различия при назначении фармпрепаратов указывают авторы многих работ [2]. Фармакогенетические исследования показали, что данный факт может быть связан с наследственным полиморфизмом ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов. Наиболее важную роль играет полиморфный ген CYP2D6, который катализирует гидроксилирование или деметилирование более 20% лекарственных веществ. Полиморфизм CYP2C9 также детерминирует индивидуальные и этнические различия

фармакологического ответа. Этот фермент участвует в гидроксилировании примерно 16% лекарственных средств, а изменение его активности может препятствовать подбору оптимальных доз или приводить к возникновению токсических эффектов [9].

В нашем исследовании изучалась взаимосвязь между полиморфизмом генов-кандидатов тиреоидной патологии и резистентностью к основным методам терапии йододефицитного зоба. В группе "монотерапия" резистентных к терапии пациентов было 5 (16,6%), в группе "комбинированная терапия" — 4 (13,3%). Эти больные не отличались от остальных по полу, возрасту, степени увеличения ЩЖ и уровню ТТГ. Для выяснения возможного влияния генетических факторов на эффективность терапии ДЭЗ нами был проведен корреляционный анализ между распределением генотипов изучаемых полиморфных маркеров генов и результатом лечения пациентов обеих групп. Была выявлена достоверная корреляция между распределением генотипов полиморфного маркера гена TSHR и исходом лечения в группе "Монотерапия": у больных с удовлетворительным результатом преобладали генотипы AA + AC; напротив, носители CC генотипа чаще имели неудовлетворительный исход лечения. Среди пациентов, принимавших комбинированную терапию (KI + L — T4), никакой взаимосвязи между изучаемыми нами генотипами и результатом лечения выявлено не было. В настоящее время принято начинать лечение йододефицитного зоба с назначения препаратов йода. Это обусловлено этиотропным характером терапии, ее безопасностью, отсутствием необходимости в подборе дозы и в проведении частых гормональных исследований [4]. При отсутствии желаемого эффекта на первом этапе лечения генетическое обследование больного

Таблица 7

Анализ зависимости генотипа и результата лечения ДЭЗ в группе "комбинированная терапия"

Ген	Результат лечения (удовлетворительный (n = 4)/неудовлетворительный (n = 26))	
	<i>r</i>	<i>p</i>
TSHR (AA + AC/CC)	0,01	0,94
NIS (GG + CG/CC)	0,21	0,27
DUOX1 (AG + AA/GG)	0,11	0,57
DUOX2 (TT/TG + GG)	0,15	0,42
TPO	0,5	0,78

позволит определить возможную причину такой резистентности. При этом в качестве второго этапа целесообразен переход на комбинированную терапию препаратами йода и левотироксина.

## Выводы

1. Результат лечения ДЭЗ с использованием монотерапии препаратами йода может зависеть от генетических факторов: носители генотипов AA и AC полиморфного маркера rs 3783949 гена TSHR чаще имеют удовлетворительный результат лечения, носители генотипа CC — неудовлетворительный результат.

2. Результат лечения ДЭЗ при помощи комбинированной терапии не зависит от распределения полиморфных маркеров генов TSHR (rs3783949, замена — A/C), NIS (rs 7250346, замена — C/G), DUOX1 (rs2467825, замена — A/G), DUOX2 (rs7171366, замена — G/T), TPO (rs 17091737, замена — G/T) у взрослых лиц московской популяции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Браверман Л. И. Болезни щитовидной железы. — М., 2000.
2. Вартанян Ф. Е. // Клин. фармакол. и тер. — 2006. — № 2. — С. 86—87.
3. Фадеев В. В. // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4, № 10. — С. 516—520.
4. Фадеев В. В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. — М., 2005.
5. Edmonds C. // Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 36, N 1. — P. 21—23.
6. Hintze G., Emrich D., Koebberling J. // Horm. Metab. Res. — 1983. — Vol. 17, N 7. — P. 362—365.
7. Hintze G., Emrich D., Koebberling J. // Eur. J. Clin. Invest. — 1989. — Vol. 19, N 6. — P. 527—534.
8. Horze A., Bockosch F., Briele B., Horst M. // Nuc Compact. — 1989. — Vol. 20. — P. 166—170.
9. Marez D., Legrand R. et al. // Pharmacogenetics. — 1997. — Vol. 7. — P. 193—202.
10. Nauman J., Glinioer D., Braverman L. E., Hostalek U. The Thyroid and Iodine. — New York, 1996.
11. Wilders-Truschnig M. M., Warnkross H., Leb G. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1993. — Vol. 39, N 3. — P. 281—286.

Поступила 14.10.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.72-002.77:616.441-08-07-097

И. П. Гонтарь, О. В. Старова, А. В. Александров, А. Б. Зборовский

## АНТИТЕЛА К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

ГУ НИИ клинической и экспериментальной ревматологии (дир. — акад. РАМН А. Б. Зборовский) РАМН, Волгоград

*Целью работы явились изучение функциональной активности щитовидной железы при ревматоидном артрите (РА), выявление особенностей антителогенеза к тиреоидным гормонам у больных РА в зависимости от активности заболевания. Обследованы 75 больных РА (61 (81,4%) женщины и 14 (18,6%) мужчин, средний возраст —  $54,1 \pm 11,6$  года). Проводили общеклиническое обследование, определение уровня тиреоидных гормонов (св.  $T_4$  и св.  $T_3$ ) и количества антител к ним. В качестве контроля обследовали 30 здоровых лиц. В сыворотке крови больных РА в 45% случаев выявлены антитела к  $T_4$  и в 39% — к  $T_3$ . Отмечается рост уровня тироксина и концентрации антител к  $T_4$  с увеличением степени активности РА. Показатели антител к  $T_3$  и  $T_4$  могут быть использованы в качестве дополнительного теста для характеристики активности РА наряду с традиционными клинико-лабораторными показателями.*

**Ключевые слова:** щитовидная железа, тиреоидные гормоны, антитела к гормонам щитовидной железы, хронический аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит.

*The goal of the study was to investigate thyroid functional activity in rheumatoid arthritis (RA) and to identify the specific features of the generation of thyroid hormone antibodies in RA patients depending on the activity of the disease. Seventy-five patients with RA (61 (81.4%) females and 14 (18.6%) males; mean age  $54.1 \pm 11.6$  years) were examined. Physical examination and measurements of the level of thyroid hormones (free  $T_4$  and free  $T_3$ ) and the number of their antibodies were made. Thirty healthy individuals were examined as controls. The sera from RA patients showed antibodies to  $T_4$  and  $T_3$  in 45 and 39% of cases. There was a rise in thyroxine levels and  $T_4$  antibody concentrations with the higher activity of RA. Along with the routine clinical and laboratory parameters, the values of  $T_3$  and  $T_4$  antibodies may be used as an additional tool to characterize the activity of RA genesis.*

**Key words:** thyroid, thyroid hormones, thyroid hormone antibodies, chronic autoimmune thyroiditis, rheumatoid arthritis.

Метаболические и дегенеративные изменения соединительной ткани во многом определяют патогенез и клиническую картину различных болезней. Значительную долю среди патологии суставов, опорно-двигательного аппарата, соединительной ткани составляют ревматические заболевания, наиболее распространенным из которых является ревматоидный артрит (РА). Им страдают 0,5—1% населения планеты, что составляет около 63 млн пациентов. В Российской Федерации 38,2% от всего количества инвалидов по болезням костно-мышечной системы приходится на РА [17].

В настоящее время РА рассматривается как хроническое системное воспалительное заболевание,

приводящее к поражению не только суставов и околосуставных тканей, но и вегетативной и центральной нервной систем, эндокринной системы, с возможным нарушением их взаимосвязи, которое приводит к дополнительному осложнению течения основного заболевания [10].

Клиницистам известны частые проявления патологии функции эндокринных желез у больных РА в виде зоба, гипотиреоза, хронической надпочечниковой недостаточности и др. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) повышают активность метаболических процессов, стимулируют липогенез, усиливают поглощение глюкозы жировой и мышечной тканью, активизируют глюконеогенез и

гликогенолиз [19]. Тиреоидные гормоны (трийодтиронин —  $T_3$ , тироксин —  $T_4$ ) усиливают как резорбцию, так и синтез костной ткани, выработку гликозаминогликанов и протеогликанов в соединительной ткани. Увеличение их количества в организме ведет к ускорению метаболизма костной ткани за счет роста числа и активности остеокластов, а также стимулирует остеобластическую функцию, что выражается в повышении в крови маркеров костеобразования [1, 11, 20]. При недостатке тиреоидных гормонов повышается активность аденилатциклазы в синовиальных оболочках, что увеличивает продукцию гиалуроновой кислоты фибробластами, приводя к накоплению синовиальной жидкости в суставах, и вызывает клинические проявления синовита [20, 22].

Метод иммуноферментного анализа (ИФА), используемый для определения уровня антител к ЩЖ, является быстрым, достаточно чувствительным и вполне надежным методом диагностики ее аутоиммунного поражения. В клинической практике принято исследовать антитела непосредственно к ткани ЩЖ — рецептору ТТГ и антитела к тиреопероксидазе [25, 26].

Аутоантитела к гормонам ЩЖ (ТНААб), направленные специфически против  $T_3$  и  $T_4$ , встречаются реже. Они известны с 1956 г., когда J. Robbins и соавт. [27] впервые описали наличие  $T_4$ -связываемого  $\gamma$ -глобулина в случае папиллярной аденокарциномы ЩЖ, которую лечили йодом. S. Sakata, M. Matsuda, T. Ogawa и соавт. [2, 9, 21, 28] также изучали антитела к тиреоидным гормонам, и сделали вывод, что преобладание аутоантител (анти- $T_3$  и анти- $T_4$ ) у большинства населения не типично, но их наличие может повышаться у пациентов с гипо-, гиперфункцией ЩЖ и при аутоиммунных заболеваниях, не связанных с патологией ЩЖ. По заключениям D. Thomas и соавт. [29, 32], даже в случаях отсутствия каких-либо клинических или биохимических изменений со стороны ЩЖ, наличие этих антител, тем не менее, отражает ранние стадии патологического процесса.

В доступной литературе достаточно мало сведений о процессах антителообразования к тиреоидным гормонам при ревматических заболеваниях. Поэтому, предположив, что определение антител непосредственно к тиреоидным гормонам может являться тестом для диагностики аутоиммунного поражения ЩЖ, возникла необходимость в изучении возможности их определения, а также их роли и влияния на тиреоидную функцию у больных РА.

Цель данной работы — изучение функциональной активности ЩЖ при РА и выявление особенностей антителогенеза к  $T_3$  и  $T_4$  у больных РА в зависимости от активности и системных проявлений основного заболевания.

## Материалы и методы

Обследованы 75 больных РА (61 (81,4%) женщина и 14 (18,6%) мужчин) в возрасте 25—78 лет, находившихся на стационарном лечении в Клинической больнице № 25 Волгограда. Из них 35 (46,6%) женщин и 11 (14,6%) мужчин относились к соци-

ально-активному населению, т. е. находились в возрастных группах до 55 и 60 лет соответственно. Таким образом, значительная (45 (60%)) часть больных РА) принадлежала к трудоспособному возрасту. Средний возраст пациентов составил  $54,1 \pm 11,6$  года. Средняя продолжительность заболевания —  $9,47 \pm 8,83$  года.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц — доноров областной станции переливания крови в возрасте от 24 до 56 лет (22 женщины и 11 мужчин), прошедших предварительное медицинское обследование.

Диагноз РА ставили на основании тщательного клинико-лабораторного и инструментального обследования больных в соответствии с рабочей классификацией и номенклатурой ревматических заболеваний, рекомендованной III Всесоюзным съездом ревматологов, и согласно системе диагностических критериев Американской ревматологической ассоциации (1987 г.). Активность ревматического процесса оценивали на основании клинических данных, иммунобиохимических показателей и индекса DAS 28 (Disease Activity Score).

В ходе наблюдения проводили: сбор жалоб и анамнеза, осмотр, физикальное исследование и комплекс общелабораторных тестов, выполняли иммунологические анализы. Методом ИФА определяли количество ТТГ, свободного  $T_4$  (св.  $T_4$ ), общего  $T_3$  ("Алкор-Био", Санкт-Петербург) и свободного  $T_3$  (св.  $T_3$ ) (ЗАО "НВО Иммунотех", Москва), антител к ТПО и ТГ (ООО "ХЕМА-МЕДИКА", Москва). По показаниям проводили инструментальные исследования: ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки и суставов, УЗИ сердца, органов брюшной полости и ЩЖ. Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации и рекомендациями по этике биомедицинских исследований [31].

Суставная форма РА отмечалась у 45 (60%) человек, причем 23 (51%) из них имели полисуставную форму заболевания. Системные проявления РА отмечены у 30 (40%) пациентов. Среди больных РА признаки тиреоидной патологии обнаружены в 11 (14,6%) случаях. Из них диффузно-токсический зоб (ДТЗ) с тиреотоксикозом наблюдался у 4 человек, первичный гипотиреоз (повышен уровень ТТГ) — у 2, повышение уровня антител к ТПО и ТГ — у 5 пациентов.

При определении содержания антител к  $T_3$  (анти- $T_3$ ) и  $T_4$  (анти- $T_4$ ) в сыворотке крови методом твердофазного ИФА использовали иммобилизованные гранулированные антигенные препараты с магнитными свойствами в модификации Т. П. Гончаря и соавт. [5, 6] с получением растворимых форм гормонов  $T_3$  и  $T_4$  (из коммерческих препаратов "Berlin-Chemie", Германия). Результаты выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.) и считали положительными при превышении более чем на  $2\sigma$  величин экстинкции контрольной группы.

Полученные данные анализировали с использованием статистической программы "Statistica 6.0" (StatSoft, США). Данные представлены в виде среднего ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $\sigma$ ), также

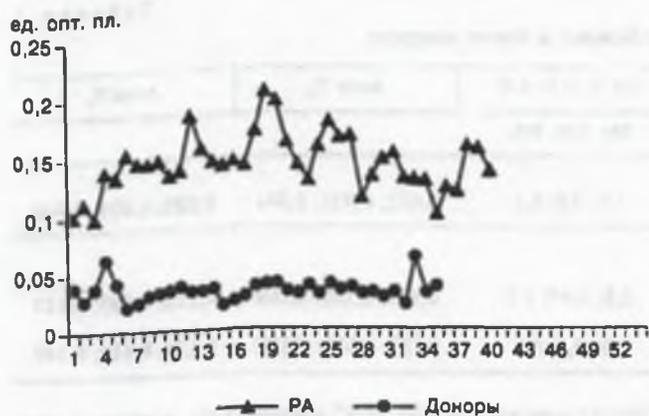


Рис. 1. Количество антител к трийодтирину (ось ординат) у больных РА и здоровых лиц (ось абсцисс).

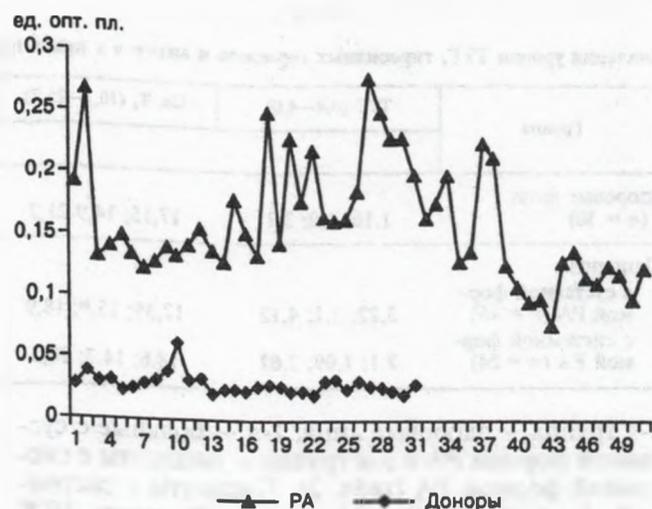


Рис. 2. Количество антител к тироксину (ось ординат) у больных РА и здоровых лиц (ось абсцисс).

использовался расчет медианы (Me) и 25% и 75% процентилей, если распределение показателя отличалось от нормального. Статистический анализ провели с использованием теста  $\chi^2$  для качественных данных, *t*-критерия Стьюдента и критерия Манна—Уитни. Для оценки зависимости между количественными признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости различий принимали равным 0,05.

### Результаты и их обсуждение

По полученным данным определения количества антител к тиреоидным гормонам  $T_3$  и  $T_4$  установлено, что большинство пациентов с РА по сравнению с контрольной группой имели повышенный их титр: анти- $T_3$  —  $0,143 \pm 0,03$  ед. опт. пл. (у здоровых лиц  $0,028 \pm 0,008$  ед. опт. пл.) (рис. 1) и анти- $T_4$  —  $0,146 \pm 0,05$  ед. опт. пл. (у здоровых лиц  $0,034 \pm 0,008$  ед. опт. пл.) (рис. 2). Достаточно высокая частота выявления анти- $T_3$  (39%) и анти- $T_4$  (45%) у больных РА побудила нас к детальному исследованию процессов аутоантителообразования к тиреоидным гормонам в зависимости от активности и формы РА.

Активность патологического процесса при РА оценивали на основании клинических данных, иммунобиохимических показателей, а также комбинированного индекса активности Disease Activity Score — DAS 28, рекомендованного Американской ассоциацией ревматологов к использованию при проведении исследований и клинических испытаний у больных РА (1987 г.). Значения индекса DAS 28, составляющие 3,2 и меньше, соответствующие I степени активности РА, выявлены у 20 (26,7%)

человек, DAS 28 свыше 3,2 до 5,1 (II степень активности) — у 42 (41,3%) и DAS 28 больше 5,1 (III степень) — у 23 (32%) пациентов.

При повышении активности патологического процесса отмечался рост св.  $T_4$  и снижение св.  $T_3$  в сыворотке крови больных РА, т. е. наблюдалась картина дисбаланса тиреоидных гормонов. Нами была выявлена достоверная корреляция между уровнем св.  $T_4$  и активностью РА ( $r_s = 0,26$ ,  $p = 0,029$ ) и обратная корреляционная связь между количеством св.  $T_3$  и активностью патологического процесса при ревматоидном артрите и составила ( $r_s = 0,25$ ,  $p = 0,03$ ). Содержание анти- $T_4$  и анти- $T_3$  у больных с РА было достоверно выше, чем в группе здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), и прогрессировало при повышении степени активности заболевания: коэффициент корреляции уровней анти- $T_4$  с активностью патологического процесса  $r_s$  составил  $0,32$  ( $p = 0,023$ ), и для анти- $T_3$  и активности РА  $r_s = 0,24$  ( $p = 0,049$ ) (табл. 1).

При высокой активности РА концентрации свободного тироксина были выше аналогичных показателей при минимальной и умеренной активности заболевания, а концентрации свободного трийодтиронина — ниже. При максимальной активности РА обнаружена корреляция между концентрацией свободного тироксина и уровнем АТ к нему ( $r_s = 0,6$ ,  $p < 0,05$ ) и концентрацией свободного трийодтиронина и уровнем АТ к нему ( $r_s = 0,3$ ,  $p < 0,05$ ).

Для выявления связи между формой заболевания, количеством тиреоидных гормонов и антител к ним у больных РА были сформированы 3 группы:

Таблица 1

Содержание тиреоидных гормонов и антител к ним в зависимости от активности РА ( $M \pm \sigma$ )

Степень активности РА	Число больных	Св. $T_4$	Св. $T_3$	Анти- $T_4$	Анти- $T_3$
I	20	$15,25 \pm 0,07$	$1,77 \pm 0,5$	$0,116 \pm 0,02$	$0,120 \pm 0,03$
II	31	$17,53 \pm 3,66$	$1,56 \pm 0,52$	$0,167 \pm 0,06$	$0,133 \pm 0,04$
III	24	$20,95 \pm 5,7$	$1,55 \pm 0,7$	$0,259 \pm 0,11$	$0,147 \pm 0,02$

Значения уровня ТТГ, тиреоидных гормонов и антител к ним в группе больных и группе контроля

Группа	ТТГ (0,4—4,0)	Св. Т <sub>4</sub> (10,3—25,7)	Св. Т <sub>3</sub> (2,5—5,8)	Анти-Т <sub>4</sub>	Анти-Т <sub>3</sub>
	Ме; 25%; 75%				
Здоровые лица (n = 30)	1,16; 1,2; 3,1	17,15; 14,9 21,2	4,1; 3,6; 4,8	0,032; 0,031; 0,041	0,028; 0,024; 0,048
Пациенты:					
с суставной формой РА (n = 45)	3,22; 2,1; 4,12	17,35; 15,9; 18,9	3,8; 3,47; 4,2	0,125; 0,110; 0,164	0,115; 0,093; 0,143
с системной формой РА (n = 24)	2,1; 1,09; 2,62	18,6; 14,7; 20,3	3,6; 3,1; 4,1	0,153; 0,133; 0,187	0,135; 0,118; 0,149

1-я группа — здоровые лица, 2-я — больные с суставной формой РА и 3-я группа — пациенты с системной формой РА (табл. 2). Пациенты с системной формой РА и нарушением функции ЩЖ (n = 6), не были включены в анализ. Максимальные показатели св.Т<sub>4</sub>, антител к Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> и минимальный уровень св. Т<sub>3</sub> отмечались в 3-й группе больных РА, особенно при высокой активности патологического процесса.

Отмеченное нами эутиреоидное состояние у больных РА без сопутствующей тиреоидной патологии качественно отличается от такового у здоровых лиц, так как при данной патологии на фоне эутиреоза развивается синдром низкого уровня Т<sub>3</sub> (low Т<sub>3</sub>) [15]. Считается, что Low Т<sub>3</sub> возникает в качестве общего ответа организма как компенсаторная реакция и отражает адаптивные реакции обмена и экономию энергии в условиях хронического воспалительного процесса. Кроме того, нами отмечен сдвиг соотношения уровней св. Т<sub>3</sub> и св. Т<sub>4</sub> при РА, который, возможно, связан с изменениями метаболизма тиреоидных гормонов в периферических тканях, снижением чувствительности рецепторов к ним в клетках и тканях-мишенях, а также уменьшением активности Т<sub>4</sub>-дейодаз [3, 13, 14], что приводит к снижению уровня Т<sub>3</sub> в сыворотке, повышению содержания реверсивного Т<sub>3</sub> и часто сочетается с увеличением количества Т<sub>4</sub>. При повышении активности РА происходит усиление распада белков, что приводит к более быстрому накоплению свободных форм гормонов в крови [7, 17], и, возможно, более интенсивному образованию аутоантител к ним уже на ранних стадиях заболевания. По данным литературы, тиреоидные гормоны принимают участие в процессах иммуногенеза и антителообразования, поэтому патология ЩЖ может являться фактором, способствующим хроническому течению РА [15].

При вовлечении ЩЖ в течение РА происходит усиление патологического процесса, утяжеление его течения. Избыток тиреоидных гормонов приводит к нарушению процессов формирования общего адаптационного синдрома, больные становятся торпидны к любой терапии. Состояние улучшается при постепенном снижении функциональной активности ЩЖ на фоне лечения [18]. С другой стороны, это можно объяснить тем, что кроме аутоиммунных механизмов, в повреждении ЩЖ важную роль играет непосредственное влияние

"противовоспалительных" цитокинов, которые могут усиливать иммунные реакции и дополнительно стимулировать продукцию гормонов ЩЖ [8, 23, 24, 30]. ЩЖ экспрессирует интерлейкины, когда подвергается воздействию циркулирующих иммунных комплексов (которые при РА образуются в избыточном количестве), а цитокины в свою очередь стимулируют пролиферацию фибробластов, избыточную выработку коллагена и гликозаминогликанов, приводящую к сужению суставной щели, образованию костных выростов и снижению функциональной активности сустава [4, 12].

## Выводы

1. В сыворотке крови значительной части больных РА обнаружены антитела к тиреоидным гормонам (в 45% — анти-Т<sub>4</sub> и в 39% — анти-Т<sub>3</sub>), содержание которых зависит от активности патологического процесса.

2. Выявленные достоверное снижение уровня Т<sub>3</sub> и тенденции к нарастанию Т<sub>4</sub>, пропорциональны повышению активности РА, что следует рассматривать как синдром "низкого Т<sub>3</sub>" при данном заболевании.

3. Показатели антител к тиреоидным гормонам могут быть использованы в качестве дополнительного теста для характеристики активности РА наряду с традиционными клинико-лабораторными показателями.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ахубекова Н. К., Марова Е. И., Рожинская Л. Я. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — Т. 43, № 5. — С. 12—16.
- Баймухамедова Р. О. // Здравоохран. Казахстана. — 1992. — № 6. — С. 48—50.
- Габитова Л. Р. Показатели тиреоидной системы и обмена протеогликанов у женщин больных первичным деформирующим остеоартрозом и их динамика под влиянием лазеропунктуры: Дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 1998.
- Глазанова Т. В., Бубнова Л. Н., Трунин Е. М. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2004. — № 3. — С. 29—31.
- Гонтарь И. П., Зборовский А. Б., Левкин С. В., Сычева Г. Ф. Способ получения магнитных полиакриламидных гранул. — А. с. на изобретение № 1582657, 1990.
- Гонтарь И. П. Иммуобилизованные гранулированные антигенные препараты с магнитными свойствами в диагностике и лечении ревматоидного артрита, системной красной волчанки и системной склеродермии (клинико-экспериментальное исследование): Дисс. ? д-ра мед. наук. — Волгоград, 2006.
- Ингбар Сидней Г. Внутренние болезни: Пер. с англ. — 2002.

8. Корякина Е. В., Белова С. В. // Науч.-практ. ревматол. — 2001. — № 1. — С. 16—19.
9. Мягкова М. А. Естественные антитела к низкомолекулярным соединениям. — М., 2001.
10. Насонова В. А. // Consilium medicum. — 2002. — Т. 1. № 1. — С. 25—28.
11. Родионова Т. И. // Пробл. эндокринол. — 1997. — № 6. — С. 46—51.
12. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз (патогенез, диагностика, лечение) — М., 1996.
13. Серебряков В. Г. Ревматоидный артрит и системная красная волчанка, сочетающиеся с поражением щитовидной железы: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
14. Серебряков В. Г. // Ревматология. — 1991. — № 1. — С. 30—33.
15. Стачинская В. Г. Функционирование щитовидной железы и ее изменение под влиянием длинноволновых УФ облучений и индуктотермии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1971.
16. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ., — М., 1989.
17. Фоломеева О. М., Лобарева Л. С., Ушакова М. А. и др. // Науч. практ. ревматол. — 2001. — № 1. — С. 15—21.
18. Хетагурова З. В. Функциональное состояние гипофиза, периферических эндокринных желез и пути коррекции основных гормональных нарушений у больных РА: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1983.
19. Шульгина В. Ю., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. // Клин. и экспер. тиреоидол. — 2006. — Т. 2. — № 4. — С. 21—30.
20. Fransis R. M., Sutcliffe A. M., Scane A. C. // Chapman and Hall Medical. — London, 1998. — P. 29—51.
21. Goh K. L., Wang F. // Ann. Rheum. — 1986. — Vol. 45. — P. 579—583.
22. Greenspan S. L., Greenspan F. S. // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 130. — P. 750—758.
23. Hesse D. G., Tracey K. J., Fong Y. et al. // Surg. Gynecol. Obstet. — 1988. — Vol. 166. — P. 147—153.
24. Papanikolaou D. A. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 128. — P. 127—137.
25. Parmentier M., Libert F., Maenhaut C. et al. // Science. — 1989. — Vol. 246. — P. 1620—1622.
26. Peter J. B. // Diagn. Med. — 1981. — N 4. — P. 19—27.
27. Robbins J., Rall J. E., Rawson R. W. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1956. — Vol. 16. — P. 573—579.
28. Sakata S., Matsuda M., Ogawa T. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1994. — Vol. 41, N 3. — P. 365—370.
29. Thomas D. J. B., Young A., Gorsuch A. N. et al. // Ann. Rheum. Dis. — 1983. — Vol. 42. — P. 297—300.
30. van Deventer S. J., Buller H. R., ten Gate J. W. et al. // Blood. — 1990. — Vol. 76. — P. 2520—2526.
31. Wajjer C., Dickens B., Meslin E. M. // Can. Med. Assoc. J. — 1997. — Vol. 156. — P. 1153—1157.
32. Yoshida H., Amino N., Yagawa R. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1978. — Vol. 46. — P. 859—862.

Поступила 07.05.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.45-006.88-07

Г. А. Мельниченко, А. В. Устюгова, М. Ф. Калашникова, М. В. Авксентьева

## АЛГОРИТМ СКРИНИНГОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНЦИДЕНТАЛОМАМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Кафедра эндокринологии лечебного факультета, курс стандартизации здравоохранения ММА им. И. М. Сеченова

*На основе клинко-экономического анализа разработан алгоритм скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников.*

*Проведена комплексная клинко-экономическая оценка эффективности скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников в условиях сложившейся практики, определены средняя стоимость проведения скринингового обследования больного с инциденталомой надпочечника и стоимость одного выявленного случая в условиях сложившейся практики.*

*На основе клинко-экономического анализа разработан и научно обоснован алгоритм скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников, использование которого при высокой клинической эффективности позволит значительно сократить затраты на проведение скрининга.*

**Ключевые слова:** инциденталома надпочечника, феохромоцитомы, гиперкортицизм, альдостерома

*Integrated clinical and economic analysis of the efficiency of screening was made in patients with adrenal incidentalomas under the established practical conditions; the average cost of screening of a patient with adrenal incidentalomas and the cost of one detected case were determined under these conditions.*

*Based on the clinical and economic analysis, the authors have elaborated and scientifically substantiated an algorithm for screening of patients with adrenal incidentalomas, the use of which will permit, with high clinical efficacy, a significant reduction in the cost of screening.*

**Key words:** adrenal incidentaloma, pheochromocytoma, hypercorticism, aldosteroma.

Широкое внедрение в практику ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии привело к прогрессивному увеличению числа инциденталом (от англ. incident — внезапный, случайный) — случайно выявляемых образований различной локализации без клинических признаков заболевания [5, 6]. В связи с этим сформировалась новая группа пациентов с потенциально повышенным риском развития злокачественных опухолей, а при локализации инциденталомы в железах внутренней секреции — также и эндокринных заболеваний,

обусловленных гормональной активностью образования [10].

В случаях, когда раннее выявление заболевания (до возникновения симптомов или признаков, по поводу которых больные впоследствии обратились бы за медицинской помощью) и своевременно начатое лечение позволяют улучшить прогноз, целесообразно проведение скрининга. Однако такие исследования требуют существенных материальных затрат, которые можно считать рациональными только при улучшении результатов лечения заболеваний, выявленных при скрининге. В то же

Таблица 1

Проведенное скрининговое обследование 63 пациентов с инциденталомами надпочечников в условиях сложившейся практики в 2006 г.

Наименование исследования	Количество больных	
	абс.	%
<i>С целью исключения синдрома Иценко—Кушинга, ассоциированного с инциденталомой надпочечника</i>		
Определение суточного ритма кортизола	9	14,3
Определение суточного ритма кортизола и АКТГ	3	4,7
Однократное определение кортизола плазмы	14	22,2
Определение суточной экскреции кортизола	7	11,1
Однократное определение кортизола плазмы и суточной экскреции кортизола	4	6,3
Определение суточного ритма кортизола, суточного ритма АКТГ и суточной экскреции кортизола	6	9,5
Проведение МДП, определение суточного ритма АКТГ, кортизола и суточной экскреции свободного кортизола	2	3,2
Проведение МДП и определение суточного ритма кортизола плазмы	2	3,2
Данное обследование не проводилось	16	25,4
<i>С целью исключения феохромоцитомы, ассоциированной с инциденталомой надпочечника</i>		
Определение суточной экскреции метанефрина, норметанефрина и ВМК	15	23,8
Определение суточной экскреции метанефрина, норметанефрина	31	49,2
Определение суточной экскреции адреналина, норадреналина, ВМК	2	3,2
Измерение экскреции адреналина, норадреналина, ВМК в течение 3 ч после гипертонического криза	5	7,9
Данное исследование не проводилось	10	15,9
<i>С целью исключения альдостеромы, ассоциированной с инциденталомой надпочечника</i>		
Однократное определение соотношения концентрации альдостерона плазмы к активности ренина плазмы	31	49,2
Проведение маршевой пробы	16	25,4
Однократное определение активности ренина плазмы	1	1,6
Однократное определение концентрации альдостерона плазмы	1	1,6
Данное исследование не проводилось	14	22,2

Примечание. МДП — малая дексаметазоновая проба; ВМК — ванилилминдальная кислота.

время зачастую не хватает достоверных данных, как о частоте развития клинических проявлений и неблагоприятных исходов у пациентов с бессимптомным течением заболеваний, так и о преимуществах раннего лечения перед лечением, начатым при наличии симптомов [7, 8].

В условиях клинической практики сложился следующий подход к скрининговому обследованию пациентов с инциденталомами надпочечников: при выявлении инциденталомы проводят биохимический скрининг с целью исключения синдрома гиперкортицизма, первичного гиперальдостеронизма и феохромоцитомы [1, 9]. Вопрос о злокачественном характере образования решается в процессе динамического наблюдения при наличии быстрого роста образования [11]. При этом объем обследования и последовательность проведения биохимических тестов в разных учреждениях и даже в одном учреждении у разных пациентов значительно различаются.

Комплексная оценка клинической и экономической эффективности различных подходов к про-

ведению скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников в России не проводилась, что и определило цель настоящего исследования — разработка алгоритма скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников на основе клинко-эпидемиологического и клинко-экономического анализа.

Проведено ретроспективное клиническое исследование на базе ФГУ Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) Росмедтехнологий с целью оценки эффективности скрининга в условиях сложившейся практики.

#### Материалы и методы

В исследование были включены истории болезни 396 пациентов, находившихся на стационарном обследовании и/или лечении по поводу инциденталомы надпочечника в ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий с 1996 по 2006 г.

Критерием включения в исследование являлось наличие инциденталомы надпочечника одно- или

Таблица 2

Частота различных нозологических форм в исследуемой выборке пациентов с инциденталомами надпочечников

Диаметр инциденталомы (число больных)	Феохромоцитома		Альдостерома		Адренокортикальный рак		Синдром Иценко—Кушинга	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Менее 4 см (n = 295)	6	2,0	4	1,4	0	0	1	0,3
4—6 см (n = 63)	5	7,9	0	0	0	0	1	1,6
Более 6 см (n = 38)	6	15,8	0	0	7	18,4	0	0
Всего (n = 396)...	17	4,3	4	1,0	7	1,8	2	0,5



Рис. 1. Распределение пациентов по методам проведенного обследования с целью исключения феохромоцитомы, ассоциированной с инциденталомиями надпочечников, в период с 2003 по 2006 г.

двусторонней локализации. Критериями исключения служили: гипокалиемия, клинические проявления гиперкортицизма (стрии, матронизм и др.), гинекомастия, вирильный синдром, наличие в анамнезе злокачественных опухолей экстраадренальной локализации, синдромов множественных эндокринных неоплазий 1-го и 2-го типа.

Среди включенных в исследование пациентов было 135 мужчин и 261 женщина в возрасте от 18 до 79 лет, средний возраст составил  $51 \pm 11,4$  года. Среди сопутствующих заболеваний артериальная гипертензия зарегистрирована у 305 пациентов, что составило 77% от общего числа историй болезни, продолжительность гипертонического анамнеза составляла от 1 года до 22 лет, в среднем  $6,22 \pm 4,6$  года.

Всем больным за время госпитализации проводилось обследование в связи с наличием инциденталомы. Продолжительность госпитализации пациентов с инциденталомиями надпочечников с целью проведения скрининга составила от 1 до 43 дней, в среднем  $12,5 \pm 7,5$  дня.

### Результаты и их обсуждение

Результаты исследования наглядно продемонстрировали отсутствие единых алгоритмов обследования пациентов с инциденталомиями надпочечников в условиях сложившейся практики. У разных пациентов использовались различные методы исключения гормонально-активных образований (табл. 1), не прослеживалось унифицированных подходов к последовательности проведения диагностических тестов, объем обследования значительно варьировал.

По результатам проведенного ретроспективного клинико-эпидемиологического исследования была обнаружена следующая частота различных заболеваний среди пациентов с инциденталомиями (табл. 2): в 4,3% случаев выявлена феохромоцитома, в 1,0% — альдостерома, в 0,5% — синдром Иценко—Кушинга, у 1,8% пациентов был обнаружен адреналокортикальный рак. 92,4% образований

Таблица 3

Результаты анализа "затраты—эффективность" различных стратегий скринингового обследования пациентов с инциденталомией надпочечника

Объем биохимического скрининга	Стоимость обследования, руб.	Клиническая эффективность скрининга				Показатель затраты/эффективность, руб/эффект (стоимость 1 выявленного случая)
		количество выявленных случаев	количество упущенных случаев	доля выявленных	количество ложно-положительных результатов	
Обследование с целью исключения феохромоцитомы						
Определение суточной экскреции конъюгированных метанефринов	1491	417	343	54,9	104	35 755
Определение суточной экскреции катехоламинов	745,5	370	390	48,7	1311	40 297
Определение суточной экскреции катехоламинов + метанефринов	2236,5	363	397	47,2	67	62 298
Обследование с целью исключения кортикостеромы						
Определение суточной экскреции	495,94	47	713	6,1	605	99 136
Проведение МДП	820,16	49	711	6,5	244	167 380
Обследование с целью исключения альдостеромы						
Определение соотношения концентрация альдостерона плазмы/активности ренина плазмы	1081,03	93	667	12,3	316	111 446
Маршевая проба	2162,06	97	663	12,8	184	222 893
Комплексное скрининговое обследование						
Определение суточной экскреции и метанефринов, проведение МДП + А/Р	3392,19	559	201	67,6	664	66 004
Определение суточной экскреции метанефринов проведение МДП + проба	4473,20	563	197	67,8	532	87 719
Определение суточной экскреции метанефринов, и проведение МДП	2311,16	466	294	61,4	348	49 490

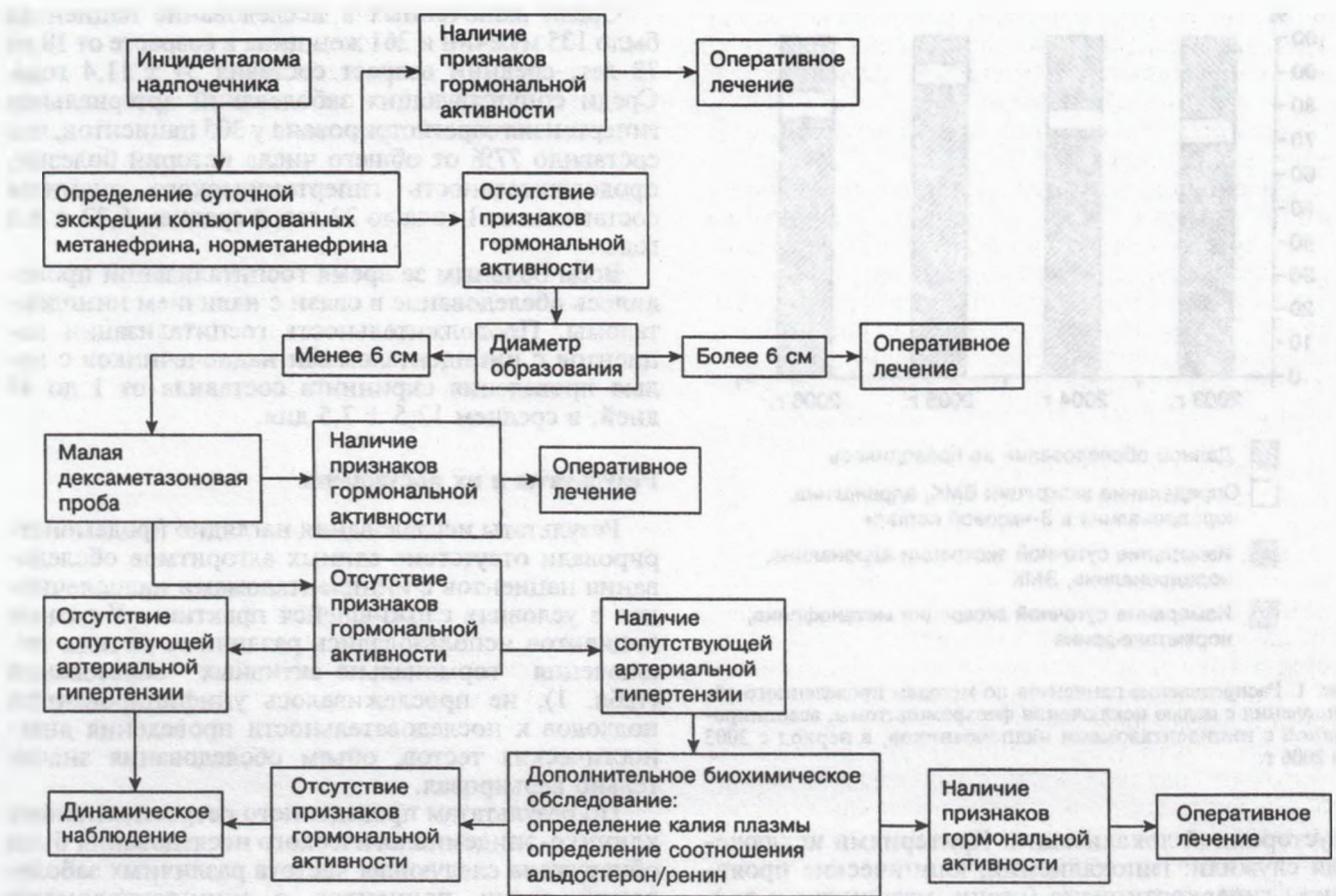


Рис. 2. Алгоритм скринингового обследования пациентов с инцидентомами надпочечников.

были гормонально-неактивными и не имели признаков злокачественности.

Частота выявления патологии зависела от размера образования: среди инцидентом диаметром более 6 см гормонально-неактивных и не имеющих признаков злокачественности было всего 65,8%, а образования меньших размеров были клинически незначимыми в 90–96% случаев.

На втором этапе работы был проведен анализ стоимости и эффективности скрининга в условиях сложившейся практики. Расчет затрат проводили на основании тарифов на медицинские услуги в учреждении здравоохранения федерального подчинения; учитывали только расходы на диагностические тесты, поскольку расходование других ресурсов не зависело от тактики скрининга. В расчеты были включены только пациенты, обследованные в период с 2004 по 2006 г. Выбор временного промежутка обусловлен внедрением в 2004 г. методики определения суточной экскреции конъюгированных метанефрина и норметанефрина в ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, что кардинальным образом повлияло на объем скрининга (рис. 1).

Всего за период с 2004 по 2006 г. включительно было обследовано 174 пациента с инцидентомами надпочечников. Средняя стоимость скринингового обследования 1 пациента за период с 2004 по 2006 г. включительно составила  $4648,5 \pm 864$  руб. Стоимость 1 выявленного случая составила 73 530,93 руб.

Был проведен клинко-экономический анализ "затраты/эффективность" основных стратегий скрининга, сложившихся в практике. С использованием данных о частоте различных заболеваний среди пациентов с инцидентомами, полученных в ходе ретроспективного исследования, была построена модель проведения скринингового обследования гипотетической когорты из 10 000 пациентов с инцидентомами надпочечников, оценены стоимость и эффективность различных вариантов скрининга, рассчитана стоимость выявленного случая и показатель "затраты/эффективность" (стоимость 1 выявленного клинически значимого случая заболевания) [1, 3, 12].

Модель строили на следующих положениях:

1. Ни один из диагностических тестов, используемых для скрининга, не обладает 100% чувствительностью и специфичностью, поэтому каждая из альтернативных стратегий приводит к распределению пациентов на 4 группы в зависимости от результатов теста: истинно положительные, ложноположительные, истинно отрицательные и ложноотрицательные. Из них только истинно положительные результаты позволяют правильно поставить диагноз и могут расцениваться как выявленные случаи заболевания.

2. Эффективность скрининга определяется долей клинически значимых образований от всех клинически значимых образований, потенциально существующих (ожидаемых) в когорте больных,

которые могут быть выявлены при использовании каждой из анализируемых стратегий; клинически значимыми являются гормонально-активные или злокачественные образования.

Результаты, полученные при анализе модели, представлены в табл. 3.

Согласно полученным результатам, при использовании стратегии исключения феохромоцитомы путем определения суточной экскреции конъюгированных метанефрина, норметанефрина стоимость 1 выявленного случая минимальна (см. табл. 3). Эффективность стратегий скрининга, направленных на исключение синдрома Иценко—Кушинга и альдостеромы, очень низка — доля выявленных клинически значимых случаев составляет 6—13%. Стоимость 1 выявленного случая для этих стратегий существенно выше, чем для исключения феохромоцитомы и комплексного скрининга.

Таким образом, по результатам проведенного клинико-экономического анализа, наиболее оправданной тактикой на первом этапе скринингового обследования пациентов с инциденталомами является исключение феохромоцитомы. Данный вывод основывается на следующих положениях: 1) среди гормонально-активных опухолей надпочечников только у феохромоцитомы описан бессимптомный вариант течения заболевания; 2) прогностическая ценность диагностических тестов в рамках скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников только для суточной экскреции конъюгированных метанефрина, норметанефрина превышает 50%; 3) показатель "затраты/эффективность" для данной стратегии является минимальным.

Полученные результаты клинико-экономического исследования были положены в основу алгоритма скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников (рис. 2).

Первым этапом скрининга рекомендуется исключение феохромоцитомы путем определения суточной экскреции конъюгированных метанефрина, норметанефрина. С учетом чувствительности и специфичности данного теста 97 и 82% соответственно на данном этапе будут выявлены 54,9% всех клинически значимых случаев.

Вторым этапом при размере образования более 6 см целесообразно осуществление оперативного вмешательства из-за высокой вероятности злокачественности образования без проведения дополнительного обследования в рамках скрининга. По данным F. Mantero и соавт. [8] при использовании размера инциденталомы более 6 см в качестве критерия злокачественности чувствительность и специфичность составляют 74 и 73% соответственно. В результате на данном этапе будут выявлены 17,5% всех клинически значимых случаев.

При размере образования менее 6 см рекомендовано проведение МДП с целью исключения гиперкортицизма. С учетом чувствительности и спе-

цифичности данного теста — 99 и 89% соответственно — на данном этапе будут выявлены еще 6,4% всех клинически значимых случаев.

Третьим этапом, только для пациентов с наличием в анамнезе артериальной гипертензии, целесообразно однократное определение соотношения концентрации альдостерона плазмы к активности ренина плазмы с целью исключения альдостеромы. С учетом чувствительности и специфичности данного теста (94 и 70% соответственно) на данном этапе будут выявлены 12,2% всех клинически значимых случаев.

При выявлении признаков гормональной активности на любом из этапов скрининга показано оперативное лечение [2, 4]. При отсутствии признаков гормональной активности по результатам скрининга показано динамическое наблюдение.

Таким образом, суммарная клиническая эффективность данного алгоритма скрининга составит 91%.

При моделировании обследования когорты из 10 000 пациентов с использованием данного алгоритма средняя ожидаемая стоимость скринингового обследования составит 2445,15 руб., стоимость 1 выявленного случая — 35 332,37 руб.

Таким образом, использование данного алгоритма является экономически обоснованной тактикой скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников, поскольку позволяет при высокой клинической эффективности значительно сократить затраты на проведение скрининга по сравнению со сложившейся практикой.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ветшев П. С., Ипполитов Л. И., Синатулина В. А. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — Т. 44, № 2. — С. 42—47.
2. Ветшев П. С., Шкроб О. С., Кондрашин С. А. и др. // Хирургия. — 1999. — № 5. — С. 4—10.
3. Воробьев П. А., Авксентьева М. В., Юрьев А. С., Сура М. В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / Под ред. П. А. Воробьева. — М., 2004.
4. Майстренко Н. А., Довганюк В. С., Фомин Н. Ф., Ромащенко П. Н. "Гормонально-неактивные" опухоли надпочечников. — СПб., 2001.
5. Candel M. F., Flores B., Albarracin A. et al. // Cir. Esp. — 2006. — Vol. 79, N 4. — P. 237—240.
6. Geelhoed G. W., Druy E. M. // Surgery. — 1982. — Vol. 92. — P. 866—874.
7. Mansmann G., Lau J., Balk E. et al. // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25. — P. 309—340.
8. Mantero F., Terzolo M., Arnaldi G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 637—644.
9. Grumbach M. M., Biller B. M., Braunstein G. D. et al. // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 138. — P. 424—429.
10. Nawar R., Aron D. // Endocr. Relat. Cancer. — 2005. — Vol. 12. — P. 585—598.
11. NIH State of the Science Statement of management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma") // NIH Consensus State SCI Statement. — 2002. — Vol. 19, N 2. — P. 1—23.
12. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. — Toronto, 2004.

Поступила 30.01.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.154:577.175.532]-008.64-055.5/.7-07:577.21

Н. Ю. Калинин, Н. А. Зубкова, А. Н. Тюльпаков

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФИЦИТА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

*Изолированный дефицит минералокортикоидов — редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся синдромом потери соли и имеющее наиболее тяжелые проявления у детей раннего возраста. В данной статье впервые в отечественной литературе приводятся описания случаев изолированного дефицита альдостерона. В обоих случаях пациенты наблюдались и получали лечение по поводу ошибочно диагностированной врожденной дисфункции коры надпочечников, однако постоянно низкий уровень 17-гидроксиprogестерона позволил усомниться в диагнозе и заподозрить изолированный дефицит минералокортикоидов с учетом потери соли в анамнезе. На примере приведенных случаев представлен алгоритм обследования и дифференциальной диагностики данного состояния и других заболеваний, имеющих схожую клиническую картину. Недостаточность альдостеронсинтазы у пациентов была верифицирована молекулярно-генетически — выявлены мутации в гене CYP11B2.*

**Ключевые слова:** альдостеронсинтаза, дефицит минералокортикоидов.

*Isolated mineralocorticoid deficiency is a rare hereditary autosomal recessive disorder that is characterized by salt wasting and that has the severest manifestations in infants. This paper is the first in the Russian literature to describe cases of isolated aldosterone deficiency. In both cases, the patients were monitored and treated for misdiagnosed congenital adrenal hyperplasia; however, the permanently low level of 17-hydroxyprogesterone could put in doubt the diagnosis and suspect isolated mineralocorticoid deficiency, by keeping in mind a history of salt wasting. By using the presented cases as an example, the authors give an algorithm for the examination and differential diagnosis of this condition and other diseases that have the similar clinical picture. Aldosterone synthase deficiency in patients was verified by molecular genetic studies — there were mutations in the CYP11B2 gene.*

**Key words:** aldosterone synthase, mineralocorticoid deficiency.

Изолированный дефицит минералокортикоидов — редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся синдромом потери соли и имеющее наиболее тяжелые проявления у детей раннего возраста.

Минералокортикоиды регулируют экскрецию электролитов и внутрисосудистый объем жидкости. Свой эффект они оказывают через дистальные каналы и корковые собирательные трубочки почек, увеличивая реабсорбцию натрия и экскрецию калия. Основными регуляторами синтеза минералокортикоидов является ренин-ангиотензиновая система и уровень калия в крови. Снижение внутрисосудистого объема жидкости или повышение уровня калия стимулируют выработку ренина юкстагломерулярным аппаратом почек, приводя к ускорению реакции трансформации ангиотензиногена в ангиотензин I и затем в ангиотензин II, который и активирует стероидный биосинтез в клубочковой зоне коры надпочечников.

Самым активным минералокортикоидом в организме человека является альдостерон. В его биосинтезе в клубочковой зоне коры надпочечников принимают участие пять энзимов: 1) фермент отщепления боковой цепи холестерина (P450<sub>scs</sub>), 2) 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназа, (3β-HSD), 3) 21-гидроксилаза (P450<sub>c11</sub>), 4) 11-бета-гидроксилаза (P450<sub>c11</sub>) и 5) альдостеронсинтаза (P450<sub>aldo</sub>) (рис. 1). Первые четыре энзима экспрессируются во всех трех зонах коры надпочечников, и снижение их активности затрагивает синтез как минералокортикоидов. Альдостеронсинтаза (P450<sub>aldo</sub>), активирующая последний этап биосинтеза альдостерона, экспрессируется исключительно в клубочковой зоне, поэтому при ее дефиците

биосинтез глюкокортикоидов и андрогенов не нарушен. P450<sub>aldo</sub> обладает тремя ферментативными активностями: гидроксилирование дезоксикортикостерона в позиции 11 с образованием кортикостерона (соединение В), C18 — гидроксилирование кортикостерона с образованием 17-гидроксикортикостерона — 18-ОНВ (кортикостероидная активность I — СМО I) и его последующее 18-окислирование (кортикостероидная активность II — СМО II) путем перевода C18 гидроксильной группы в альдегидную. Альдостеронсинтаза принадлежит к семейству митохондриальных ферментов группы цитохрома р450 и кодируется геном CYP11B2, локализованным на плече q21 хромосомы 8 [5]. Ген CYP11B2 имеет в своем составе 9 экзонов и кодирует белок, состоящий из 503 аминокислотных остатков. К настоящему моменту из-

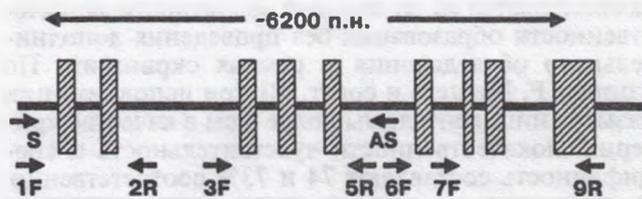


Рис. 1. Схема гена CYP11B2 с обозначением олигонуклеотидов, использованных при ПЦР и секвенировании. Первоначально амплифицировали фрагмент длиной 4085 п. н. с использованием прямого (S) и обратного (AS) праймеров, специфичных для 5'-неcodируемой области и интрона 5-го гена CYP11B2 соответственно. Полученный ампликон затем использовали в качестве матрицы для ПЦР двух фрагментов с помощью праймеров 1F и 2R (экзоны 1—2, 982 п. н.) и 3F и 5R (экзоны 3—5, 1212 п. н.). Фрагмент, включающий экзоны 6—9 (1819 п. н.), амплифицировали в один этап с использованием праймеров 6F и 8R.

вестно, по крайней мере, 16 различных мутаций в гене CYP11B2, ассоциированных с дефицитом альдостеронсинтазы (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/>).

В данной статье мы впервые в отечественной литературе описываем случаи изолированного дефицита альдостерона. Недостаточность альдостеронсинтазы у пациентов была верифицирована молекулярно-генетически — выявлены мутации в гене CYP11B2.

## Методы исследования

### Гормональные исследования

17-ОН-прогестерон (17-ОНП) и альдостерон в сыворотке, а также АКТГ и активность ренина в плазме (АРП) определяли методами радиоиммунологического анализа с использованием коммерческих наборов. Определение кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) в сыворотке проводили на хемилюминесцентном анализаторе Vitros ECi (Ortho-Clinical Diagnostics).

### Молекулярно-генетические исследования

Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. Учитывая высокую гомологию генов CYP11B1 и CYP11B2, первоначально амплифицировали фрагмент длиной 4085 п. н. с использованием прямого и обратного праймеров, специфичных для 5'-некодируемой области, и интрона 5 гена CYP11B2, соответственно (см. рис. 1). Полученный ампликон затем использовали в качестве матрицы для ПЦР двух фрагментов, охватывающих экзоны 1–2 (982 п. н.) и 3–5 (1212 п. н.) (см. рис. 1). Фрагмент, включающий экзоны 6–9 (1819 п. н.), амплифицировали в один этап. После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР очищали с использованием набора PCR Purification Kit ("Promega", США), а затем секвенировали на автоматическом секвенаторе ABI PRISM Model 310 ("Applied Biosystems", США).

При проведении ПЦР и последующем секвенировании соответствующих экзонов и примыкающих участков интронов использовали следующие олигонуклеотиды (см. рис. 1):

5'-TCC TTC ATC TAC CTT TGG CTG GGG-3', S  
5'-GAG TCC TCC AGC TGC CTC TCA ACC-3', AS  
5'-CAG GTC CAG AGC CAG TTC TC-3', 1F,  
5'-CAG GGC AGA TGT GCT TTT GG-3', 2R  
5'-CGA TTC CCC TTG GGG ACA AG-3', 3F,  
5'-GGG AAG GCT GAG GGC AAC AG-3', 5R,  
5'-GTG GTC ATC AAG GTT TCA GAT c-3', 6F,  
5'-GGG CTT CCC ATG GAT CTG-3', 7F,  
5'-CCC TGG CCT TGC TAT TTG AC-3', 9R.

### Описание клинических случаев

Больной К., 2,3 года, от нормально протекавшей беременности, физиологических срочных родов. Родители состоят в близкородственном браке — троюродные брат и сестра. При рождении масса тела 3660 г, длина 53 см.

С рождения отмечались вялость, снижение аппетита, обильные срыгивания. При обследовании в возрасте 1 мес были выявлены гиперкалиемия 6,4 ммоль/л (норма 3,5–5,5 ммоль/л) и гипонатриемия 125 ммоль/л (норма 130–150 ммоль/л), на основании чего диагностирована сольтеряющая форма врожден-

Таблица 1

Данные гормонального обследования пациента К.

Показатель	Возрастная норма (базальный уровень)	Базальный уровень	Стимуляция АКТГ*
Кортизол (нмоль/л)		654	931
17-ОНП (нмоль/л)		3,8	10,6
ДГЭА-С (нмоль/л)		< 10	< 10
Альдостерон (пмоль/л)	269–1734	105,0	-
АКТГ (пг/мл)	8–66	65,1	-
АРП (нг/мл/ч)	1,9–6,0	18,0	-

Примечание. \* — 60 мин после стимуляции синактеном (новартис), в/в 125 мг; здесь и в табл. 2, 3: прочерк — исследование не проводилось.

ной дисфункции коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы) и назначена терапия глюко- и минералокортикоидами. При динамическом наблюдении на фоне терапии обращало на себя внимание то, что при гормональных исследованиях уровень 17-ОНП всегда был на нижней границе нормы, а АРП сохранялась умеренно повышенной (5–10 нг/мл/ч). Учитывая отсутствие высоких уровней 17-ОНП, для уточнения диагноза была проведена постепенная отмена глюко- и минералокортикоидов, при этом уровень 17-ОНП сохранялся в пределах нормы, тогда как АРП увеличилась до 30 нг/мл/ч.

С целью уточнения диагноза в возрасте 1,3 года мальчик был обследован в детском отделении Эндокринологического научного центра. По данным объективного осмотра при поступлении: рост — 80 см (SDS 0,5), масса тела — 11,2 кг (SDS 0,75); тоны сердца ясные, шумов нет, ЧСС 120 в 1 мин, АД 80/60 мм рт. ст.; щитовидная железа не увеличена, клинически эутиреоз; гиперпигментации нет. Половое развитие: Tanner 1, яички в мошонке, объем 1 мл. Данные гормонального обследования представлены в табл. 1.

На основании полученных выше данных дефицит 21-гидроксилазы был исключен, однако обращала на себя внимание высокая АРП в сочетании с пониженным уровнем альдостерона, что позволило предположить изолированный дефицит минералокортикоидов.

Секвенирование гена CYP11B2 у пациента выявило гомозиготную мутацию. В экзоне 3 обнаружена замена С на Т в кодоне глутамина (CAG) в положении 178, в результате которой образуется стоп-кодон TAG (Q178X). У обоих родителей данная мутация выявлялась в гетерозиготном состоянии (рис. 2, см. на вклейке).

Больной А., 1 год, от 5-й беременности (1, 2-я беременности — медицинские аборт; 3-я — девочка 5 лет, здорова; 4-я — выкидыш), протекавшей с угрозой прерывания в III триместре, нефропатией, 2-х родов на 42-й неделе с первичной слабостью родовой деятельности. При рождении масса тела 4780 г, длина 55 см. С первых дней жизни ребенок сосал вяло, недостаточно увеличивалась масса тела, отмечалась склонность к жидкому стулу. В возрасте 2 мес был госпитализирован с явлениями прогрессирующей слабости, отсутствием аппетита, жидким стулом. В результате обследования выявлены гиперкалиемия 6,6–5,8 ммоль/л, гипонатриемия 127–135 ммоль/л, нормальные базальные уровни 17-ОНП-6,48 нмоль/л, кортизола — 651 нмоль/л и тестостерона — 0,069 нмоль/л. На основании клинической картины синдрома потери соли и электролитных нарушений была заподозрена врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма. Назначена терапия кортефом в дозе 2,5 мг/сут, кортинеффом 0,05 мг/сут, на фоне которой отмечалась положительная динамика в виде увеличения массы тела, нормализация аппетита и стула. Однако, несмотря на малую дозу кортефа, у ребенка вскоре были отмечены клинические признаки передозировки глюкокортикоидов, что в сочетании с нормальными показателями уровня 17-ОНП (до лечения 6,48 нмоль/л, на фоне лечения 2,9 нмоль/л) и отсутствием частых мутаций в гене CYP21 вызвало сомнения в правильности ранее установленного диагноза. В этой связи кортеф был отменен, а доза кортинеффа увеличена. При этом значения уровня 17-ОНП оставались стабильно нормальными (1,6–2,9 нмоль/л), а показатели АРП — высокими (50,1–40,8 нг/мл/ч).

При первом обследовании ребенка в ЭНЦ Росмедтехнологий в возрасте 5 мес его рост составлял 62 см (SDS -2,63), масса —

Таблица 2

## Динамика биохимических показателей пациента А. на фоне отмены минералокортикоидов

Дата	K <sup>+</sup> , ммоль/л N 3,6–5,3	Na <sup>+</sup> , ммоль/л N 120–150	АРП, нг/мл/ч N 0,5–1,9	Альдостерон, пмоль/л N 94–756	Кортизол, нмоль/л N 123–626	Терапия, кортинефф/сут (0,1 мг)
05.07.07				199,8	94,8	0,075 мг
12.07.07	5,08	136	54,8	219	97	0,075 мг
17.07.07	4,98	131	49	133	57	0,025 мг в течение 2 дней
19.07.07	4,89	129	-	303	-	0,025 мг в течение 1 нед

6800 г, (SD ИМТ 0,4). По органам патологии не выявлено, АД 80/50 мм рт. ст. Щитовидная железа не увеличена, клинически эутиреоид. Гиперпигментации нет. Половое развитие: Таннер I, яички в мошонке, объем 1 мл.

Учитывая отсутствие высоких уровней 17-ОНП, для уточнения диагноза была предпринята попытка постепенной отмены минералокортикоидов (табл. 2).

Однако уже при приеме 0,025 мг кортинеффа появились частые срыгивания, в связи с чем доза была вновь увеличена до 0,05 мг. На основании полученных выше данных дефицит 21-гидроксилазы был исключен, однако обращала на себя внимание высокая АРП, что позволило предположить изолированный дефицит минералокортикоидов.

Секвенирование гена CYP11B2 у пациента выявило составную гетерозиготность по двум мутациям: в экзоне 3 обнаружена замена С на Т в кодоне треонина (АСС) в положении 185 с образованием кодона изолейцина АТС (Т185I), в экзоне 5 была обнаружена замена Т на С в кодоне лейцина (СТГ) в положении 299 с образованием кодона пролина ССГ (L299P). Мутация Т185I в гетерозиготном состоянии была выявлена у отца, а мутация L299P — у матери ребенка (рис. 3, см. на вклейке).

Данные дальнейшего динамического наблюдения представлены в табл. 3.

## Обсуждение

Первое упоминание об изолированной минералокортикоидной недостаточности принадлежит P. Royer и соавт., которые в 1961 г. описали семейный вариант хронического гипоальдостеронизма с дебютом в неонатальном периоде [10]. Спустя 3 года S. Ulick и соавт. [11] описали спорадический случай дефекта биосинтеза альдостерона L. Pascoe и соавт. при обследовании семьи с дефицитом альдостеронсинтазы впервые идентифицировали мутации в гене CYP11B2 [6].

Клинически дефицит альдостеронсинтазы проявляется синдромом потери соли, манифестирующим в большинстве случаев в течение первых 2 нед жизни. Заболевание характеризуется срыгиваниями, потерей массы тела, вялостью, гипотонией, гипонатриемией и гиперкалиемией. При прогрессировании состояния развивается сосудистый коллапс. Неспецифичность симптоматики (рвота, потеря массы тела, вялость, гипотония) диктует необходимость проведения дифференциальной диаг-

ности с пилоростенозом и различными формами врожденного гипокортицизма. В первом случае диагноз может быть заподозрен на основании выявления гипокалиемии и метаболического алкалоза, что нехарактерно для синдрома потери соли. Дифференциальная диагностика с состояниями, протекающими с сочетанным дефицитом глюко- и минералокортикоидов, требуют детального гормонального обследования. Повышенная АРП при сниженном уровне альдостерона и сохранной глюкокортикоидной функции надпочечников (как было показано у 1-го пациента при проведении пробы с синактеном) позволяют заподозрить наличие изолированного дефицита альдостерона.

Несмотря на то что дефицит альдостеронсинтазы, особенно у детей раннего возраста, может представлять собой угрозу для жизни, проявления синдрома потери соли, как правило, выражены при данном заболевании не столь значительно и не прогрессируют столь стремительно, как при сочетанной недостаточности глюко- и минералокортикоидов (например, дефиците 21-гидроксилазы), что объясняется сохранным синтезом кортизола и предшественников минералокортикоидов, прежде всего дезоксикортикостерона [12]. В ряде случаев даже у детей первых лет жизни заболевание проявляется лишь недостаточным увеличением массы тела и замедлением роста. Характерной особенностью течения заболевания является то, что с возрастом оно переходит в асимптоматическую форму [9]. Возможно, это связано с тем, что в процессе постнатального созревания почки и увеличения потребления соли в пищу происходит уменьшение потребности в альдостероне. В этой связи представляет интерес описание случая дефицита альдостеронсинтазы у мужчины в возрасте 47 лет, заподозренного на основании гиперкалиемии, значительного повышения АРП и низкого уровня альдостерона, подтвержденного выявлением мутации в гене CYP11B2 (гомозиготное удвоение 6 нуклеотидов в кодоне 143 экзона 3, приведшее к вставке двух дополнительных кодонов аргинина и лейци-

Таблица 3

## Данные динамического наблюдения пациента А.

Дата	Рост	Масса тела	K <sup>+</sup> , ммоль/л N 3,6–5,3	Na <sup>+</sup> , ммоль/л N 120–150	Ренин, нг/мл/ч N 0,5–1,9	Альдостерон, пмоль/л N 94–756	Терапия кортинеффом 0,1 мг/сут
23.08.07	70	7,43	5,1	138	67	-	0,075 мг
23.10.07	71	8,3	-	-	-	-	0,125 мг
09.11.07			4,7	138	2,35	219	0,1 мг
27.11.07	74	9,07	4,9	139,4	0,04	28	0,1 мг
04.12.07	-	-	-	-	14,5	95	0,05 мг в течение 1 нед
13.12.07	-	-	-	-	5,6	36,8	0,05 мг в течение 2 нед

на) [3]. В эксперименте *in vitro* данная мутация проявлялась полной потерей ферментативной активности. Подробный анамнез жизни пациента выявил, что с 1 до 11 мес жизни у него были частые рвоты (что связывали с пилороспазмом), масса тела не увеличивалась и к году составляла всего 5,5 кг. Его родители были троюродными братом и сестрой. Приведенный клинический пример является пока единственным описанием случая декомпенсации минералокортикоидной недостаточности у взрослого человека, которая была спровоцирована сопутствующим заболеванием, приведшим к потере электролитов.

Первоначально лабораторная верификация дефицита P450 ald0 была основана на определении соотношения концентраций альдостерона и его предшественников в плазме и (или) метаболитов минералокортикоидов в моче. В связи с этим было принято выделять две формы заболевания: дефицит альдостеронсинтазы I и II типов. При типе I уровень альдостерона будет значительно снижен, вплоть до неопределяемого, в сочетании с повышенным уровнем 18-гидрокси-11-дезоксикортикостерона (18-ОНДОК) и повышенным соотношением кортикостерон/18-гидроксикортикостерон (В/18-ОНВ). При типе II уровень альдостерона может быть в пределах нижней границы нормы, уровни 18-ОНВ и 18-ОНДОК будут повышены, также как и соотношение 18-ОНВ/альдостерон. Однако при обоих типах заболевание связано с дефектом в гене CYP11B2. Как показано в экспериментах *in vitro*, при дефиците СМО I чаще встречаются мутации, приводящие к значительному снижению всех трех ферментативных активностей P450 ald0 — делеция 5 нуклеотидов в экзоне 1, E255X, R384P [2, 4], тогда как при дефиците СМО II (более легкая форма заболевания) 11 $\beta$ -гидроксилазная активность фермента сохранена, и мутации, описанные при дефиците СМО II, например E198D, V386A, T318M, действительно имеют частичную ферментативную активность *in vitro* [1, 6, 8, 14]. Однако в последнее время не все авторы соглашались с разграничением на формы, указывая на то, что, во-первых, не всегда возможно по биохимическим маркерам четко разграничить две формы [13] и, во-вторых, не всегда выявляется фенотип-генотипическая корреляция [7].

Таким образом, впервые в отечественной литературе нами описаны случаи изолированной минералокортикоидной недостаточности. Причиной заболевания является дефицит фермента альдостеронсинтазы, что было доказано при идентификации неизвестной ранее гомозиготной мутации Q178X в гене CYP11B2 у одного пациента и составной гетерозиготной мутации T185I/L299P — у другого. Данное наблюдение расширяет наши представления о наследственных вариантах нарушения биосинтеза кортикостероидов и подчеркивает необходимость включения изолированного дефицита альдостерона в спектр нозологий при дифференциальной диагностике синдрома потери соли.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dunlop F. M., Crock P. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 2518–2526.
2. Geley S., Johrer K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 424–429.
3. Kayes-Wandover K. M., Schindler L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 1008–1012.
4. Mitsuuchi Y., Kawamoto T. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1993. — Vol. 190. — P. 864–869.
5. Mornet E., Dupont J., Vitek A., White P. // J. Biol. Chem. — 1989. — Vol. 264. — P. 20961–20967.
6. Pascoe L., Curnow K. M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — Vol. 89. — P. 4996–5000.
7. Peter M., Nikischin W. // Horm. Res. — 1998. — Vol. 50. — P. 222–225.
8. Portrat-Doyen S., Tourniaire J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 4156–4161.
9. Rosler A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1984. — Vol. 59. — P. 689–700.
10. Royer P., Lestrade H. // Ann. Paediatr. — 1961. — Vol. 8. — P. 133–138.
11. Ulick S., Gautier E., Vetter K., Markello J. // J. Clin. Endocrinol. — 1964. — Vol. 24. — P. 669–672.
12. White P. C., Curnow K. M., Pascoe L. // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15. — P. 421–438.
13. Williams T., Mulatero P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 3168–3172.
14. Zhang G., Rodriguez H. // Am. J. Hum. Genet. — 1995. — Vol. 57. — P. 1037–1043.

Поступила 23.07.08

#### ◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© П. В. СВЕТИЦКИЙ, 2009  
УДК 616-089.844:616.441-006.6

П. В. Светицкий

#### ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОРАСТАЮЩЕМ СТЕНКУ ТРАХЕИ

ФГУ Российский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий, Ростов-на-Дону

Заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) в Российской Федерации неуклонно растет. В 2005 г. она составляла 6,0 на 100 000 населения и в настоящее время занимает первое место по

темпам прироста среди всех злокачественных опухолей [4]. В Ростовской области за последние 17 лет заболеваемость РЩЖ увеличилась с 2,5 до 6,3, на 100 000 населения. Среди больных РЩЖ до 30%

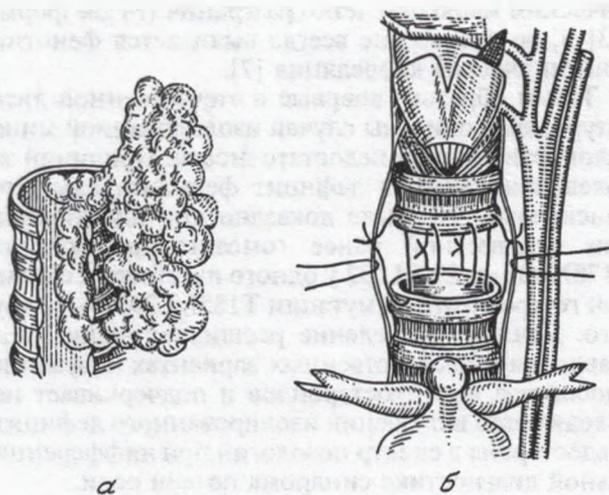


Рис. 1. Циркулярная резекция трахеи.

а — рак щитовидной железы (РЩЖ), прорастающий стенку трахеи; б — анастомоз колец трахеи конец в конец (возвратные нервы сохранены).

пациентов имели распространенность процесса, соответствующую III—IV стадии.

Особую сложность представляют больные, которым требуется проведение расширенных операций в связи с прорастанием опухоли в трахею. Публикаций по данному разделу мало. Так, А. И. Пачес и соавт. [2] сообщили о 8, а Е. А. Валдина [1] — о 6 случаях прорастания РЩЖ в трахею, потребовавшего ее резекции.

Показания к расширенным операциям и методики их проведения изучены мало и до настоящего времени дискуссионны. Следует отметить, что консервативная терапия и нерадикальные операции приводят к летальному исходу из-за обструкции трахеи.

Активные хирургические вмешательства в зависимости от распространенности процесса осуществляются в виде циркулярной резекции трахеи с ее восстановлением анастомозом конец в конец или окончательного иссечения ее стенки.

Циркулярная резекция трахеи подробно описана М. И. Перельманом [3].

При окончательной резекции трахеи с шириной дефекта менее ее полуокружности и удалении не более 4 хрящевых колец пластику дефекта осуществляют сшиванием или укрытием его подлежащими мягкими тканями (мышцами, фасцией). Сложности возникают при больших окончательных дефектах. Тактика при таких операциях различна. Пластику осуществляют ауто-, гомо- или аллотканями при помощи свободных кожных, фасциальных или плевральных лоскутов, марлевковыми сетками и т. д.

В этой связи представляем наши наблюдения по данной патологии.

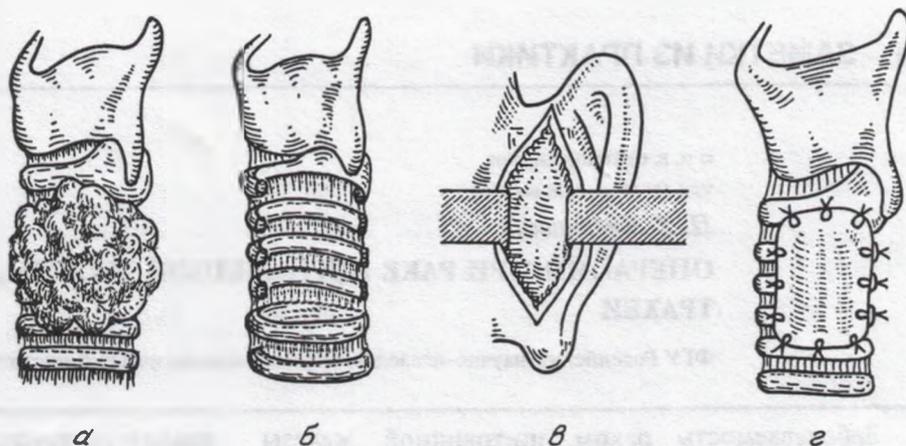


Рис. 2. Окончатая резекция трахеи.

а — РЩЖ, прорастающий стенку трахеи; б — резецированный участок трахеи — окончательный дефект; в — заготовка донорского протеза (хряща с надхрящницей) из ушной раковины; г — пластика дефекта трахеи гомохрящем.

С 1997 по 2008 г. в отделении "Опухолей головы и шеи" РНИОИ прооперированы 8 больных распространенным папиллярным РЩЖ, прорастающим в просвет трахеи. Всем больным произведена тиреоидэктомия. В зависимости от распространенности процесса 4 пациентам осуществлена циркулярная резекция трахеи, другим 4 больным — окончательная резекция.

При циркулярной резекции удалено от 4 до 6 колец трахеи с положением анастомоза конец в конец и сохранением непораженных возвратных нервов (у 2 больных до операции был односторонний паралич гортани, в связи с чем нерв резецирован) (рис. 1). При окончательных резекциях ширина дефекта была больше полуокружности трахеи. Восстановить трахею этим больным можно было только протезированием, которое проводили с использованием свободного хрящевого лоскута, взятого из ушной раковины. Выбор донорского протеза был обусловлен формой ушного хряща, изгиб которого в определенной степени соответствовал форме трахеи. Протез-"заплатку" укладывали на дефект, перекрывая его, и фиксировали викриловыми швами. Рану послойно ушивали (рис. 2). Так же как и после циркулярной резекции, формировали трахеостому. Все больные получили послеоперационную лучевую терапию (40—50 Гр).

Заживление во всех случаях проходило первичным натяжением. На 2—3-й неделе после операции производили декануляцию. Пластическое закрытие трахеостомы потребовалось 5 больным. Контрольная эндоскопия через 1 мес у больных после циркулярной резекции показала картину сросшегося анастомоза с формирующимся рубцом по линии резекции, а у подвергнутых окончательной резекции — эпителизацию с последующим к концу 2-го месяца рубцеванием. У всех больных восстановились естественное дыхание и речь.

При наблюдении в течение 3 лет рецидив заболевания отмечен у 2 больных на 12-м и 16-м месяце после циркулярной и у 1 пациента — на 14-м месяце после окончательной резекции. Этим больным вновь была наложена трахеостома и на-

значена паллиативная химиотерапия, у них наступил летальный исход. Остальные 5 пациентов находятся под наблюдением, рецидива заболевания не выявлено.

Таким образом, выполнение расширенных операций с резекцией трахеи больным распространенным РЩЖ позволяет в ряде случаев добиться клинического выздоровления и восстановления функций трахеи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Валдина Е. А. Заболеваемость щитовидной железы. — СПб., 2001. — С. 246—251.
2. Пачес А. И., Пропп Р. М. Рак щитовидной железы. — М., 1995. — С. 259—260.
3. Перельман М. И. Хирургия трахеи. — М., 1972. — С. 137—167.
4. Решетов И. В., Ольшанский В. О. // Рос. онкол. журн. — 2008. — № 2. — С. 54—55.
5. Kuster E. // Zbl. Chir. — 1886. — Bd. 13. — S. 759.

Поступила 24.07.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.447-008.61-053.88-036.1

Н. Г. Мокрышева, С. С. Гуляева, Л. Я. Рожинская, В. Н. Сморцок, М. А. Лысенко, Н. С. Кузнецов

## ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПОЖИЛЫХ. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание эндокринной системы, обусловленное избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) и характеризующееся выраженным нарушением обмена кальция и фосфора. Еще совсем недавно в России ПГПТ выявлялся крайне редко и часто скрывался под маской рецидивирующей мочекаменной болезни, генерализованного остеопороза и другой патологии. В результате пациенты не получали адекватного лечения, что в определенном проценте случаев приводило к развитию тяжелых осложнений.

Между тем это распространенное заболевание, занимающее третье место среди эндокринопатий. Частота встречаемости ПГПТ, по международным данным, составляет 0,015—0,52% [1, 6].

Выраженность клинических проявлений ПГПТ, как правило, коррелирует с уровнем кальция в сыворотке крови, однако не редки малосимптомные (мягкие) и даже асимптомные формы заболевания, без поражения костей, с умеренной гиперкальциемией, выявляемые случайно. В большинстве случаев эти формы характерны для пациентов старше 50 лет.

В классических случаях ПГПТ может проявляться гиперкальциемией, генерализованной остеодистрофией, фиброкистозным остеоитом, поражением почек (нефролитиаз, нефрокальциноз, хроническая почечная недостаточность — ХПН), нарушениями психического статуса, нарушениями со стороны пищеварительной (язвенная болезнь, желудочно-пищеводный рефлюкс, желчекаменная болезнь, запоры) и костно-мышечной (миопатия, подагра, эрозивный артрит) систем.

К лабораторным признакам ПГПТ в большинстве случаев относятся повышение уровня общего и ионизированного кальция крови, гипофосфатемия, гиперфосфатурия, гиперкальциурия, повышение уровня ПТГ. При поражении костей выявляются лабораторные признаки нарушения костного метаболизма — повышение маркеров костеобразования и резорбции.

До середины 70—80-х годов прошлого века единственным методом лечения ПГПТ являлось хирургическое удаление аденом околощитовидных желез (ОЩЖ). В связи с совершенствованием методов диагностики, в последние годы значительно чаще стали выявлять мягкие формы ПГПТ, особенно у лиц старшей возрастной группы [2]. При отсутствии висцеральных проявлений и тяжелого остеопороза эти случаи не требуют оперативного вмешательства и могут вестись консервативно. Опубликованы работы по предотвращению костных потерь и переломов при мягких формах ПГПТ с помощью бисфосфонатов, а также показана их эффективность для борьбы с гиперкальциемическим кризом при тяжелом течении заболевания [3, 4, 7, 9]. В настоящее время появились единичные сообщения о возможности снижении уровня кальция и ПТГ кальцимитетиками при неоперабельных формах риска ОЩЖ и рецидивирующем ПГПТ [3, 5, 8, 10].

Но и сейчас, когда выявляемость мягких и асимптомных форм ПГПТ значительно улучшилась, приходится сталкиваться с тяжелыми и даже неоперабельными случаями.

Приводим описание клинических случаев тяжелого ПГПТ у женщин в постменопаузе.

Больная В., жительница Москвы, 70 лет, поступила в тяжелом состоянии в отделение нейроэндокринологии и остеопатий Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) с жалобами на одышку, боли в костях, крупных суставах и пояснице, общую слабость, повышенную утомляемость, боли в левом подреберье, боли в области сердца при небольшой физической нагрузке, нарушение сна.

При осмотре и сборе анамнеза выяснилось, что уже в течение 15 лет пациентка страдает нефролитиазом без приступов почечной колики. Около 5 лет назад, после тяжелого стресса, начала уменьшаться масса тела, стали беспокоить боли в плечевых суставах, костях, отметила снижение роста. Обращалась к терапевту по месту жительства, при обследовании неоднократно отмечалось умеренное повышение уровней креатинина, мочевины, мочевой кислоты, что на тот момент осталось без внимания врачей. Уровень электролитов крови не исследовался. Поставлен диагноз: остеохондроз, кифосколиоз грудного отдела позвоночника. Постепенно присоединились боли в спине, в ногах, в мелких суставах. В ноябре 2005 г. консультирована травматологами-ортопедами, состояние по-прежнему было расценено как

диспластический правосторонний грудной кифосколиоз III степени, распространенный остеохондроз. Рекомендовано ношение корсета. Дообследование не проводилось. В апреле 2006 г. отмечались явные биохимические признаки ПГПТ (уровень общего кальция 3,44 ммоль/л (норма 2,2—2,65), ионизированного кальция 1,6 ммоль/л (норма 1,03—1,33), фосфора 0,83 (норма 0,87—1,45), щелочной фосфатазы 752 Ед/л (норма 30—120). Тем не менее уровень ПТГ не исследовался, лечения не получала.

В общей сложности, за 5—6 лет, масса тела пациентки уменьшилась более чем на 30 кг, рост снизился на 20 см. В апреле 2007 г., при динамическом обследовании у эндокринолога, выявлены гиперкальциемия и повышение активности щелочной фосфатазы, что послужило, наконец, поводом для исследования уровня ПТГ, который был повышен почти в 30 раз (2120 пг/мл при норме от 8 до 74 пг/мл). При рентгенденситометрии скелета были выявлены признаки генерализованного остеопороза (снижение минеральной плотности кости — МПК)  $L_{11}$ — $L_{14}$  на  $-3,89$  SD по Т-критерию, проксимального отдела бедренной кости — на  $-4,7$  SD). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ) и области ОЩЖ были выявлены диффузно-узловые изменения ЩЖ, аденома ОЩЖ слева. Полученные результаты и состояние пациентки расценены как признаки ПГПТ, предложено оперативное лечение, от которого на тот момент пациентка отказалась. В течение 6 мес получала лечение препаратом "Миакальцик" в форме назального спрея, без значимого эффекта.

В конце 2007 г., в связи с ухудшением общего самочувствия обратилась в ЭНЦ Росмедтехнологий для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения.

Объективно: рост 147 см, масса тела 36 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 16,6 кг/м<sup>2</sup>. Пациентка истощена. Отмечается резко выраженная деформация грудной клетки (килевидная), справа реберный горб, резко выраженный кифосколиоз (рис. 1, см. на вклейке). Пациентка не способна самостоятельно передвигаться из-за резкой мышечной слабости, болей в тазобедренных суставах, одышки. В легких дыхание ослабленное, тахипноэ до 30 в 1 мин. АД при поступлении 140/90 мм рт. ст. ЧСС — 102 в 1 мин. Отеков нет. Печень не выступает из-под края реберной дуги, безболезненная при пальпации; ЩЖ не увеличена, уплотнена, неоднородная, безболезненная, признаков нарушения функции не выявлено.

При обследовании: повышение уровня ПТГ более чем в 35 раз (2238 пг/мл, норма 15—65 пг/мл), тяжелая гиперкальциемия (кальций общий 3,48 ммоль/л, норма 2,15—2,55; кальций ионизированный 1,57 ммоль/л, норма 1,03—1,29), выраженное повышение показателей костного метаболизма — щелочная фосфатаза 3486 Ед/л (норма 0—240), остеокальцин больше 300 нг/мл (норма 15—46),  $\beta$ -crossLabs больше 6,0 нг/мл (норма 0,01—0,6).

Выявлены начальные признаки ХПН, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 19,5 мл/мин, уровень креатинина 138 мкмоль/л (норма 44—80), легкая анемия.

При УЗИ области ОЩЖ выявлена большая паратиреома размерами 2,7 × 2,3 × 2,3 см в сочетании с узловым зобом. Наличие паратиромы подтверждено при скинтиграфии с технетрилом.

При УЗИ почек подтвержден двусторонний нефролитиаз, выявлены значительные диффузные изменения паренхимы почек, кисты левой почки.

МПК в поясничном отделе позвоночника ( $L_{11}$ — $L_{14}$ ) была снижена до  $-6,0$  SD, в проксимальном отделе бедра до  $-4,6$  SD, а в области лучевой кости  $-6,2$  SD по Т-критерию (рис. 2, см. на вклейке).

Также были выявлены рентгенологические признаки тяжелой гиперпаратиреоидной остеоидистрофии: выраженный остеопороз с наличием в костях кистей многочисленных участков субпериостальной резорбции, дугообразная деформация верхней трети правой бедренной кости с истончением коркового слоя, резко выраженный гиперкифоз грудного отдела позвоночника (за счет компрессионных переломов тел позвонков) с образованием гребня.

При гастроскопии выявлен поверхностный антральный гастрит с признаками умеренного обострения. По данным ЭКГ и ЭхоКГ — признаки электролитно-метаболических нарушений, гипертрофия левого желудочка, выраженная кальцификация сосудов.

Мультиспиральное компьютерно-томографическое исследование (МСКТИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства показало признаки гепатомегалии, нефрокальциноза, нефрокалькулеза и кист почек.

Таким образом, на основании проведенного обследования был установлен следующий клинический диагноз: первичный гиперпаратиреоз, костно-висцеральная форма, тяжелого течения. Аденома левой нижней ОЩЖ. Гиперпаратиреоидная остеоидистрофия тяжелой степени с множественными компрессионными переломами тел позвонков, снижением роста на 20 см, кифосколиоз III степени, мочекаменная болезнь, осложненная хроническим пиелонефритом, ХПН I степени, хроническая дыхательная недостаточность вследствие деформации грудной клетки, хроническая сердечная недостаточность II ФК по NYHA, кахексия.

В результате проведенного обследования выявлены абсолютные показания к удалению паратиромы. Однако признаки сердечной недостаточности, вероятно на фоне дистрофических изменений миокарда вследствие атеросклеротического кардиосклероза, кахексии, электролитных нарушений и деформации грудной клетки, признаки дыхательной недостаточности, резкое снижение жизненной емкости легких обусловили очень высокий операционный риск. Это заставило воздержаться от хирургического лечения и выполнить малоинвазивное вмешательство (дважды) — склерозирование аденомы левой нижней ОЩЖ 96% этанолом 2,5 мл. Но это не дало явного положительного эффекта (ПТГ через сутки — 1294 пг/мл, через 2 сут — 2576 пг/мл, сохранялась выраженная гиперкальциемия — 3,06—3,11 ммоль/л).

В дальнейшем пациентке было назначено лечение антагонистом кальцийчувствительного рецептора цинакальцета гидрохлоридом (Мимпара) для снижения кальциемии и уровня ПТГ. Через 14 дней применения цинакальцета гидрохлорида в дозе 30 мг, затем 60 мг в сутки уровень кальция в крови снизился до 2,83 ммоль/л, но показатели костного метаболизма оставались на прежнем уровне. В целях предотвращения новых костных потерь и снижения уровня кальция проведена внутривенная инфузия бисфосфоната — золедроновой кислоты (Акласта) в дозе 5 мг. На этом фоне самочувствие пациентки несколько улучшилось. Отмечалось кратковременное выраженное снижение уровня кальция и фосфора (ниже нижней границы нормы) без выраженных изменений других показателей. Гипокальциемический эффект проведенной терапии сохранялся в течение 10 дней, впоследствии наблюдалось постепенное повышение уровня кальция крови (общего кальция до 2,93 ммоль/л, ионизированного — до 1,37 ммоль/л). В этот же период пациентка отметила усиление болей в области тазобедренных суставов, и рентгенологически в обеих шейках бедренных костей на фоне резко перестроенной остеопоротической структуры были выявлены трещины.

Таким образом, пациентка получала терапию кальцимиметиками, бисфосфонатами, препаратами, направленными на поддержание функции сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, наркотическими и ненаркотическими анальгетиками в течение 4 мес. Но эти меры не дали значительного улучшения самочувствия, и, получив дома при падении очередной перелом бедренной кости, пациентка в тяжелом состоянии была госпитализирована в реанимацию городской больницы, где и скончалась от терминальных нарушений сердечной и легочной деятельности.

Таким образом, поздняя диагностика ПГПТ, отказ больной от своевременного хирургического лечения за год до последней госпитализации привели к развитию необратимых осложнений ПГПТ: тяжелой гиперкальциемии, хронической почечной, сердечной и дыхательной недостаточности, тяжелой гиперпаратиреоидной остеоидистрофии с множественными компрессионными переломами тел позвонков, переломами обеих шеек бедренных костей, к развитию кахексии и в результате — к гибели пациентки.

Б о л ь н а я П., 62 года, жительница Москвы, была госпитализирована в отделение нейроэндокринологии ЭНЦ в 2008 г. в тяжелом состоянии с диагнозом: первичный гиперпаратиреоз, костно-висцеральная форма; аденома околощитовидной железы; тяжелая гиперпаратиреоидная остеоидистрофия с многочисленными патологическими переломами костей скелета в состоянии после эндопротезирования правого тазобедренного сустава (2007 г.), остеосинтеза левого бедра (2007 г.); мочекаменная болезнь.

При сборе анамнеза выяснилось, что пациентка страдает нефролитиазом последние 3 года. С августа 2006 г. произошло более 5 переломов при незначительных травмах или без таковых. В 2007 г. появились плотные образования в области правой голени и мелких костей кистей. По поводу частых переломов пациентка постоянно наблюдалась в травматологических отделениях городских клиник, перенесла оперативные вмешательства

ства (см. диагноз), но никто не подумал о гиперпаратиреозе, уровень кальция не исследовался. Более того, пациентке постоянно проводилась терапия кальций-содержащими препаратами. Только в декабре 2007 г. впервые по месту жительства были зафиксированы гиперкальциемия 3,77 ммоль/л (норма 2,1–2,55), гипофосфатемия 0,75 ммоль/л (норма 0,9–1,32), исследован уровень ПТГ — 202 пмоль/л (норма 1,3–6,8) и выявлена аденома околощитовидной железы. Пациентка была госпитализирована в городскую больницу, где проведены дифференциальная диагностика с миеломной болезнью и оперативное удаление выявленных аденом двух нижних ОЩЖ, расположенных кнаружи от левой доли ЩЖ, размерами 3,7 × 1,3 и 2,3 × 1,5 см. К сожалению, в послеоперационном периоде, после непродолжительного улучшения самочувствия (1–2 нед), состояние вновь ухудшилось. Через 3 мес после операции пациентка поступила в ЭНЦ Росмедтехнологии в тяжелом состоянии с гиперкальциемией 3,6 ммоль/л (норма 2,1–2,55), гипофосфатемией 0,63 ммоль/л (норма 0,9–1,32), уровнем ПТГ 1318 пг/мл (норма 15–65) и всеми признаками ПГПТ и его осложнений, в том числе с начальными проявлениями ХПН. При дообследовании была выявлена аденома левой верхней ОЩЖ размерами 3,6 × 1,9 × 1,5 см с четкими контурами, пониженной экзогенности. Наличие одной аденомы подтверждено данными МСКТИ и скинтиграфии области ОЩЖ с технетрилом. Также были выявлены: железодефицитная анемия, обострение хронического пиелонефрита на фоне нефрокальциноза и поликистоза почек, начальные признаки ХПН, выраженная кальцификация сердца и сосудов с нарушением ритма сердца и формированием пороков всех сердечных клапанов. При уточнении степени гиперпаратиреоидной дистрофии обнаружено снижение МПК в поясничном отделе позвоночника на 43%, в области лучевой кости — до 60%. Рентгенологические исследования, данные МСКТИ и скинтиграфии показали наличие кистозных образований (бурых опухолей) в большинстве костей скелета. После определенной подготовки проведено оперативное вмешательство с ревизией области ОЩЖ, удалена аденома левой верхней железы более 5 см в диаметре. Через 15 мин после операции уровень ПТГ снизился с 1318 до 237,8 пг/мл, сохранялась гиперкальциемия. В течение недели после операции развились клинико-лабораторные признаки гипокальциемии (уровень ионизированного кальция 0,64 ммоль/л), купированные заместительной терапией препаратами кальция и активных метаболитов витамина Д. Самочувствие пациентки в послеоперационном периоде стабильно улучшалось (увеличилась мышечная сила, пропали боли в костях, улучшилось настроение, стабилизировалось артериальное давление). Через 1,5 мес на фоне умеренных доз заместительной терапии уровень ПТГ составлял 196 пг/мл, отмечались нормокальциемия, гипокальциурия, признаков анемии не выявлено. Сохранились признаки ХПН I степени (креатинин 130 ммоль/л, СКФ 38 мл/мин). Уровень ПТГ через 3 мес нормализовался на фоне стойкой медикаментозной компенсации гипокальциемии (кальций ионизированный 1,17 ммоль/л, кальций общий 2,42 ммоль/л), пациентка начала вставать и самостоятельно передвигаться.

**Большая Р.**, 72 года жительница Москвы, поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий в 2008 г. с жалобами на выраженные боли в костях, в области крупных суставов и позвоночника, частые переломы, снижение массы тела на 24 кг за 6 мес на фоне отсутствия аппетита. Боли в суставах беспокоят последние 13 лет, 9 лет назад были выявлены нефролитиаз, желчнокаменная болезнь. Показатели фосфорно-кальциевого обмена никогда не исследовались. В конце 2007 г. при обследовании в кардиологическом отделении городской больницы, куда пациентка поступила с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения III ФК, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь III стадии, выявлены гиперкальциемия (3,28 ммоль/л) и повышение ПТГ до 3873 пг/мл.

При обследовании обнаружены резко выраженный генерализованный остеопороз с переломами (в том числе перелом шейки бедра), уменьшение роста на 13 см, снижение МПК в  $L_{11}$ – $L_{14}$  до  $-5,7$  SD, в проксимальном отделе бедренной кости до  $-3,6$  SD, в области лучевой кости до  $-5,6$  SD по Т-критерию. При лабораторном исследовании выраженные нарушения показателей костного метаболизма: остеокальцин больше 300 нг/мл (норма 15–46),  $\beta$ -crossLabs 4,2 нг/мл (норма 0,01–0,6), щелочная фосфатаза 670 мЕд/л (норма 0–270). При МСКТИ и УЗИ органов шеи в проекции нижних ОЩЖ, тесно прилегая к левой доле ЩЖ, выявлено многоузловое солидное образование размерами 6,14 × 4,6 × 9,3 см, достигающее яремной вырезки, смещающее трахею и пищевод. При скинтиграфии данной об-

ласти получено изображение ЩЖ, увеличенной в размерах за счет левой доли, с неравномерным накоплением индикатора. Однозначные данные о наличии аденомы ОЩЖ не были получены.

У пациентки были выявлены признаки ХПН I степени (креатинин 190 мкмоль/л при норме 44–80), на этом фоне гиперкальциемия сопровождалась гипокальциурией. Дополнительные методы обследования подтвердили двусторонний нефролитиаз, выраженную кальцификацию сердца и сосудов. Анализ полученных данных указывал на высокую степень операционного риска. Учитывая постоянно ухудшающееся состояние пациентки, позитивный настрой ее и родственников на оперативное вмешательство, после длительной подготовки ей была произведена парааденомэктомия. Удалено сероватое образование размерами 10 × 6 × 3 см, массой 100 г, интимно прилегавшее к яремной вене и сонной артерии. Гистологически — некротизированная ткань ОЩЖ. Во время операции уровень ПТГ снизился до 763 пг/мл. Через сутки уровень кальция крови соответствовал верхней границе нормы (кальций общий — 2,55 ммоль/л (норма 2,15–2,55), кальций ионизированный — 1,36 ммоль/л (норма 1,03–1,29)). На 3-и сутки отмечалась нормокальциемия, сопровождавшаяся клиническими симптомами гипокальциемии. Через неделю на фоне синдрома "голодных костей" у пациентки сохранялась гипокальциемия, потребовавшая заместительной терапии препаратами кальция и активных метаболитов витамина Д, которые позволяют добиться восполнения необходимого количества кальция в организме для восстановления костных повреждений. Но назначать их на фоне ХПН необходимо с осторожностью при тщательном мониторинге уровня кальция, фосфора, креатинина. Через 7 дней после операции уровень ПТГ снизился до 224 пг/мл и продолжал снижаться в дальнейшем; показатели костного метаболизма нормализовались, сохранялись признаки почечной недостаточности. Пациентка выписана домой со значительным улучшением.

Контрольное обследование через 3 мес зафиксировало некоторое повышение уровня ПТГ (376 пг/мл), что было расценено как проявление вторичного гиперпаратиреоза в условиях сохраняющейся гипокальциемии и ХПН (кальций общий — 1,98 ммоль/л (норма 2,15–2,55), кальций ионизированный — 0,93 ммоль/л (норма 1,03–1,29)), так как пациентка самостоятельно отменила альфакальцидол (уровень креатинина 199 ммоль/л).

В подобной ситуации необходимости заместительной терапии препаратами кальция и активными метаболитами витамина Д пациентам с нарастающими признаками почечной недостаточности требуется очень аккуратное титрование дозы препаратов, что не дает возможности быстро восполнить послеоперационную гипокальциемию. Это часто приводит к выявлению послеоперационного вторичного повышения уровня ПТГ и замедлению темпов восстановления пациентов, но позволяет избежать ухудшения состояния почек.

Представленные случаи свидетельствуют о возможном развитии тяжелых костно-висцеральных форм ПГПТ у пожилых женщин, в то время как данные литературы указывают на превалирование мягких и асимптомных форм в постменопаузе. Приведенные истории болезней диктуют необходимость раннего выявления ПГПТ в старшей возрастной группе, более тщательного и полного обследования пациентов при выявлении у них мочекаменной болезни, деформаций скелета, частых переломов, появлении уплотнений в трубчатых костях, проксимальной миопатии. В этих ситуациях необходимо неоднократное измерение уровней кальция, фосфора щелочной фосфатазы и при их отклонении от нормы — содержания ПТГ в крови. Необходимо улучшить информированность врачей разных специальностей (травматологов, нефрологов, урологов, неврологов, терапевтов) о многооб-

разии симптомов и синдромов первичного гиперпаратиреоза и его диагностике.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рожинская Л. Я. // Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М., 2006. — С. 406—428.
2. Agus S. Z., Ghada El-Hajj Fuleihan. Management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. — 2006.
3. Carroll M., Schade D. // Am. Family Physician. — 2003. — P. 23—26.
4. Chow C. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 581—587.
5. Fuleihan Gh., Arnold A. Parathyroid carcinoma. — 2006.
6. LaBagnara J. Hyperparathyroidism. Updated. — 2006.
7. Major P., Lortholary A., Hon J. // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 558—567.
8. Peacock M., Bilezikian J. P., Preston S. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2003. — Vol. 2, N 4. — P. 273—292.
9. Pecherstorfer M., Brenner K., Zojer N. // J. Clin. Endocrinol. — 2003. — Vol. 2, N 4. — P. 273—292.
10. Silverberg S. J., Fairman C., Bilezikian J. P. et al. // J. Bone Miner. Res. — 2003. — Vol. 18. — Suppl. 2. — P. s171.

Поступила 03.10.08

## ◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 615.322.03:616.379-008.64].015.4.076.9

А. А. Спасов, М. П. Самохина, А. Е. Буланов\*

### АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСА НА ОСНОВЕ ГИМНЕМЫ ЛЕСНОЙ

Волгоградский государственный медицинский университет, \*Российский НИИ здоровья

*Статья посвящена изучению антидиабетического механизма действия препарата "Диабета". Выявлено наличие у препарата центрального (панкреотропного, связанного со стимуляцией секреции инсулина) и периферического (экстрапанкреатического, связанного со снижением всасывания углеводов в кишечнике).*

Ключевые слова: "Диабета", инсулин, всасывание углеводов в кишечнике.

*The paper deals with the study of the antidiabetic mechanism of action of the medicine "Diabeta". The agent has been found to have a central effect (pancreatotropic one associated with insulin secretion stimulation) and a peripheral one (extrapancreatic effect associated with intestinal carbohydrate malabsorption).*

Key words: Diabeta, insulin, intestinal carbohydrate absorption.

Используемые в клинической практике пероральные сахароснижающие средства, зачастую нормализуя постпрандиальную гликемию, лишь в небольшой степени влияют на другие звенья нарушенного углеводного гомеостаза, незначительно увеличивая количество рецепторов инсулина и транспортеров глюкозы в тканях—мишенях [1]. Поэтому создание препарата, способного активировать секрецию инсулина, представляется весьма перспективным.

В настоящее время зарегистрировано средство "Диа-β" (Свидетельство гос. регистрации № 77.99.23.3. У.1472.2.06 от 20.02.2006), которое в составе комплексной сахароснижающей терапии улучшает углеводный и липидный обмен, снижает инсулино-резистентность и повышает активность антиоксидантной системы у больных сахарным диабетом 2-го типа [1]. Проводится изучение препарата "Диабета" (композиции), включающего экстракт Гимнемы лесной (патент РФ № 2289419). Результаты исследований этого препарата позволяют предполагать наличие панкреотропных и экстрапанкреатических механизмов его гипогликемизирующего действия [5].

Задача исследования — изучить влияние препарата "Диабета" на секрецию инсулина у интактных

животных, эффект экзогенно введенного инсулина, чувствительность мышечной ткани к инсулину и всасывание мальтозы в кишечнике.

#### Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 14 собаках (7 интактных и 7 с удаленной поджелудочной железой) массой 9—12 кг, а также на 30 крысах-самцах массой 300 г. Эксперименты проводились согласно лабораторным правилам доклинических исследований РФ (ГОСТ 351000.3-96; 51000.4-96). Использовались субстанция препарата "Диабета" (перорально, 280 мг/кг); инсулин "Актрапид НМ" ("Ново-Нордиск", Дания, внутривенно 0,4 Ед/кг); мальтоза (перорально, 3 г/кг), гликлазид ("Сервье", Франция; 8 мг/кг), акарбоза ("Bayег AG", Германия; 10 мг/кг). Глюкозу определяли в цельной крови ферментативным способом, используя наборы "Глюкоза ФКД" (Россия). Концентрацию инсулина в плазме определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе "SUNRISE" (Австрия).

При изучении влияния препарата "Диабета" на секрецию инсулина проведено 4 серии исследований: I серия — изучение влияния препарата "Диабета" на гликемию и результаты глюкозотолерант-

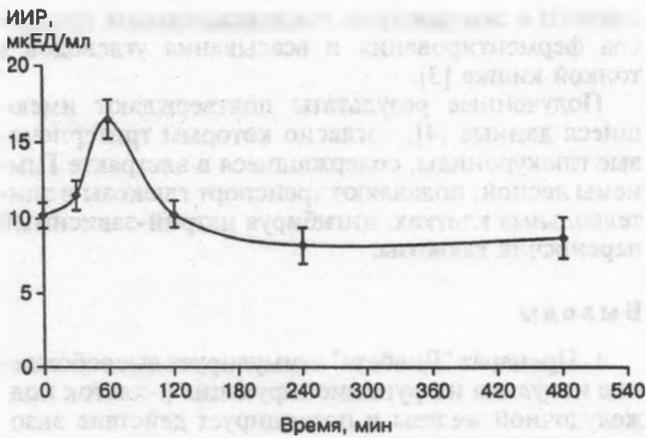


Рис. 1. Зависимость концентрации инсулина в плазме от времени после перорального введения препарата "Диабета" (280 мг/кг) intactным собакам ( $M \pm m$ ).

ного теста у intactных собак (3 г/кг), II серия — изучение влияния "Диабета" на эффект экзогенного инсулина у панкреатэктомированных собак по схеме В. А. Houssay, III серия — изучение влияния "Диабета" на утилизацию углевода периферическими тканями (о чувствительности мышечной ткани к инсулину судили по количеству глюкозы, поглощенной изолированной диафрагмой крыс после 30-дневного введения препарата "Диабета"), IV серия — изучение влияния "Диабета" на всасывание мальтозы в кишечнике крыс (по площади под кривой гликемии). Результаты обрабатывали в программе Microsoft Excel 6,0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез равнялся 0,05.

**Результаты и их обсуждение**

Через 60 мин после введения "Диабета" intactным собакам регистрировалось снижение уровня глюкозы на 31,5% ( $p < 0,002$ ). Начало сахароснижающего действия отмечено через 30 мин, а к концу 1-го часа достигало максимума (16,2 мкЕД/мл). Уровень инсулина, возрастая в течение 1-го часа, в дальнейшем несколько снижался (рис. 1).

После перорального введения глюкозы в крови intactных собак наблюдалось резкое увеличение концентрации сахара в крови (в 1,9 раза) и выброса инсулина в кровь (в 3 раза). Через 2 ч после введения препарата "Диабета" подъем гликемии в ходе глюкозотолерантного теста был меньше, а степень и продолжительность гиперинсулинемии на 31,1% больше ( $p < 0,002$ ). У животных с удаленной поджелудочной железой на фоне высокой гипергликемии (23—26 ммоль/л) и полного отсутствия инсулина в плазме "Диабета" практически не оказывал гипогликемического действия.

Однако у панкреатэктомированных собак, получавших инсулин, с 30-й минуты эксперимента регистрировалось снижение гликемии; к 3-му часу эффект достигал максимального значения — 44,3% ( $p < 0,003$ ) (рис. 2). Аналогичный эффект наблюдался у панкреатэктомированных животных, получавших гликлазид.

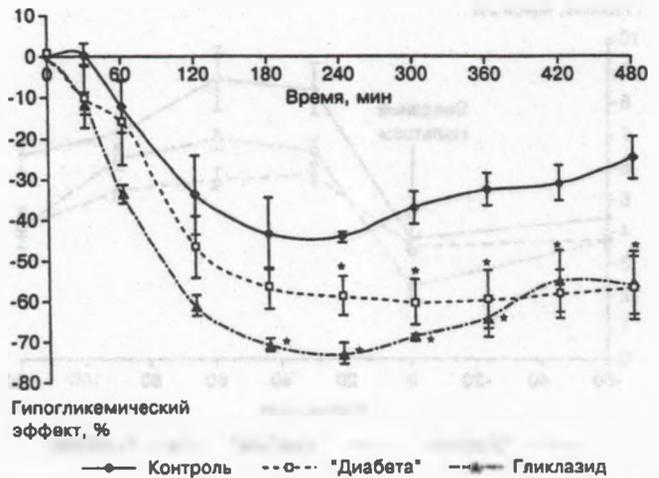


Рис. 2. Влияние препарата "Диабета" (280 мг/кг) и гликлазида (8 мг/кг) на концентрацию глюкозы в крови после ее перорального введения панкреатэктомированным животным на фоне инъекций инсулина (0,4 ЕД/кг) ( $M \pm m$ ).

По оси абсцисс — время (в минутах); по оси ординат — изменения содержания глюкозы в крови относительно исходных показателей (в %).

Таким образом, препарат "Диабета" стимулирует секрецию инсулина  $\beta$ -клетками intactных животных и потенцирует действие экзогенного инсулина и гликлазида.

При инкубации диафрагмы intactных крыс в течение 2 ч в растворе Кребса—Рингера содержание глюкозы в среде снижалось на 2,2%, а при добавлении к инкубационной среде инсулина — на 18,8% (рис. 3). После курсового введения "Диабета" было зафиксировано снижение уровня глюкозы в среде на 19,1% в пробах без инсулина, и на 26,4% в присутствии инсулина ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, применение препарата "Диабета" в течение 30 дней увеличивает поглощение глюкозы изолированной диафрагмой крыс, даже в отсутствие инсулина, и потенцирует действие инсулина. Возможно "Диабета" ускоряет или поддержи-

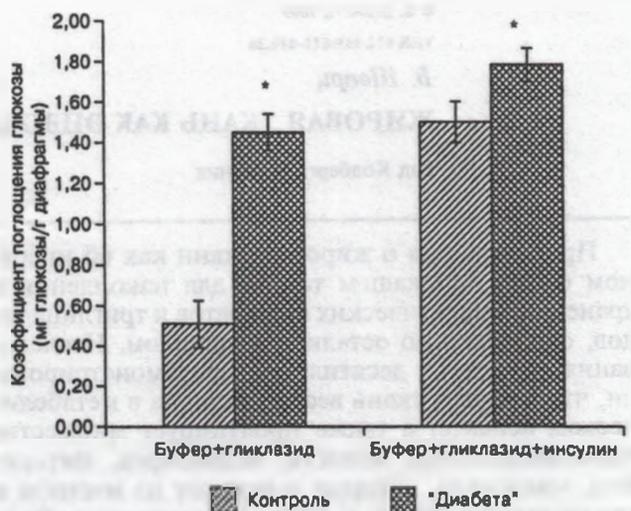


Рис. 3. Влияние перорального введения препарата "Диабета" на поглощение глюкозы изолированной диафрагмой крыс. Newman—Keuls test ( $p < 0,05$ ).

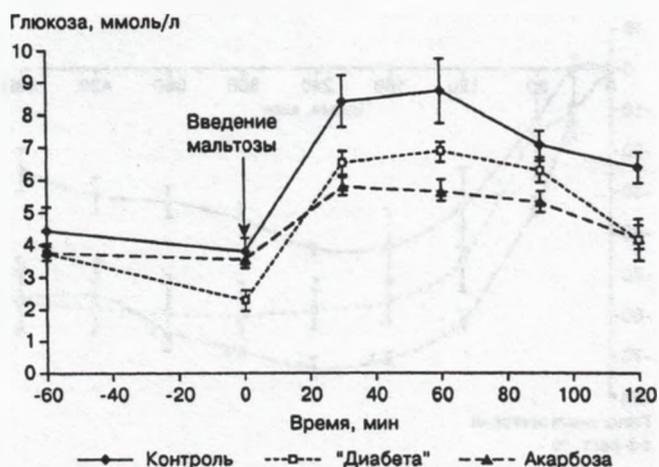


Рис. 4. Влияние препарата "Диабета" (280 мг/кг) и акарбозы (10 мг/кг) на гликемию у крыс после пероральной нагрузки мальтозой (3 г/кг).

вает рециклирование транспортеров глюкозы через мембрану мышечных клеток.

При пероральном введении мальтозы крысам наблюдалось резкое увеличение концентрации глюкозы в крови, достигающее максимума к 1-му часу исследования. Это обусловлено расщеплением олигосахарида до моносахаридов  $\alpha$ -глюкозидазами слизистой оболочки. Препарат "Диабета" снижает скорость и интенсивность всасывания продуктов метаболизма мальтозы (рис. 4), не уступая по активности акарбозе. Площадь под кривой концентрация глюкозы—время под действием "Диабета" снижалась на 24,02%, а под действием акарбозы — на 28,78%. По-видимому, данные эффекты

связаны с замедлением последовательных процессов ферментирования и всасывания углеводов в тонкой кишке [3].

Полученные результаты подтверждают имеющиеся данные [4], согласно которым тритерпеновые глюкуроны, содержащиеся в экстракте Гимнемы лесной, подавляют транспорт глюкозы в эпителиальных клетках, ингибируя натрий-зависимый переносчик глюкозы.

## Выводы

1. Препарат "Диабета" стимулирует высвобождение инсулина из функционирующих  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и потенцирует действие экзогенно введенного инсулина.

2. Курсовое применение препарата "Диабета" усиливает поглощение углеводов мышечной тканью.

3. Препарат "Диабета" снижает скорость и интенсивность всасывания мальтозы, не уступая по эффективности акарбозе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Тельнова М. Э. и др. // Клини. эндокринолог. — 2007. — № 6. — С. 6—14.
2. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств / Гл. ред. Г. Л. Вышковский. — М., 2006. — С. 1488.
3. Схемы лечения. Эндокринология / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М., 2007.
4. Connolly J. D., Hill R. A. // Previous Rev. — 2001. — Vol. 18. — P. 565.
5. Spasov A. A., Kosolapov V. A., Samokhina M. P. et al. // International Conference on Diabetes. — 2007. — P. 7—12.

Поступила 21.02.08

## ◆ ОБЗОРЫ

© В. ШВАРЦ, 2009

УДК 612.459:611-018.26

В. Шварц

### ЖИРОВАЯ ТКАНЬ КАК ЭНДОКРИННЫЙ ОРГАН

Бад Колберг, Германия

Представления о жировой ткани как об инертном органе, служащем только для накопления и хранения энергетических субстратов и триглицеридов, окончательно остались в прошлом. Исследования последних десятилетий продемонстрировали, что жировая ткань весьма активна в метаболическом аспекте, а также продуцирует множество гормоноподобных веществ, медиаторов, цитокинов, хемокинов, которые действуют на местном и системном уровне, т. е. пара- и эндокринно. Продуцируемые в жировой ткани регуляторные субстанции получили общее наименование — адипокины или адипоцитокины. Их изучение — наибо-

лее активно развивающееся направление современной эндокринологии. Адипокины позволили объяснить патофизиологию давно известных клинических феноменов тесной взаимосвязи ожирения, сахарного диабета (СД), артериосклероза и инсулинорезистентности. Перечень продуцируемых в жировой ткани адипокинов весьма внушителен и, несомненно, будет дополняться. К началу 2008 г. описаны следующие адипокины: лептин, адипонектин, резистин, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), висфатин, апелин, оментин, васпин, ретинолсвязывающий протеин-4 (РСР-4) и другие факторы, включая липо-

протеидлипазу, аполипопротеин E, факторы комплекса плазминогена-1 (ИАП-1), протеины ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Кроме того, адипоциты экспрессируют такие хемокины, как MCP-1 и RANTES.

В настоящем обзоре схематично представлены основные физиологические и патофизиологические действия известных адипокинов.

*Адипонектин* — один из немногих адипокинов, оказывающих положительное влияние на метаболизм и патологические изменения сосудов, продукция которого снижена при ожирении. Это специфический для жировых клеток гликопротеин, который синтезируется и секретируется в довольно больших количествах [2] и, вероятно, циркулирует в крови в виде гексомеров или еще больших агрегаций [3]. Концентрация адипонектина в плазме здоровых женщин составляет 12–30 мкг/мл, мужчин — 8–30 мкг/мл, что более чем в 100 раз превышает аналогичные показатели других известных адипокинов [4].

Физиологическое значение адипонектина, по видимому, заключается в повышении чувствительности тканей к инсулину и усилении эффектов инсулина в периферических тканях, в первую очередь в мышцах, печени и жировой ткани. Подтверждается эта гипотеза изучением эффектов адипонектина на молекулярном уровне. В гепатоцитах этот адипокин угнетает ключевые ферменты глюконеогенеза — глюкозы-6-фосфатазы и фосфоэнолпируваткарбоксикиназы [5, 6] и тем самым усиливает супрессорное действие инсулина на продукцию глюкозы. Кроме того, он снижает внутриклеточный уровень триглицеридов за счет усиления окисления жирных кислот в митохондриях печеночных [7] и мышечных [8–10] клеток. Реализуется этот эффект путем активации фактора транскрипции PPAR- $\alpha$ , регулирующего секрецию митохондриальных ферментов, окисляющих жирные кислоты и фосфорилирования ацетил-СоА-карбоксилазы и тем самым ее инактивации, что ведет к снижению внутриклеточного уровня малонил-СоА, а следовательно к увеличению поступления жирных кислот в митохондрии с последующей утилизацией. Известно, что внутриклеточное накопление триглицеридов является одной из важнейших причин инсулинорезистентности [11]. Поэтому уменьшение содержания триглицеридов в клетках под влиянием А представляется чрезвычайно важным для сохранения чувствительности к инсулину печени и мышц. Помимо этого, адипонектин в мышечных клетках усиливает транслокацию транспортера глюкозы GLUT-4 на клеточную мембрану и тем самым обеспечивает усвоение глюкозы [10, 12].

Снижение секреции адипонектина рассматривается как ведущий фактор развития инсулинорезистентности при ожирении. Однако его эффекты проявляются и независимо от ожирения. Установлено, что увеличение секреции адипонектина строго коррелирует с уменьшением риска заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) независимо от других факторов [13, 14].

Этот адипокин оказывает противосклеротическое действие [15, 16]. Введение рекомбинантного

адипонектина мышам с моделью атеросклероза блокировало развитие атеросклеротических изменений [17, 18]. Антиатеросклеротическое действие адипонектина объясняется тем, что он является ингибитором фактора роста и тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, индуцированную соматотропином [16, 19]. Кроме того, данный адипокин тормозит индуцированную ФНО $\alpha$  адгезию моноцитов к эндотелию [20], фагоцитоз, стимулированную ФНО $\alpha$  продукцию макрофагов [21], образование пенных клеток в стенке артерий [22]. Наконец, он стимулирует NO-продукцию в культуре эндотелиальных клеток [23, 24], что также объясняет его защитное действие в отношении сосудистой стенки.

Опубликованные данные свидетельствуют о высокой биологической активности адипонектина. Его недостаточная секреция обуславливает развитие инсулинорезистентности, ожирения, СД-2 и атерогенеза. Соответственно велик интерес к возможности использования адипонектина с целью предотвращения и лечения указанных состояний. Его экспрессию стимулируют глитазоны [25, 26] и римонабант [27].

*Резистин*. Этот адипокин секретируется жировыми клетками в повышенных количествах у мышей с ожирением и СД. Секреция его растет по мере увеличения нутритивного ожирения. Введение антисыворотки к резистину инсулинорезистентным ожиревшим мышам снижало гипергликемию [28, 29]. Инфузия резистина в условиях нормогликемии и гиперинсулинемии вызывала печеночную инсулинорезистентность [30] и нарушение толерантности к глюкозе. Мыши без резистина имеют низкую массу тела и мало жировой ткани даже в условиях обогащенного жирами питания [31].

Все эти данные свидетельствуют о том, что увеличение секреции резистина у животных приводит к ожирению и инсулинорезистентности и может быть связующим звеном между ожирением и СД. У людей многие вышеописанные эффекты резистина не подтвердились [29, 32, 33]. В отличие от животных, у человека жировые клетки продуцируют значительно меньше резистина, и он только на 64% гомологичен резистину мышей [29].

Подводя итог, можно сказать, что роль резистина в развитии инсулинорезистентности и ожирении показана у животных (мышей), однако весьма сомнительна у человека. Секретируется ли этот адипокин жировыми клетками человека — также пока не ясно.

*Лептин* синтезируется адипоцитами и, связываясь с рецепторами гипоталамуса и лимбической системы, подавляет аппетит и потребление пищи. Вне нервной системы он повышает чувствительность мышц и жировой ткани к инсулину и ограничивает накопление жира [34]. Интраперитонеальное [35] и в еще большей степени интрацеребральное [36] введение лептина грызунам способствует снижению массы тела, уменьшению приема пищи, падению уровня инсулина и глюкозы в крови, а также стимуляции основного обмена и повышению температуры тела. Он играет сигнальную роль, постоянно информируя ЦНС о состоянии энергетического статуса в организме. Повышение

массы тела сопровождается увеличением секреции лептина, а его снижение — торможением [37].

У женщин, независимо от более высокого содержания жира в организме, уровень лептина в крови выше, чем у мужчин [38], особенно в предменопаузальном периоде [39]. На представительстве рецепторов лептина в различных периферических органах и эндокринных железах обосновывается представление о том, что он служит информативным сигналом для репродуктивной системы, показывающим, достаточно ли велико энергетическое депо для вынашивания и развития плода [40]. Полагают, что переход к пубертатному состоянию также определяется повышением продукции лептина при достижении определенной массы жировой ткани [41]. В условиях голода уровень его снижается. Это рассматривается как возможный триггерный механизм, предотвращающий беременность, снижающий уровень гормонов щитовидной железы и повышающий продукцию стрессорных гормонов [42], что в итоге обеспечивает выживание организма при голодании.

Уровень лептина в крови существенно повышен при ожирении и прямо коррелирует с массой жировой ткани [43]. В условиях ожирения его физиологические эффекты не проявляются, что связывается с развитием лептинорезистентности. Она может быть результатом дефекта в рецепторе к лептину или в его транспорте через гематоэнцефалический барьер [44, 45]. В результате лептинорезистентности развивается гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, что способствует снижению толерантности к глюкозе, дальнейшему ожирению и СД-2. Феномен лептинорезистентности объясняет безуспешность использования лептина для лечения алиментарного ожирения. Однако при некоторых особых формах ожирения и СД-2 доказана терапевтическая польза лептина. Так, у детей с гиперфагией и высокой степенью ожирения на почве генетически детерминированной недостаточности лептина введение препарата ведет к очень быстрому и значительному похудению [46]. У больных с липотрофным СД применение лептина снижает инсулинорезистентность и способствует нормализации гликемии [47], недостижимой при общепринятой терапии. У женщин с гипоталамической аменореей лептин повышает чувствительность к инсулину и во многих случаях ведет к восстановлению регулярного менструального цикла.

Глитазоны и римонабант, наряду с гипогликемизирующим эффектом, снижают секрецию лептина, независимо от изменения массы жировой ткани [48, 49].

Фактор некроза опухоли- $\alpha$  известен как цитокин, синтезируемый макрофагами, способный вызывать некроз опухолей, а также снижать массу тела. Ему даже приписывалась роль "кахексина", гипотетического фактора, объясняющего чрезвычайное похудение. Представление о значимости ФНО $\alpha$  в регуляции энергетического обмена укрепилось после описания в 1993 г. его продукции жировыми клетками и способности снижать чувствительность тканей к инсулину [50]. Эти экспериментальные данные были позже многократно подтверждены [51—53]. Как и ряд других адипокинов,

ФНО $\alpha$  стал рассматриваться в качестве фактора, связывающего ожирение и инсулинорезистентность: повышенная секреция ФНО $\alpha$  вызывает эти состояния.

Эту гипотезу подтверждают факты положительной корреляции уровня ФНО $\alpha$  в крови с ожирением и инсулинорезистентностью [51—53]. Экспозиция с ФНО $\alpha$  приводит к инсулинорезистентности как *in vitro*, так и *in vivo* [51]. Улучшение чувствительности тканей к инсулину у больных СД с повышенной массой тела под влиянием глитазонов сопровождается снижением уровня ФНО $\alpha$  в крови [54].

Описаны различные пути реализации эффектов ФНО $\alpha$  на клеточном уровне. Во-первых, ФНО $\alpha$  влияет на экспрессию генов в метаболически активных органах: жировой ткани и печени [55]. В жировой ткани ФНО $\alpha$  подавляет гены, вовлеченные в процесс усвоения и депонирования незэтерифицированных жирных кислот и глюкозы и повышает экспрессию генов, участвующих в транскрипции факторов липо- и адипогенеза, а также меняет секрецию жировыми клетками таких адипокинов как адипонектин и ИЛ-6 [55]. В гепатоцитах ФНО $\alpha$  подавляет экспрессию генов, участвующих в усвоении и метаболизме глюкозы, а также в окислении жирных кислот, и, кроме того, повышает экспрессию генов, регулирующих синтез холестерина и жирных кислот [55]. Во-вторых, ФНО $\alpha$  ослабляет проведение инсулинового сигнала путем активации серинкиназы, что повышает фосфорилирование серина в субстрате инсулинового рецептора-1 и 2, снижает активность тирозинкиназы рецептора инсулина и ведет к его деградации [56]. Кроме того, ФНО $\alpha$  ослабляет действие инсулина опосредованно, путем повышения уровня незэтерифицированных жирных кислот в крови [51].

В настоящее время начинает преобладать мнение о том, что ФНО $\alpha$  реализует свое воздействие преимущественно ауто- и паракринным путем. Концентрация ФНО $\alpha$  в тканях в сотни раз больше, чем в крови [53].

По-видимому, ФНО $\alpha$ , секретируемый в жировой ткани адипоцитами и клетками стромы, реализует свои эффекты преимущественно локально в местах синтеза: снижает чувствительность жировой ткани к инсулину, стимулирует липогенез и рост адипоцитов. Опосредованно ФНО $\alpha$  может давать и системные эффекты путем активации синтеза жирных кислот и повышения их концентрации в крови, за счет угнетения секреции адипонектина, а также меняя продукцию ИЛ-6.

Интерлейкин-6 — известный провоспалительный белок, синтезируется активированными моноцитами/макрофагами, меньше фибробластами, эндотелиальными клетками при воспалении, травмах, гипоксии, воздействию бактериальных эндотоксинов [57, 58]. Биологическая роль ИЛ-6 заключается в индукции восстановительных механизмов и активации иммунной защиты (активация и дифференцировка Т-клеток, созревание В-клеток, синтез С-реактивного белка в печени, усиление гемопоеза). Кроме того, ИЛ-6 ограничивает воспалительную реакцию путем торможения синтеза ря-

да провоспалительных субстанций, в том числе ФНО $\alpha$  [59].

Однако до 30% циркулирующего ИЛ-6 синтезируется жировыми клетками, и этот цитокин соответственно классифицируется как адипокин [60]. Секреция ИЛ-6 в висцеральном жире в 2—3 раза выше, чем в подкожном [61, 62].

ИЛ-6, как и ряд других адипокинов, претендует на роль индуктора инсулинорезистентности. Концентрация ИЛ-6 в крови прямо коррелирует с индексом массы тела ИМТ и повышена при ожирении, инсулинорезистентности и СД-2 [53, 63—65]. Снижение массы тела при ожирении сопровождается уменьшением как секреции, так и концентрации ИЛ-6 в крови [53].

Так же как и ФНО $\alpha$ , ИЛ-6 ведет к фосфорилированию серина субстрата инсулинового рецептора и тем самым обуславливает снижение чувствительности к инсулину. ИЛ-6, по-видимому, также оказывает паракринное и аутокринное действие. Концентрация этого адипокина в межклеточной жидкости в 100 раз выше, чем в крови [66].

Однако имеются и принципиальные различия адипокиновых эффектов ФНО $\alpha$  и ИЛ-6. ИЛ-6 отличается тем, что порой оказывает, противоположное влияние на разные ткани и физиологические системы. Развитие инсулинорезистентности под действием ИЛ-6 показано лишь в отношении печеночных и жировых клеток. В нервной системе и мышечной ткани этот цитокин, скорее, повышает чувствительность к инсулину.

Еще в 1987 г. было показано, что ИЛ-6 повышает утилизацию глюкозы мышечными клетками [67], т. е. действует аналогично инсулину. Умеренная физическая активность, которая, как известно, является лучшей профилактической мерой против снижения чувствительности к инсулину и развития метаболического синдрома, ведет к довольно высокой секреции ИЛ-6 мышечными клетками [68, 69]. Секреция ИЛ-6 мышечными клетками не зависит от их типа [70]. Определяющим является содержание гликогена в мышечных клетках: чем оно меньше, тем выше секреция ИЛ-6 [70—72]. По-видимому, дефицит энергетического субстрата в мышечных клетках стимулирует секрецию ИЛ-6, который, подобно инсулину, активизирует усвоение глюкозы мышцами.

В связи с этим интересны данные о том, что ИЛ-6 в печени стимулирует выделение глюкозы и угнетает синтез гликогена путем активации гликогенфосфорилазы [73—75]. 3-часовая инфузия ИЛ-6 здоровым людям ведет к усилению липолиза и повышению оксидации жира без изменения концентрации в плазме крови адреналина, инсулина или глюкагона [76].

Следовательно ИЛ-6 является самостоятельным регулирующим фактором, стимулируемым мышечной работой и высвобождающим энергетические резервы — глюкозу, жирные кислоты, а также способствующим их утилизации мышечными клетками. Привлекательно представление о том, что ИЛ-6 является "фактором тренировки", обеспечивающим адаптацию организма к энергетическим потребностям при физических нагрузках и спорте [77, 78].

Если ИЛ-6 снижает чувствительность к инсулину жировых и печеночных клеток и в то же время действует подобно инсулину на мышечные клетки, то можно провокативно поставить вопрос — не является ли инсулинорезистентность отдельных тканей при определенных физиологических состояниях фактором положительным, обеспечивающим оптимальную деятельность организма. Мы предлагаем термин "физиологическая инсулинорезистентность" для обозначения снижения чувствительности к инсулину жировых и печеночных клеток при нормальной чувствительности к инсулину мышечных клеток, по крайней мере в условиях физической активности организма. "Патологическая инсулинорезистентность" соответственно включает снижение чувствительности к инсулину как жировых и печеночных, так и мышечных клеток. Развивается ли временная, преходящая инсулинорезистентность мышечных клеток в физиологических условиях — неизвестно. Ответ на этот вопрос чрезвычайно важен. Если не развивается — напрашивается вывод, что переход от физиологической инсулинорезистентности к патологической определяется развитием последней в мышечной ткани. В таком случае профилактические и лечебные мероприятия должны предусматривать в первую очередь повышение чувствительности к инсулину мышечной ткани.

Представленные выше данные о метаболических эффектах адипокинов свидетельствуют о том, что нарушение их секреции ответственно за переход от "физиологической" инсулинорезистентности к "патологической". Будущие исследования должны показать, как меняется спектр адипокинов и их эффектов при этих состояниях, а также осветить вопрос о соотношении различных адипокинов между собой и с другими известными факторами регуляции энергетического обмена.

Принятие положения о наличии физиологической и патологической инсулинорезистентности по-новому представляет значение первичности снижения чувствительности организма к инсулину в развитии таких заболеваний, как ожирение, метаболический синдром, СД-2, артериосклероз, и ставит вопрос о способах терапевтического стимулирования чувствительности организма к инсулину еще до развития указанных болезней. Разумеется, это не отрицает общепринятой точки зрения о том, что, например, ожирение является патогенетическим фактором снижения чувствительности к инсулину, т. е. ведет к вторичной, патологической инсулинорезистентности.

*Адипсин и стимулирующий ацилирование протеин (САП).* Адипсин (фактор комплемента) — один из вырабатываемых жировой тканью комплементов, необходимый для энзиматической продукции САП, который положительно влияет и на жировой и на углеводный обмен [79]. САП способствует усвоению жирных кислот за счет повышения активности липопротеиновой липазы, усиливает синтез триглицеридов путем повышения активности диацилглицеролацилтрансферазы, а также снижает липолиз и выделение неэстерифицированных жирных кислот из адипоцитов. САП повышает усвоение глюкозы адипоцитами путем стимуляции

транслокации транспортера глюкозы, а также усиления глюкозостимулированной секреции инсулина В-клетками поджелудочной железы [79]. Адипсин и САП коррелируют с ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями [79]. Соответственно, как и другие адипокины, адипсин и САП могут быть связующим звеном между ожирением и инсулинорезистентностью.

*Ингибитор активатора плазминогена-1.* Жировые клетки секретируют тканевой фактор и ИАП-1 [79], влияющие на гомеостаз и фибринолитическую систему. ИАП-1 первично тормозит фибринолиз и, кроме того, опосредованно участвует в других биологических процессах, включая ангиогенез и атерогенез. Синтез ИАП-1 в висцеральных жировых клетках превышает таковой в подкожной жировой ткани [61, 62]. Уровень ИАП-1 в плазме крови повышен при ожирении и инсулинорезистентности, прямо коррелирует с выраженностью метаболического синдрома и является предиктором СД-2 и сердечно-сосудистых заболеваний [80, 81].

При висцеральном ожирении уровень ИАП-1 строго определяется массой висцерального жира и не зависит от чувствительности к инсулину, возраста и общей массы жировой ткани [62, 89]. Снижение массы тела, равно как и повышение чувствительности к инсулину под влиянием метформина или глитазонов, понижает уровень ИАП-1 в крови [61]. ФНО $\alpha$  участвует в повышении уровня ИАП-1 при ожирении и инсулинорезистентности [61, 80, 81]. Мыши с дефектом секреции ИАП-1, несмотря на высокожировую диету, имеют сниженную массу тела, повышенный энергетический расход, улучшенную толерантность к глюкозе и высокую чувствительность к инсулину [82, 83]. Следовательно ИАП-1 может участвовать в развитии ожирения и инсулинорезистентности и быть связующим звеном как между этими состояниями, так и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

*Ренин-ангиотензиновая система (РАС).* Многие протеины РАС синтезируются жировыми клетками: ренин, ангиотензиноген (АТГ), ангиотензин-1 (АТ-1), ангиотензин-2 (АТ-2), рецепторы к ангиотензиногенам, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Наряду с известной ролью РАС в развитии артериальной гипертензии также установлено ее значение для жировой ткани и энергетического метаболизма. АТ-2 стимулирует рост и дифференцировку адипоцитов, усиливает липогенез и угнетает липолиз, активирует гликогеногенез и гликогенолиз [84]. В жировой ткани АТ-2 связывается с рецепторами адипоцитов, а также с рецепторами стромы и нервных окончаний, а следовательно влияет не только на метаболизм жировой ткани, но и на кровообращение в ней и реакции на нервные импульсы [84, 85]. Кроме того, РАС в жировой ткани регулирует секрецию простаглицлина, NO, ИАП-1 и лептина [84, 85].

Изменения РАС могут способствовать ожирению и развитию инсулинорезистентности. В крови людей с ожирением повышен уровень АТГ, ренина, АПФ. При голодании содержание АТГ снижается и вновь растет с началом приема пищи, при-

чем эти изменения коррелируют с изменениями артериального давления [84, 85].

К настоящему времени сложилось представление о том, что компоненты РАС, синтезирующиеся в жировой ткани, могут играть важную аутокринную, паракринную и эндокринную роль в патогенезе ожирения, инсулинорезистентности и гипертензии [31].

*Висфатин* секретируется адипоцитами. Подобно адипокину, он обладает протективными свойствами. Его уровень повышен при ожирении [86] и СД-2 [87], при этом он отрицательно коррелирует с маркерами воспаления и выраженностью артериосклероза [86, 88]. Висфатин играет физиологическую роль в регуляции инсулинпродуцирующих клеток [89] и метаболизма мышечных клеток [90]. При введении мышам рекомбинантный висфатин действует на инсулиновый рецептор аналогично инсулину [91].

*Апелин* секретируется эндотелиальными и жировыми клетками. Его уровень повышен при ожирении, особенно в сочетании с гиперинсулинемией [92] и гиперхолестеринемией [93]. Апелин регулирует диаметр кровеносных сосудов при ангиогенезе [94]. Повышенная секреция апелина ассоциирована с воспалительной реакцией [95]. Секреция апелина угнетается при голодании и вновь увеличивается при последующем приеме пищи. Инсулин способен непосредственно регулировать секрецию апелина, по-видимому, путем контроля в адипоцитах экспрессии генов, ответственных за его синтез [92].

Эти данные представляют новый аспект механизма действия инсулина. Тот факт, что инсулин способен контролировать секрецию адипокинов, по крайней мере некоторых, указывает на весьма сложные пути влияния этого гормона на метаболизм, на наличие не только широко известных прямых эффектов, но и опосредованных.

*Оментин* синтезируется адипоцитами висцерального жира. Уровень его повышен при ожирении и инсулинорезистентности [96]. Полагают, что физиологическое значение этого адипокина сводится к модуляции периферических эффектов инсулина [97, 98].

*Васпин* также в основном продуцируется висцеральным жиром [99]. Секреция его повышена при ожирении, инсулинорезистентности [99] и СД-2 [19, 100]. Физиологическая роль этого адипокина пока не выяснена.

*Ретинолсвязывающий протеин-4* вырабатывается при ожирении в повышенных количествах адипоцитами и печеночными клетками [101, 102]. В опытах на грызунах показано, что избыток РСП-4 ведет к инсулинорезистентности, а недостаток — к повышению чувствительности к инсулину. У людей повышенный уровень РСП-4 ассоциируется с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и развитием артериосклероза [102, 103]. Это послужило поводом для спекулятивного обсуждения роли витамина А при этих состояниях [104]. Введение фенретинида — синтетического ингибитора ретиноида — животным способствует снижению уровня РСП-4 в крови и повышает чувствительность к инсулину [105].

## Заключение

Исследования последних 10 лет свидетельствуют об эндокринной функции жировой ткани. Секретирующиеся жировыми клетками адипокины играют разностороннюю роль в регуляции метаболизма: от приема пищи до утилизации нутриентов на молекулярном уровне. Нарушения гормональной функции жировой ткани играют важную, если не определяющую, роль в развитии инсулинорезистентности и связанных с нею метаболического синдрома и СД. Данные о значении отклонений секреции адипокинов для развития эндотелиальных поражений и артериальной гипертензии расширяют проблему. Появились сведения о канцерогенном действии адипокинов. Возможно, это объясняет известный факт учащения раковых заболеваний при ожирении и СД-2.

Исследование гормональной функции жировой ткани находится только на самом начальном этапе. Будущие исследования призваны выяснить патогенетическое значение и причину патологических изменений гормональной функции жировой ткани, возможные неадекватные реакции периферических тканей на действие адипокинов, изменение чувствительности к ним. Наконец, стоит задача поиска путей терапевтической коррекции нарушений секреции адипокинов и их влияния на метаболизм и функции физиологических систем и отдельных клеток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Панков Ю. А. // Биохимия. — 1999. — Т. 64, № 6. — С. 725—734
2. Maeda K., Okubo K., Shimomura J. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1996. — Vol. 221. — P. 286—289.
3. Tsao T. S., Murrey H. E., Hug C. et al. // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 29359—29362.
4. Staiger H., Steiger K., Stefan N., Haring H.-U. // Diabetes und Stoffwechsel. — 2005. — Bd 14. — S. 289—298.
5. Berg A. H., Combs T. P., Du X. et al. // Nat. Med. — 2001. — Vol. 7. — P. 947—952.
6. Combs T. P., Berg A. H., Obici S. et al. // J. Clin. Invest. — 2001. — Vol. 198. — P. 1875—1881.
7. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al. // Nat. Med. — 2001. — Vol. 7. — P. 941—946.
8. Freubis J., Tsao T. S., Javorshi S. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98. — P. 2005—2010.
9. Tomas E., Tsao T. S., Saha A. K. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99. — P. 16309—16313.
10. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y. et al. // Nat. Med. — 2002. — Vol. 8. — P. 1—8.
11. Ravussin E., Smith S. R. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 367. — P. 363—378.
12. Ceddia R. B., Somwar R., Maida A. et al. // Diabetologia. — 2005. — Vol. 48. — P. 132—139.
13. Lindsay R. S., Funahashi T., Hanson R. L. et al. // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 57—58.
14. Spanger J., Kroke A., Mohlig M. et al. // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 226—228.
15. Kuboto N., Terauchi Y., Yamauchi T. et al. // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 25863—25866.
16. Matsuda M., Shimomura J., Sata M. et al. // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 37487—37491.
17. Okamoto Y., Kroke A., Mohlig M. et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 2767—2770.
18. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al. // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 2462—2468.
19. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 2893—2898.
20. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 2473—2476.
21. Yokota T., Oritani K., Takahashi I. et al. // Blood. — 2000. — Vol. 96. — P. 1723—1732.
22. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 1057—1063.
23. Chen H., Montagnani M., Funahashi T. et al. // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 45021—45026.
24. Tan K. C. B., Xu A., Chow W. S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 765—769.
25. Combs T. P., Wagner J. A., Berger J. et al. // Endocrinology. — 2002. — Vol. 143. — P. 998—1007.
26. Yang W. S., Jeng C. Y., Wu T. J. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 376—380.
27. Guerre-Millo M. // Diabet. Metab. — 2008. — Vol. 34. — P. 12—18.
28. Steppan C. M., Balley S. T., Bhat S. et al. // Nature. — 2001. — Vol. 409. — P. 307—312.
29. Banerjee R. R., Lazar M. A. // J. Mol. Med. — 2003. — Vol. 81. — P. 218—226.
30. Rajala M. W., Obici S., Scherer P. E., Rossetti L. // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 111. — P. 225—230.
31. Kershaw E. E., Flier J. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 2548—2556.
32. Nagaev J., Smith U. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 285. — P. 561—564.
33. Kielstein J. T., Becker B., Graf S. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 2003. — Vol. 42. — P. 62—66.
34. Unger R. A. // Biochemie. — 2005. — Vol. 87. — P. 57—64.
35. Campfield L. A., Smith F. J., Guisez Y. et al. // Science. — 1995. — Vol. 269. — P. 546—548.
36. Cusin I., Rohner-Jeanrenaud F., Stricker-Krongrad A. et al. // Diabetes. — 1966. — Vol. 45. — P. 446—450.
37. Franks P. W., Brage S., Luan J. et al. // Obes. Res. — 2005. — Vol. 13. — P. 1476—1484.
38. Caprio S., Tamborlane W. V., Silver D. et al. // Am. J. Physiol. — 1966. — Vol. 271. — P. 626—630.
39. Rosenbaum M., Nicolson M., Hirsch J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1966. — Vol. 81. — P. 3424—3427.
40. Barash I. A., Cheung C. C., Weigle D. S. et al. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137. — P. 3144—3147.
41. Kaplowitz P. B. // Pediatrics. — 2008. — Vol. 121. — Suppl. 3. — P. S208—S217.
42. Ahima R. S., Prabakaran D., Mantzoros C. et al. // Nature. — 1996. — Vol. 382. — P. 250—252.
43. Considine R. V., Considine E. L., Williams C. J. et al. // Diabetes. — 1966. — Vol. 19. — P. 992—994.
44. Bjorbaek C., Kahn B. B. // Recent Prog. Horm. Res. — 2004. — Vol. 59. — P. 305—331.
45. Flier J. S. // Cell. — 2004. — Vol. 116. — P. 337—350.
46. Farooqi I. S., Jebb S. A., Langmack G. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 879—884.
47. Oral E. A., Simha V., Ruiz E. et al. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 570—578.
48. Watanabe S., Takeuchi Y., Fukumoto L. et al. // J. Bone Miner. Metab. — 2003. — Vol. 21. — P. 166—171.
49. Kunos G. // Am. J. Med. — 2007. — Vol. 120, N 9. — Suppl. 1. — P. S18—S24.
50. Hotamisligil G. S., Shargill N. S., Spiegelman B. M. // Science. — 1993. — Vol. 259. — P. 87—91.
51. Ruan H., Lodisch H. F. // Cytokine Growth Factor Rev. — 2003. — Vol. 14. — P. 447—455.
52. Hotamisligil G. S. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2003. — Vol. 27. — Suppl. 3. — P. S53—S55.
53. Fernandez-Real J. M., Ricart W. // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24. — P. 278—301.
54. Katsuki A., Sumida Y., Murata K. et al. // Diabet. Obes. Metab. — 2000. — Vol. 2. — P. 189—191.
55. Ruan H., Miles P. D., Ladd C. M. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 3176—3188.
56. De Alvaro C., Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M. // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279. — P. 17070—17078.
57. Akira S., Tanga T., Kishimoto T. // Adv. Immunol. — 1993. — Vol. 54. — P. 1—78.
58. Naka T., Nishimoto N., Kishimoto T. // Arthr. Res. — 2002. — Vol. 4. — Suppl. 3. — P. S233—S242.
59. Steensberg A. // Exerc. Immunol. Rev. — 2003. — Vol. 9. — P. 40—47.
60. Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 4196—4200.
61. Fain J. M., Madan A. K., Hiler M. L. et al. // Endocrinology. — 2004. — Vol. 145. — P. 2273—2282.

62. *Wajchenberg B. L.* // *Endocr. Rev.* — 2000. — Vol. 21. — P. 697–738.
63. *Rickup J. C., Mattock M. B., Chusney G. D., Burt D.* // *Diabetologia.* — 1997. — Vol. 40. — P. 1286–1292.
64. *Vojarova B., Weyer C., Hanson K. et al.* // *Obes. Res.* — 2001. — Vol. 9. — P. 414–417.
65. *Carrey A. L., Bruce C. R., Sacchetti M. et al.* // *Diabetologia.* — 2004. — Vol. 47. — P. 1029–1037.
66. *Soposakis V. R., Sandquist M., Gustafson B. et al.* // *Obes. Res.* — 2004. — Vol. 12. — P. 454–460.
67. *Lee M. D., Zentella A., Vine W. et al.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1987. — Vol. 84. — P. 2590–2594.
68. *Ostrowski K., Rohde T., Asp S. et al.* // *J. Physiol.* — 1999. — Vol. 515, pt 1. — P. 287–291.
69. *Febbraio M. A., Pedersen B. K.* // *FASEB J.* — 2002. — Vol. 16. — P. 1335–1347.
70. *Hiscock N., Chan M. H., Bisucci T. et al.* // *FASEB J.* — 2004. — Vol. 18. — P. 992–994.
71. *Steensberg A., Febbraio M. A., Osada T. et al.* // *J. Physiol.* — 2001. — Vol. 537. — P. 633–639.
72. *Febbraio M. A., Steensberg A., Keller C. et al.* // *J. Physiol.* — 2003. — Vol. 549. — P. 607–612.
73. *Tsigos C., Papanicolaou D. A. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 4167–4170.
74. *Kanemaki T., Kitade H., Kaibori M. et al.* // *Hepatology.* — 1998. — Vol. 27. — P. 1296–1303.
75. *Stouthard J. M., Oude Elferink R. P., Sauerwein H. P.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1996. — Vol. 220. — P. 241–245.
76. *van Hall G., Steensberg A., Sacchetti M. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 3005–3010.
77. *Pedersen B. K., Steensberg A., Fischer C. et al.* // *J. Muscle Res. Cell. Motil.* — 2003. — Vol. 24. — P. 113–119.
78. *Weigert C., Schleicher E. D.* // *Diabetes und Stoffwechsel.* — 2005. — Bd 14. — S. 141–149.
79. *Cianflone K., Xia Z., Chen I. Y.* // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2003. — Vol. 1609. — P. 127–143.
80. *Mertens I., Van Gaal L. F.* // *Obes. Rev.* — 2002. — Vol. 3. — P. 85–101.
81. *Juhan-Vague I., Alessi M. C., Mavri A., Morange P.* // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — Vol. 1. — P. 1575–1579.
82. *Ma I. J., Mao S. L., Taylor K. L. et al.* // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 336–346.
83. *Schafer K., Fujisawa K., Konstantindes S., Loskuyt D. J.* // *FASEB J.* — 2001. — Vol. 15. — P. 1840–1842.
84. *Engeli S., Schling P., Gorzelniak K. et al.* // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2003. — Vol. 35. — P. 807–825.
85. *Goossens G. H., Blaak E. E., van Baak M. A.* // *Obes. Rev.* — 2003. — Vol. 4. — P. 43–55.
86. *Araki S., Dobashi K., Kubo K. et al.* // *Obesity.* — 2008. — Vol. 16. — P. 384–388.
87. *Algasham A. A., Barakat Y. A.* // *Saudi Med. J.* — 2008. — Vol. 29. — P. 185–192.
88. *Moschen A. R., Kaser A., Enrich B. et al.* // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178. — P. 1748–1758.
89. *Tanaka T., Nabescima Y.* // *Cell Metab.* — 2007. — Vol. 6. — P. 341–343.
90. *Krzysaik-Walker S. M., Ocoh-Grove O. M., Maddineni S. R. et al.* // *Endocrinology.* — 2007. — Vol. 12.
91. *Seithi J. K., Vidal-Puig A.* // *Trends Mol. Med.* — 2005. — Vol. 11. — P. 344–347.
92. *Boucher J., Masri B., Daviaud D. et al.* // *Endocrinology.* — 2005. — Vol. 146. — P. 1764–1771.
93. *Tasci I., Dogru T., Naharci I. et al.* // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 2007. — Vol. 115. — P. 428–432.
94. *Kidoya H., Ueno M., Yamada Y. et al.* // *EMBO J.* — 2008. — Vol. 27. — P. 522–534.
95. *Garcia-Diaz D., Campion J., Milagro F. I. et al.* // *Mol. Cell. Biochem.* — 2007. — Vol. 305. — P. 87–94.
96. *de Souza Batista C. M., Yang R. Z., Lee M. J. et al.* // *Diabetes.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1655–1661.
97. *Yang R. Z., Lee M. J., Hu H. et al.* // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 290. — P. E1253–E1261.
98. *Wurm S., Neumeier M., Weigert J. et al.* // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2007. — Vol. 6. — P. 7–18.
99. *Youn B. S., Kloting N., Kratzsch J. et al.* // *Diabetes.* — 2008. — Vol. 57. — P. 372–377.
100. *Kloting N., Berndt J., Kralisch S. et al.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2006. — Vol. 339. — P. 430–436.
101. *Zugaro A., Pandolfi C., Barbonetti A. et al.* // *Endocrine.* — 2007. — Vol. 32. — P. 166–169.
102. *Lee J. W., Im J. A., Lee H. R. et al.* // *Obesity.* — 2007. — Vol. 15. — P. 2225–2232.
103. *Qi Q., Yu Z., Ye X. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 4827–4834.
104. *Warner J. E., Larson A. J., Bhosale P. et al.* // *J. Neuroophthalmol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 258–262.
105. *Eindrücke deutscher Diabetologen vom ADA-Kongress in San Diego // Diabetes und Stoffwechsel.* — 2005. — Bd 14. — S. 383–398.

Поступила 08.04.08

© А. В. КОСЫГИНА, О. В. ВАСЮКОВА, 2009

УДК 616-056.257-092:612.018.2-018.26

А. В. Косыгина, О. В. Васюкова

## НОВОЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ: АДИПОКИНЫ — ГОРМОНЫ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

НИИ детской эндокринологии (дир. — проф. В. Н. Петеркова) Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий, Москва

В последние годы активно обсуждается самостоятельная роль жировой ткани в патогенезе ожирения и связанных с ним осложнений.

Жировая ткань также является ключевым фактором в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности.

Среди адипокинов, секретируемых жировой тканью и влияющих на развитие инсулинорезистентности и метаболических нарушений, наиболее изучены лептин, адипонектин, резистин, висфатин.

*Лептин* — гормон жировой ткани, открытый в 1994 г. американскими исследователями Y. Zhang, R. Proenca и соавт. [1]. Синтез лептина контролируется геном лептина — LEP. Лептин вырабаты-

вается адипоцитами пропорционально массе жировой ткани [2, 3], причем его продукция в подкожной жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо [4–6]. Стимулируют секрецию лептина фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), инсулин, глюкокортикоиды, эстрогены, интерлейкин-1. Тормозят секрецию лептина катехоламинами, андрогены, свободные жирные кислоты, гормон роста, тиреоидные гормоны, агонисты активируемого пролифератором пероксисом рецептора- $\gamma$ , а также переизбыток и высокожировая диета. В крови лептин циркулирует как в свободном, так и в связанном с белками состоянии. Рецепторы лептина относятся к классу цитокиновых типа 1. Форма рецептора лептина, содержащая длинный внутрикле-

точный домен, локализуется преимущественно в гипоталамусе и лишь отчасти — в периферических тканях, в том числе жировой [7—9]. Считается, что связывание лептина именно с этой формой рецептора изменяет экспрессию многих гипоталамических нейропептидов [8, 10—13], способствуя снижению потребления пищи и, соответственно, массы тела.

Через стимуляцию активности симпатической нервной системы лептин также может снижать потребление энергии и увеличивать ее расход. Однако установлено, что лептиновый путь регуляции энергетического гомеостаза не зависит от серотонинового пути [14—16]. Таким образом, в организме человека система, регулирующая энергетический гомеостаз, включает дублирующие друг друга механизмы.

Лептин снижает аппетит и потребление пищи, повышает расход энергии, изменяет метаболизм жиров и глюкозы. Предполагается, что функция лептина в регуляции энергетического баланса как сигнала "адипостата" направлена в большей степени на предотвращение снижения энергетических запасов в организме, чем их увеличения, и, таким образом, предотвращение развития ожирения. Опубликованы данные, свидетельствующие об ауто/паракринном влиянии лептина на метаболическую активность адипоцитов: тормозящем в отношении липогенеза и стимулирующем в отношении липолиза [17].

Важнейшей функцией лептина является его антистеатогенное действие. Воздействуя на активность АМФ-киназы, он способствует увеличению окисления жирных кислот в мышцах и тем самым снижению содержания интрамиоцеллюлярных липидов и улучшению чувствительности к инсулину. Предполагается, что подобно инсулину, регулируемому внутриклеточный гомеостаз глюкозы и предотвращающему развитие глюкозотоксичности, лептин регулирует внутриклеточный гомеостаз жирных кислот, предохраняя от развития липотоксикоза.

В ряде исследований показано, что лептин тормозит транскрипцию гена инсулина и его секрецию. Влияние лептина на секрецию инсулина может также опосредоваться через симпатическую нервную систему. С другой стороны, длительные инфузии инсулина или увеличение его содержания выше физиологического сопровождаются повышением уровня лептина [18—21].

Наиболее ярким примером роли лептина в контроле массы тела и энергетического гомеостаза является моногенная модель ожирения при врожденном дефиците лептина. В 1997 г. С. Montague и соавт. [22] описали двух детей с выраженным ожирением и неопределяемым уровнем лептина в сыворотке. Дети были от близкородственного брака, из Пакистана, и имели гомозиготную мутацию ( $\Delta G133$ ) гена лептина (*LEP*), которая нарушала синтез белка [22]. На сегодняшний день опубликованы данные о 12 пациентах с врожденным дефицитом лептина вследствие мутации гена *LEP*, из них 3 пациента — взрослые [22—24]. Дети с врожденным дефицитом лептина имеют нормальную массу при рождении, но уже в течение первых ме-

сяцев жизни у них отмечается повышенный аппетит, что приводит к катастрофически быстрому набору избыточной массы. Для них характерны полифагия с проявлением агрессии при попытке ограничения питания и ранняя выраженная гиперинсулинемия, сопровождающаяся развитием сахарного диабета 2-го типа (СД2) нередко на 3—4-й декаде жизни [25]. Клинически ожирение равномерное, с преимущественным развитием подкожно-жировой клетчатки; умственное развитие детей не нарушено. Врожденный дефицит лептина сочетается с гипогонадотропным гипогонадизмом и вторичным гипотиреозом, требующим у части пациентов заместительной терапии левотироксином. Экспериментальные исследования предполагают важную роль лептина в синтезе и секреции тиреотропного гормона [26, 27].

Дети с дефицитом лептина имеют нормальные показатели линейного роста и уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Однако гипогонадотропный гипогонадизм сопровождается отсутствием пубертатного ускорения роста, поэтому конечный рост этих пациентов ниже популяционного [25]. Еще одной особенностью врожденного дефицита лептина является наличие выраженного Т-клеточного иммунодефицита, что клинически проявляется частыми инфекционными заболеваниями с высоким риском смертности [28].

Уникальность данного генетического дефекта — возможность эффективного лечения: подкожное введение рекомбинантного человеческого лептина приводит к выраженному уменьшению полифагии уже на 3-й день лечения, нормализует исходно низкий уровень основного обмена, и, в конечном итоге, наблюдается стойкое снижение массы тела с достоверным уменьшением массы свободного жира [25, 29, 30]. Через 1 мес лечения исследователи отмечали нормализацию тиреоидных гормонов с полной отменой заместительной терапии. Кроме того, лечение рекомбинантным лептином сопровождалось самостоятельной индукцией пубертатного развития как у взрослых, так и у подростков и не вызывало преждевременного полового развития у детей допубертатного возраста [29].

Вместе с тем у большинства лиц с ожирением имеются повышенный уровень лептина в крови и "лептинорезистентность". В настоящее время точные механизмы лептинорезистентности при ожирении не известны, но предполагают, что она связана с нарушением передачи сигнала лептина (например, мутации лептино-меланокортинового пути) или его прохождения через гематоэнцефалический барьер [31].

*Адипонектин* был идентифицирован четырьмя независимыми группами исследователей в 1995 и 1996 гг., использовавших различные методы его выделения, поэтому ему были даны различные названия: *apM1* (Adipose Most abundant Gene transcript 1), *Acrp30* (adipocyte complement related protein), *adipoQ* и *GBP28* (gelatine binding protein 28) [32—35].

Адипонектин — белок с мол. массой 30 кДа, продукт гена *ADIPOQ* (3q27), обладающий высоким сродством к коллагену VIII и X типов и C1q компоненту комплемента [32—35]. Четвертичная

структура глобулярного домена имеет значительное сходство с ФНО $\alpha$  [36]. Адипонектин экспрессируется зрелыми адипоцитами, преимущественно подкожной жировой ткани [37].

В крови адипонектин циркулирует в виде нескольких изоформ (тример, гексамер, мультимер); при этом наибольшей биологической активностью обладает именно высокомолекулярная форма адипонектина [36]. Содержание циркулирующего адипонектина в кровотоке значительно — около 10—16 мкг/мл, что составляет 0,1% от общего количества белка сыворотки [38].

В настоящее время идентифицированы рецепторы адипонектина — AdipoR 1 и 2 [39]. Они содержат 7 трансмембранных доменов, но структурно и функционально отличаются от G-протеинсвязанных рецепторов. AdipoR1 экспрессируется преимущественно в мышцах и функционирует как высокоаффинный рецептор для глобулярной формы адипонектина и низкоаффинный для длинной молекулы. AdipoR2 преимущественно экспрессируется в печени и функционирует как среднеаффинный рецептор для обеих форм адипонектина. Таким образом, биологические эффекты адипонектина зависят не только от его концентрации и изоформ, но и от уровня экспрессии его рецепторов.

По основному метаболическому эффекту адипонектин можно охарактеризовать как "инсулин-сенситайзер" [36, 40].

Известно, что в печени адипонектин повышает чувствительность к инсулину — как непосредственно через рецептор инсулина, так и опосредованно, снижая выброс неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) и глюконеогенез и повышая окисление жирных кислот. В мышцах адипонектин стимулирует утилизацию глюкозы и окисление жирных кислот [41]. Эти эффекты опосредованы повышением фосфорилиции рецептора инсулина, активацией рецепторов PPAR $\alpha$  и АМФ-протеинкиназы в печени, мышечной и жировой ткани, ингибированием ядерного фактора  $\kappa$ B (NF  $\kappa$ B) [36, 40].

В эксперименте у грызунов с дефицитом адипонектина (ADIPOQ $^{-/-}$ ) развивались такие нарушения, как инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия и гипертензия [42—44].

Уровень адипонектина в плазме отрицательно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), причем снижение его уровня наиболее значимо при преобладании висцерального компонента жировой ткани [39].

Вместе с тем, согласно клиническим исследованиям, лица с нарушениями углеводного обмена (СД2) имеют статистически значимо более низкие концентрации адипонектина сыворотки, чем пациенты с нормогликемией при равной степени ожирения, оцененной по ИМТ [45, 46]. В исследовании С. Weuer и соавт. [47] было показано, что концентрация адипонектина в сыворотке у индейцев Пима, отличающихся высокой заболеваемостью СД2, в среднем ниже, чем в европеоидной популяции, и положительно коррелирует с уровнем чувствительности к инсулину, оцененным клэмп-тестом. В этом же исследовании было продемонстри-

ровано, что те пациенты, которые изначально имели более высокие показатели адипонектинемии, в дальнейшем реже страдали СД2, что также может свидетельствовать о возможной протективной роли адипонектина в развитии нарушений углеводного обмена [48, 49].

Не менее важный метаболический эффект адипонектина — его ангиопротекторное и антиатерогенное действие. В пределах стенки сосуда адипонектин ингибирует адгезию моноцитов, снижая экспрессию адгезивных молекул, ингибирует трансформацию макрофагов в пенные клетки и снижает сосудистую пролиферацию в ответ на ростовые факторы [50, 51]. Так, у адипонектин-нокаутных мышей толщина интимы через 3 нед после повреждения сосудистой стенки была значительно больше, чем у дикого типа мышей [52], и напротив, трансгенная гиперэкспрессия адипонектина у экспериментальных мышей препятствует гиперпролиферации интимы и формированию атеросклеротических бляшек [53]. Кроме этого, адипонектин стимулирует продукцию оксида азота в эндотелиальных клетках и стимулирует ангиогенез [54].

В исследовании С. Zoccali и соавт. [55] было показано, что у людей с "высоконормальным" содержанием адипонектина в сыворотке отмечается более низкий уровень смертности, связанной с сердечно-сосудистой патологией. N. Ouchi и соавт. [50] в многолетнем исследовании продемонстрировали, что у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) концентрация адипонектина значительно ниже, чем в группе контроля, сопоставимой по ИМТ и возрасту. Исследование 2004 г. в США, включившее 18 тыс. пациентов, доказало, что низкий уровень адипонектина является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда [56]. В работе Y. Iwashima и соавт. [57], изучавших роль адипонектина в развитии гипертензии, у лиц с высоким артериальным давлением были выявлены значительно более низкие уровни адипонектина, чем в группе контроля, и при проведении мультивариационного регрессионного анализа, учитывавшего такие показатели, как возраст, ИМТ, уровень триглицеридов и уровень инсулинорезистентности, оцененный при помощи индекса НОМА, было показано, что низкий уровень адипонектина — независимый предиктор развития артериальной гипертензии.

В популяционном исследовании, проведенном в Японии, было продемонстрировано, что риск развития ИБС и других метаболических нарушений выше у пациентов с уровнем адипонектина плазмы ниже 4 мкг/мл. Большинство современных авторов называют это состояние "гипоадипонектинемией" [58]. Причины гипоадипонектинемии могут быть врожденными, связанными с мутациями гена адипонектина (первичная гипоадипонектинемия), и приобретенными — вследствие ожирения (вторичная гипоадипонектинемия).

К настоящему моменту обнаружено несколько клинически значимых полиморфизмов в гене адипонектина. Один из таких полиморфизмов — SNP276 — ассоциирован с низким уровнем адипонектина сыворотки, ожирением, инсулинорезистентностью и предрасположенностью к развитию

СД2 [59]. Другой полиморфизм — SNP164 — также связан со значительной гипoadипонектинемией, инсулинорезистентностью и развитием артериальной гипертензии [57]. Также описаны несколько мутаций гена ADIPOQ, из которых клиническое значение имеют мутации Arg112Cis и Ile164Thr, которые сопровождаются неспособностью молекул адипонектина объединяться в тримеры, что приводит к нарушению секреции адипонектина и проявляется гипoadипонектинемией. Мутации Gly84Arg и Gly90Ser приводят к нарушению образования высокомолекулярной формы адипонектина, что клинически ассоциировано с развитием диабета [60].

На основании вышеизложенного можно сказать, что адипонектин — уникальный адипокин, обладающий антидиабетической, противовоспалительной и антиатерогенной активностью.

**Висфатин** был выделен в 2004 г. группой японских исследователей как гормон, который продуцируется преимущественно висцеральной жировой тканью и обладает инсулиномиметическими свойствами [61]. Целью этого исследования была идентификация новых адипоцитокинов именно висцеральной жировой ткани, с которой связано развитие метаболического синдрома. А. Fukuhara и соавт. [62] обнаружили, что ранее идентифицированный фактор роста предшественников В-лимфоцитов — PBEF (pre-B cell colony-enhancing factor), синтезируемый в костном мозге, печени и скелетных мышцах, высоко экспрессируется в висцеральной жировой ткани. Это вещество получило название — висфатин.

Висфатин — 52-кДа белок с кристаллической структурой [63, 64], циркулирующий в кровотоке в виде мономерных и димерных форм и обладающий свойствами цитокина и фермента, участвующего в биосинтезе никотинамид-аденин-динуклеотида (НАД), вследствие чего еще одно из названий этого вещества — никотинамид-фосфорибозил-трансфераза (Namt) [65, 66]. Концентрации висфатина в плазме относительно невысоки (в нг/мл) и по отношению к циркулирующему инсулину составляют около 3—10% [67].

На сегодняшний день нет единого представления о физиологической роли висфатина. Все его потенциальные эффекты можно разделить на три группы: каталитические, инсулиномиметические и иммуномодуляторные.

Висфатин как фермент вовлечен в процессы биосинтеза НАД<sup>+</sup> из никотинамида и таким образом участвует во многих клеточных процессах [63, 68, 69]. Кристаллическая структура висфатина, подобная фосфорибозилтрансферазе типа II, объясняет этот механизм действия висфатина.

Другим аспектом биологической роли висфатина является его иммуномодуляторный эффект. Наряду с адипоцитами значительное количество циркулирующего висфатина вырабатывается макрофагами. При воздействии на сосудистую стенку провоспалительных агентов (например, окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)) экспрессия висфатина макрофагами в месте повреждения значительно повышается [70]). Рекombинантный висфатин активизирует лейкоциты и сти-

мулирует синтез цитокинов (интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-6) и ФНО $\alpha$ ) [71]. В исследовании К. Оки и соавт. [72] было обнаружено, что сывороточные концентрации висфатина коррелируют с уровнем С-реактивного белка и ИЛ-6.

В исследовании А. Fukuhara [61] был показан инсулиномиметический эффект висфатина. При внутривенной инфузии рекombинантного висфатина ККАу мышам (экспериментальная модель ожирения, инсулинорезистентности и СД2) наблюдалось значительное снижение гликемии, подобное введению инсулина.

Для более детального изучения биологических функций висфатина были исследованы мыши с генетически обусловленным дефицитом висфатина. Гомозиготные животные (Visfatin -/-) погибали на стадиях раннего эмбриогенеза. У гетерозиготных особей (Visfatin +/-) концентрация висфатина была на треть ниже, чем у "дикого" типа; при этом не наблюдалось значительных различий в росто-весовых показателях и пищевом поведении. Также не отмечалось значительной разницы в концентрациях инсулина, но, несмотря на это, гликемия как натощак, так и при проведении теста с нагрузкой глюкозой была значительно выше у животных с дефицитом висфатина.

Эти данные позволили говорить о физиологической инсулиноподобной роли висфатина в регуляции углеводного обмена. Инсулиномиметические эффекты висфатина также исследованы *in vitro*. Висфатин, подобно инсулину, стимулирует усвоение глюкозы миоцитами (L6 миоциты) и гепатоцитами (H4IIEC3), синтез триглицеридов и накопление его в преадипоцитах [61]. Эти эффекты висфатина опосредованы его связыванием с рецептором инсулина, фосфорилицией субстратов рецептора инсулина 1 и 2 (IRS 1 и 2). В исследовании А. Fukuhara [61] было показано, что сродство висфатина к рецептору инсулина очень высоко и сравнимо с инсулином. Интересен тот факт, что висфатин стимулирует фосфорилицию IRS 1 и 2 в десятикратно более низкой молярной концентрации, чем инсулин. Используя метод конкурентного связывания, А. Fukuhara и соавт. [61] выяснили, что висфатин связывается с другим участком рецептора, нежели инсулин.

Эпидемиологические данные по висфатину чрезвычайно противоречивы, что можно объяснить различиями исследуемых популяционных выборок и использованием разных методов количественного и качественного определения висфатина в сыворотке [73, 74].

В исследовании А. Fukuhara и соавт. [61], включившем 101 пациента с ожирением, концентрация висфатина в сыворотке положительно коррелировала с объемом висцеральной жировой ткани, оцененным по данным компьютерной томографии. В исследовании J. Berndt и соавт. [75] (187 пациентов) уровень висфатина плазмы положительно коррелировал с ИМТ и процентным содержанием жировой ткани, но не было выявлено такой зависимости от возраста, соотношения объема талии и бедер и объема висцеральной жировой ткани. Более того, не было найдено ассоциации между концентрациями висфатина, глюкозы и инсулина как на-

тошак, так и при проведении клэмп-теста. В работе М.-Р. Сеп и соавт. [76] был обследован 61 пациент с СД2 и сопоставимая по основным показателям группа контроля. По данным этого исследования, уровень висфатина сыворотки был значительно выше у пациентов с СД2 и коррелировал с уровнем инсулина натощак, адипонектина, индексом НОМА, что позволило авторам сделать вывод, что висфатин вовлечен в патогенез развития СД. В другом недавно проведенном исследовании, включившем пациентов с ожирением и различными типами нарушений углеводного обмена (22 пациента с СД2, 18 — с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и группа контроля — 40 человек без нарушений углеводного обмена), были получены следующие результаты: в группе больных СД2 концентрации висфатина в плазме оказались достоверно выше, чем в группе пациентов с НТГ и группе контроля, но не было обнаружено взаимосвязи между концентрацией висфатина и ИМТ, артериальным давлением, уровнями адипонектина, С-реактивного белка, инсулина, глюкозы и липидным профилем [77]. Несколько исследований продемонстрировали взаимосвязь висфатина и развития гестационного СД и синдрома поликистозных яичников [78—80].

*Резистин* — адипоцитокин, получивший свое название вследствие того, что при внутривенном введении его мышам у них развивалась инсулинорезистентность [81]. Резистин был открыт в 2001 г. тремя независимыми группами авторов, использовавших разные методы, и получил соответственно различные названия ("Serine/cysteine-rich Adipocyte-Specific Secretory Factor" — ADSF или "foudb in inflammatory zone 3" — FIZZ3 и собственно резистин) [81—83]. Первые исследования этого адипоцитокина показали, что у мышей с ожирением и инсулинорезистентностью уровень резистина был повышен и снижался при применении сенситайзеров инсулина — тиазолидиндионов, а иммунонейтрализация резистина приводила к снижению гипергликемии и улучшению чувствительности к инсулину [81], что позволило говорить о потенциальной этиологической роли резистина в развитии ожирения, инсулинорезистентности и СД2.

Резистин принадлежит к семейству протеинов, богатых цистеином, так называемых резистиноподобных молекул — RELMs (resistin-like molecules). У грызунов обнаружены четыре представителя этого семейства: резистин/FIZZ3, RELM- $\alpha$ /FIZZ1, RELM- $\beta$ /FIZZ2 и недавно открытый RELM- $\gamma$ , в то время как у человека существует только два аналога — резистин и RELM- $\beta$ .

Ген, кодирующий резистин — *Retn*, у грызунов локализован на 8-й хромосоме, у человека — на 19-й. В исследовании К. Ким и соавт. [83] было показано, что мРНК мышинного и человеческого резистина гомологичны на 64,4%, а структура протеина идентична только на 59%.

Молекула резистина человека содержит 114 аминокислотных остатка и секретируется в виде гомодимера. В системной циркуляции резистин представлен двумя формами — преимущественно в виде гексамеров с высокой молекулярной массой и в значительно меньшем количестве в виде наибо-

лее биологически активных комплексов с низкой молекулярной массой.

У грызунов резистин высоко и специфично экспрессируется белой жировой тканью [84], тогда как у человека экспрессия резистина в адипоцитах происходит на значительно более низком уровне и основным ресурсом резистина в жировой ткани являются макрофаги [85]. Высокий уровень экспрессии резистина обнаружен также в костном мозге, легких, плаценте и поджелудочной железе [86].

Физиологическая роль резистина изучена недостаточно, и данные разных исследований зачастую противоречивы, что может быть объяснено методологическими и популяционными различиями. К тому же, к настоящему времени остается неизвестным точный механизм действия резистина, так как его рецептор не обнаружен.

Дж. Ли и соавт. [87] при изучении различных экспериментальных моделей ожирения у мышей (мыши с диетиндуцированным ожирением (DIO), мыши ФНО $\alpha$  -/-, находящиеся на диете с высоким содержанием жира, и мыши с генетически обусловленным дефицитом бурой жировой ткани) показали, что у мышей с ожирением уровень циркулирующего резистина выше, чем у мышей с нормальной массой. Эти данные были сопоставимы с результатами работы М. Ражаля и соавт. [88], указывающими на значительное повышение уровня резистина, сопоставимое с высокими уровнями инсулина, гликемии и липидемии у мышей с дефицитом лептина — *Lep<sup>ob/ob</sup>*. В этой же работе была исследована возможная взаимосвязь между лептином и резистином. Было обнаружено, что лептин снижает экспрессию мРНК резистина и уровень циркулирующего белка в сыворотке, что сопровождается снижением инсулинемии и гликемии. В исследовании С. Асенсio и соавт. [89] были получены подобные результаты: при введении лептина мышам линии *ob/ob* с ожирением, индуцированным диетой с высоким содержанием жиров, отмечалось улучшение чувствительности к инсулину, что было связано с угнетением экспрессии резистина. С. Асенсio и соавт. [89] также отметили, что повышение экспрессии резистина положительно коррелирует с высокими уровнями дифференцировки адипоцитов. Это и другие исследования позволили предположить, что повышение экспрессии резистина связано с процессами дифференцировки адипоцитов [83, 90]. Более того, увеличение числа адипоцитов может быть причиной повышения локального содержания резистина, что сопровождается ингибированием действия инсулина, нарушением утилизации глюкозы жировой тканью и таким образом препятствует дальнейшей дифференцировке адипоцитов. Таким образом, у грызунов резистин является регулятором процессов адипогенеза.

Недавно были получены новые данные о центральном анорексигенном эффекте резистина [91]. Интрацеребровентрикулярное введение рекомбинантного резистина грызунам приводит к снижению аппетита и уменьшению массы, снижая экспрессию орексигенных нейропептидов дугообразного ядра гипоталамуса — агутисвязанного белка и

нейропептида Y и повышая экспрессию анорексигенного нейропептида — CART.

В целях более детального изучения биологических функций резистина были исследованы животные с генетически обусловленными изменениями его экспрессии. У грызунов с трансгенной гиперэкспрессией резистина отмечались быстрое прогрессирование ожирения и более крупные размеры адипоцитов по сравнению с контрольной группой [92]. У этих животных с хронической гиперрезистинемией отмечались более высокие показатели гликемии, нарушенная толерантность к глюкозе, гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия, ассоциированные с периферической и печеночной инсулинорезистентностью [93, 94]. В исследовании M. Lazar и соавт. [95] было показано, что эти изменения метаболизма глюкозы происходят без непосредственного воздействия резистина на рецептор инсулина, а сопровождаются усилением экспрессии супрессора сигналинга инсулина — SOCS-3 и снижением активности транспортеров глюкозы. В исследовании M. Rajala и соавт. [96] было обнаружено, что инфузия рекомбинантного резистина крысам приводит к снижению чувствительности к инсулину преимущественно на уровне печени за счет усиления глюконеогенеза. У мышей с нокаутом гена резистина отмечались более низкая гликемия натощак, нормальная толерантность к глюкозе, несмотря на высокое содержание жиров в диете, за счет снижения продукции глюкозы в печени вследствие активации печеночной АМФ-протеинкиназы и снижения экспрессии ферментов глюконеогенеза — глюкозо-6-фосфата и фосфоэнолпируваткарбоккиназы. Напротив, при введении резистина этим грызунам отмечалось повышение гликемии примерно на 25% [97].

Интересно отметить, что тиазолидиндионы — агонисты PPAR- $\gamma$  (например, розиглитазон, который повышает уровень адипонектина у пациентов с СД2) также снижают уровень циркулирующего резистина у db/db мышей, улучшая чувствительность к инсулину [98].

Результаты исследований взаимосвязи между резистином и развитием ожирения и инсулинорезистентности у людей довольно противоречивы. Некоторые исследования демонстрируют, что уровень резистина выше у лиц с ожирением, инсулинорезистентностью и СД2 и положительно коррелирует с ИМТ и объемом висцеральной жировой ткани, индексами инсулинорезистентности и другими маркерами так называемого метаболического синдрома [99—101]. В других исследованиях такой связи обнаружено не было [102, 103]. Спорность результатов этих исследований может быть объяснена тем, что в большинстве работ изучались сравнительно малые группы. Однако в 2007 г. были проведены два крупных исследования в Японии и США, включавшие соответственно 2079 и 2356 человек. В исследовании H. Osawa и соавт. [104], целью которого было выявление взаимосвязи полиморфизма гена резистина и предрасположенности к развитию СД2, было показано, что один из полиморфизмов в промоторе гена Retn-SNP-420 — связан с высоким риском развития СД2. В этой же работе была выявлена зависимость уровня резистина плазмы от возраста и пола: уровень резистина был выше у женщин и положительно коррелировал с возрастом; также отмечалась положительная корреляция с индексом НОМА, уровнем ЛПНП, С-реактивного белка независимо от пола и возраста. В исследовании MF. Nivert и соавт. [105] была проанализирована взаимосвязь между уровнями адипоцитокинов, инсулинорезистентностью и риском развития СД2. В этой работе авторам удалось обнаружить, что уровень резистина сыворотки положительно коррелирует с показателями инсулинорезистентности, выше у людей с НТГ, и эта взаимосвязь остается достоверной при проведении мультивариационного анализа, учитывающего показатели ИМТ, пол, возраст и уровни адипонектина и ФНО $\alpha$ .

Исследования последних лет показали, что жировая ткань не только накапливает энергию в виде триглицеридов, но и секретирует целый ряд активных молекул — адипокинов, влияющих на потребление пищи, метаболические процессы, формирование оксидативного стресса и нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, т. е. обладающих различными локальными, периферическими и центральными эффектами.

Исследования последних лет показали, что жировая ткань не только накапливает энергию в виде триглицеридов, но и секретирует целый ряд активных молекул — адипокинов, влияющих на потребление пищи, метаболические процессы, формирование оксидативного стресса и нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, т. е. обладающих различными локальными, периферическими и центральными эффектами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang Y., Proenca R. et al. // *Nature*. — 1994. — Vol. 372. — P. 425—432.
2. Considine R. V., Sinha M. K., Heiman M. L. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 292—295.
3. Lonngvist F., Arner P., Nordfors L., Schalling M. // *Nat. Med.* — 1995. — Vol. 1. — P. 950—993.
4. Lonngvist F., Thorne A., Nilsell K. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 95. — P. 1109—1116.
5. Montague C. T., Prins J. B., Sanders L. et al. // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46. — P. 342—347.
6. Ronnema T., Karonen S. L., Rissanen A. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 126. — P. 26—31.
7. Lee G. H., Proenca R., Montez J. M. et al. // *Nature*. — 1996. — Vol. 379. — P. 632—635.
8. Steiner R. A. // *Endocrinology*. — 1996. — Vol. 137. — P. 4533—4535.
9. Tartaglia L. // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272. — P. 6093—6096.
10. Elmquist J. K., Ahima R. S., Elias C. F. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1998. — Vol. 95. — P. 741—746.
11. Wolf G. // *Nutr. Rev.* — 1997. — Vol. 55. — P. 85—88.
12. Woods A. J., Stock M. J. // *Nature*. — 1996. — Vol. 381. — P. 745.
13. Ahima R. S., Flier J. S. // *Annu. Rev. Physiol.* — 2000. — Vol. 62. — P. 413—437.
14. Flier J. S., Maratos-Flier E. // *Cell*. — 1998. — Vol. 92. — P. 437—440.
15. Mantzoros C. S. // *Mol. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 4. — P. 8—12.
16. Vrang N., Larsen P. J., Clausen J. T., Kristensen P. // *J. Neurosci.* — 1999. — Vol. 19, N RC5. — P. 1—8.
17. Fruhbeck G., Gomes-Ambrosi J. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 280. — P. 827—847.
18. Kolarczyk J. W., Nyce M. R., Considine R. V. et al. // *Diabetes*. — 1996. — Vol. 45. — P. 699—701.
19. Malmstrom R., Taskinen M. R., Karonen S. L. et al. // *Diabetologia*. — 1996. — Vol. 39. — P. 993—996.
20. Remesar X., Rafecas I., Fernandez-Lopez J. A., Alemany M. // *FEBS Lett.* — 1997. — Vol. 402. — P. 9—11.
21. Ryan A. S., Elahi D. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 4433—4438.
22. Montague C. T., Farooqi I. S., Whitehead J. P. et al. // *Nature*. — 1997. — Vol. 387. — P. 903—908.
23. Gibson W. T., Farooqi I. S., Moreau M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 4821—4826.
24. Clement K., Vaisse C., Lahlou N. et al. // *Nature*. — 1998. — Vol. 392. — P. 398—401.
25. Farooqi I. S., Matarese G., Lord G. M. et al. // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 110. — P. 1093—1103.

26. *Flier J. S., Harris M., Hollenberg A. N.* // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 105. — P. 859–861.
27. *Flier J. S.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94. — P. 4242–4245.
28. *Ozata M., Ozdemir I. C., Licinio J.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 3686–3695.
29. *Farooqi I. S., Jebb S. A., Langmack G.* et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 879–884.
30. *Licinio J., Caglayan S., Ozata M.* et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101. — P. 4531–4536.
31. *Caro J. F., Kolaczynski J. W., Nyce M. R.* et al. // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348. — P. 159–161.
32. *Maeda K., Okubo K., Shimomura I.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1996. — Vol. 221. — P. 286–289.
33. *Scherer P. E., Williams S.* et al. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270. — P. 26746–26749.
34. *Nakano Y., Tomita M.* et al. // *J. Biochem. (Tokyo).* — 1996. — Vol. 120. — P. 803–812.
35. *Hu E., Liang P., Spiegelman B. M.* // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271. — P. 10697–10703.
36. *Chandran M., Henry R. R.* et al. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 2442–2450.
37. *Fain J. N., Bahouth S. W.* et al. // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145. — P. 2273–2282.
38. *Arita Y.* et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1999. — Vol. 257. — P. 79–83.
39. *Kadowaki T., Yamauchi T.* // *Endocr. Rev.* — 2005. — Vol. 26, N 3. — P. 439–451.
40. *Diez J. J., Iglesias P.* // *Eur. J. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 148. — P. 293–300.
41. *Yamauchi T., Shudo K.* et al. // *Nat. Med.* — 2001. — Vol. 7. — P. 941–946.
42. *Ouchi N., Matsuzawa Y.* et al. // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 42. — P. 231–234.
43. *Kubota N., Kadowaki T., Noda T.* et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 25863–25866.
44. *Maeda N., Matsuzawa Y.* et al. // *Nat. Med.* — 2002. — Vol. 8. — P. 731–737.
45. *Hotta K.* et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 1595–1599.
46. *Stefan N.* et al. // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51. — P. 1884–1888.
47. *Weyer C., Funahashi T., Tanaka S.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 1930–1935.
48. *Funahashi T., Hanson R. L.* et al. // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 57–58.
49. *Lindsay R. S., Funahashi T.* et al. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52. — P. 2419–2425.
50. *Ouchi N., Matsuzawa Y.* et al. // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100. — P. 2473–2476.
51. *Takahashi M., Arita Y., Kihara S., Matsuzawa Y.* // *Intern. Med.* — 1999. — Vol. 38. — P. 202–206.
52. *Matsuda M., Shimomura I., Matsuzawa Y.* et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 37487–37491.
53. *Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N.* et al. // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2767–2770.
54. *Chen H., Montagnani M., Funahashi T.* et al. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 45021–45026.
55. *Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G.* et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 134–141.
56. *Pischon T., Girman C. J., Hotamisligil G. S.* et al. // *J. A. M. A.* — 2004. — Vol. 291. — P. 1730–1737.
57. *Iwashima Y.* et al. // *Hypertension.* — 2004. — Vol. 43. — P. 1318–1323.
58. *Kumada M.* et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 85–89.
59. *Hara K., Kadowaki T.* et al. // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51. — P. 536–540.
60. *Waki H., Yamauchi T., Kadowaki T.* et al. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 40352–40363.
61. *Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M.* et al. // *Science.* — 2005. — Vol. 307. — P. 426–430.
62. *Samal B.* et al. // *Mol. Cell. Biol.* — 1994. — Vol. 14. — P. 1431.
63. *Wang T., Zhang X., Bheda P.* et al. // *Nat. Struct. Mol. Biol.* — 2006. — Vol. 13. — P. 661–662.
64. *Kim M. K., Lee J. H., Kim H.* et al. // *J. Mol. Biol.* — 2006. — Vol. 362. — P. 66–77.
65. *Martin P. R., Shea R. J., Mulks M. H.* // *J. Bacteriol.* — 2001. — Vol. 183. — P. 1168–1174.
66. *Rongvaux A., Shea R. J., Mulks M. H.* et al. // *Eur. J. Immunol.* — 2002. — Vol. 32. — P. 3225–3234.
67. *Sommer G.* et al. // *Clin. Sci.* — 2008. — Vol. 115. — P. 13–23.
68. *Revollo J. R., Grimm A. A., Imai S.* // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 50754–50763.
69. *van der Veer E., Pickering J. G.* et al. // *Circ. Res.* — 2005. — Vol. 97. — P. 25–34.
70. *Dahl T. B., Yndestad A., Skjelland M.* et al. // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — P. 972–980.
71. *Moschen A. R., Kaser A., Enrich B.* et al. // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178. — P. 1748–1758.
72. *Oki K., Kohno N.* et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 67. — P. 796–800.
73. *Nusken K. D., Dotsch J.* et al. // *Clin. Chim. Acta.* — 2007. — Vol. 382. — P. 154–156.
74. *Korner A., Kiess W.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 4783–4791.
75. *Berndt J., Kloting N., Kralisch S.* et al. // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — P. 2911–2916.
76. *Chen M., Lee Y.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 295–299.
77. *Dogru T., Sonmez A., Tasci I.* et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 76. — P. 24–29.
78. *Krzyzanowska K., Krugluger W., Mittermayer F.* et al. // *Clin. Sci.* — 2006. — Vol. 110. — P. 605–609.
79. *Chan T. F., Tsai E. M.* et al. // *Fertil. and Steril.* — 2007. — Vol. 88. — P. 401–405.
80. *Tan B. K., Randeva H. S.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 5022–5028.
81. *Steppan C. M., Bailey S. T., Bhat S.* et al. // *Nature.* — 2001. — Vol. 409. — P. 307–312.
82. *Holcomb I. N., Kabakoff R. C., Chan B.* et al. // *EMBO J.* — 2000. — Vol. 19. — P. 4046–4055.
83. *Kim K. H., Lee K., Moon Y. S., Sul H. S.* // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 11252–11256.
84. *Levy J. R., Davenport B., Clore J. N., Stevens W.* // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 282. — P. E626–E633.
85. *Curat C. A., Bouloumie A.* et al. // *Diabetologia.* — 2006. — Vol. 49. — P. 744–747.
86. *Nohira T., Nagao K., Kameyama K.* et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 151. — P. 151–154.
87. *Lee J. H., Mantzoros C. S.* et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 288. — P. E625–E632.
88. *Rajala M. W., Qi Y., Patel H. R.* et al. // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 1671–1679.
89. *Asensio C., Muzzin P.* et al. // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145. — P. 2206–2213.
90. *Haugen F.* et al. // *FEBS Lett.* — 2001. — Vol. 507. — P. 105–108.
91. *Marna J., Vazquez C., Gonzalez R.* et al. // *Endocrinology.* — 2008. — Vol. 149. — P. 4534–4543.
92. *Moon B., Begum N.* et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 285. — P. E106–E115.
93. *Rangwala S. M., Rich A. S., Rhoades B.* et al. // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 1937–1941.
94. *Satoh H., Olefsky J. M.* et al. // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114. — P. 224–231.
95. *Steppan C. M., Wang J., Whiteman E. L.* et al. // *Mol. Cell. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 1569–1575.
96. *Rajala M. W., Rossetti L.* et al. // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111. — P. 225–230.
97. *Banerjee R. R., Rangwala S. M., Shapiro J. S.* et al. // *Science.* — 2004. — Vol. 303. — P. 1195–1198.
98. *Moore G. B., Chapman H., Holder J. C.* et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2001. — Vol. 286. — P. 735–741.
99. *Azuma K., Katsukawa F., Oguchi S.* et al. // *Obes. Res.* — 2003. — Vol. 11. — P. 997–1001.
100. *Degawa-Yamauchi M., Bovenkerk J. E., Juliar B. E.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 5452–5455.
101. *Yannakoulia M., Mantzoros C. S.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 1730–1736.
102. *Lee J. H., Mantzoros C. S.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 4848–4856.
103. *Vozarova de Courten B., Degawa-Yamauchi M., Considine R. V., Tataranni P. A.* // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 1279–1284.
104. *Osawa H., Makino H.* et al. // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 1501–1506.
105. *Hivert M. F., Meigs J. B.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93 (8). — P. 3165–3172.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.441-008.61-085.849.2:546.15]-06:617.7

М. С. Шеремета, И. М. Беловалова, Н. Ю. Свириденко

## РАДИОЙОДТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА КАК ФАКТОР РИСКА ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Еще в 1973 и 1976 гг. R. Wasnich и R. Jackson описали 2 случая эндокринной офтальмопатии (ЭО), возникшей после наружного облучения передней поверхности шеи по поводу опухоли (лимфомы Ходжкина). Дальнейшие наблюдения показали, что лечение болезни Грейвса (БГ) радиоактивным йодом ( $^{131}\text{I}$ ) способно ухудшать течение ЭО. Так, L. De Groot и соавт. [26], наблюдая за 264 пациентами после облучения  $^{131}\text{I}$  по поводу БГ, обнаружили прогрессирование ЭО у 4% больных после 1-го курса терапии и у 12% — после последующих сеансов.

L. Bartalena и соавт. [15] констатировали появление или значительное прогрессирование ЭО у 15% из 150 больных, леченных  $^{131}\text{I}$ . В то же время на фоне терапии глюкокортикоидами (ГК) ухудшение течения ЭО отмечалось только у 10% больных. В других исследованиях показано, что прогрессирование ЭО после лечения  $^{131}\text{I}$  без назначения ГК наблюдалось в 18—30% случаев [62, 63]. Наряду с этим существует мнение, что  $^{131}\text{I}$  не влияет на частоту появления клинических симптомов в орбите [37, 70], и к прогрессированию глазных симптомов приводит не облучение, а гипотиреоз, возникший после него [60, 72]. Связь между лечением и появлением или прогрессированием ЭО не ясна. Тем не менее имеются данные о неблагоприятном воздействии повышенного уровня антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови после облучения  $^{131}\text{I}$  на течение ЭО [50].

### Радиотерапия

Радиотерапия — использование с лечебной целью излучений естественных и искусственных радиоактивных веществ. Вскоре после открытия радиоактивности было обнаружено ее биологическое действие, а в 1901 г. французские врачи E. Benie и A. Danlo применили излучение с лечебной целью. В зависимости от локализации болезненного процесса и его характера для лечебных воздействий используют  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучение.  $\gamma$ -Излучение характеризуется малой проникающей способностью и высокой относительной биологической эффективностью, используется в лучевой терапии.  $\beta$ -Излучение представляет собой поток электронов или позитронов, обладающих ионизирующими свойствами, используется в радиоизотопной диагностике и лучевой терапии.  $\gamma$ -Излучение так же, как и рентгеновское, является электромагнитным излучением, но возникает при распаде радиоактивных изотопов, обычно  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  или  $^{226}\text{Ra}$  [4]. Действие ионизирующего излучения связано с образованием свободных радикалов в среде микроокружения

клеток. Свободные радикалы и оксиданты взаимодействуют с молекулами ДНК, вызывая большое количество разнообразных нарушений ее структуры. Это ведет к дефектам восстановительных функций клетки и, в конце концов, к ее гибели. Во всех случаях применения лучевой терапии в медицине радиационное воздействие направлено на повреждение опухоли или избыточной массы ткани при сохранении окружающих здоровых тканей [6].

### Дозы облучения

Несмотря на более чем полувековой опыт применения  $^{131}\text{I}$ , не существует общепринятого алгоритма определения эффективной дозы  $^{131}\text{I}$  [36]. Проведены многочисленные исследования по определению оптимальной дозы изотопа с целью предупреждения развития перманентного гипотиреоза. При этом использовали различные режимы: низкие дозы (80 МБк), фиксированные дозы (185, 370 и 555 МБк) [35] и дозы, рассчитанные на основе размера щитовидной железы (ЩЖ) и уровня захвата  $^{131}\text{I}$  [44, 61]. Использование дозы радиоизотопа, пропорциональной размеру ЩЖ, теоретически повышает вероятность излечения. Кроме того, измерение уровня захвата изотопа тканями ЩЖ позволяет выявлять пациентов с максимальным и минимальным захватом  $^{131}\text{I}$ , что помогает предсказать неудачный исход терапии  $^{131}\text{I}$  [47]. Несмотря на преимущество индивидуально рассчитанных доз, увеличения частоты излечения по сравнению с фиксированными дозами не наблюдалось [44]. Более того, не существует четких доказательств преимущества индивидуально рассчитанных доз над режимом фиксированных доз в развитии постлучевого гипотиреоза, ценой меньшей лучевой нагрузки [65], поэтому многие центры используют фиксированную дозу [41]. Согласно заключению A. Esfahani и соавт. [30], фиксированная доза 370 МБк оптимальна относительно стоимости лечения, его продолжительности и частоты посещения пациентом клиники (психологический фактор). У пациентов моложе 20 лет, имеющих зоб большого размера, высокий исходный уровень тироксина, и увеличенное время захвата йода, а также у больных, получавших тиреостатики, отмечается более низкий процент успешной терапии, поэтому E. Alexander и P. Larsen [8] считают, что фиксированная доза для лечения таких больных должна быть больше или равна 402 МБк, однако и при такой дозе результат неуспешного лечения составляет 5—10%.

Введенный в организм  $^{131}\text{I}$  избирательно поглощается ЩЖ. Это свойство используется при лечении БГ и дифференцированного рака ЩЖ. Разру-

шающее действие  $^{131}\text{I}$  на ткань ЩЖ оказывают  $\beta$ -частицы, которые обладают небольшой длиной пробега в тканях (90% энергии распада  $\beta$ -частиц в тиреоидной ткани поглощается в пределах 1–2 мм).  $\gamma$ -Кванты, испускаемые  $^{131}\text{I}$ , не оказывают заметного биологического действия (из-за своей высокой проникающей способности), но позволяют следить за местопребыванием и количеством  $^{131}\text{I}$  в организме [3].

Целью лечения БГ [2] является достижение эутиреоидного или гипотиреоидного состояния путем разрушения ткани ЩЖ. Несмотря на то что метод является высокоэффективным, A. Allahabadia и соавт. [9] показали, что невозможно рассчитать индивидуально дозу, позволяющую достичь эутиреоидного состояния.

### Течение ЭО после радиойодтерапии

Данные о воздействии  $^{131}\text{I}$  на течение ЭО противоречивы. В ряде исследований показано, что  $^{131}\text{I}$  не влияет на прогрессирование заболевания [37], однако результаты других работ противоречат таким заключениям [17, 59]. Следует отметить, что большинство проведенных исследований были ретроспективными и нерандомизированными, с недостаточным контролем. Кроме того, в них использовались разные методы оценки патологии органа зрения [17].

По данным H. Hamilton и соавт. [40], после лечения  $^{131}\text{I}$  ухудшение течения ЭО отмечалось чаще (18%), чем ее возникновение впервые после радиойодтерапии (5%). Похожие результаты были получены E. Requegnat и соавт. [56]. J. Kriss и соавт. [49] обнаружили увеличение птоза у 33% больных, леченных  $^{131}\text{I}$ , а B. Hetzel и соавт. — у 53% [42]. По данным других авторов [33], прогрессирование ЭО после терапии  $^{131}\text{I}$  было зарегистрировано у 19–25% больных, причем, как указывают A. Kung и соавт. [50], в эту группу, как правило, входили пациенты, у которых сохранялся постлучевой гипотиреоз.

По данным D. Agon-Rosa и соавт. [11], ухудшение течения ЭО после лечения  $^{131}\text{I}$  было зарегистрировано лишь у 4% пациентов. В исследовании V. Sridama и L. DeGroot [61] влияние  $^{131}\text{I}$  на ЭО было сопоставимо с результатами тиреоидэктомии и лечения тиреостатиками. В проспективном нерандомизированном исследовании P. Manso и соавт. [51] прогрессирования ЭО не обнаружено.

Результаты рандомизированных исследований более однородны: прогрессирование ЭО наблюдается в 15–37% случаев [17]. В исследованиях L. Bartalena и соавт. [12] прогрессирование ЭО отмечено у 35% больных, получавших  $^{131}\text{I}$ , и отсутствовало у пациентов, получавших помимо  $^{131}\text{I}$  терапию ГК. Более того, в группе больных, получавших ГК, было выявлено улучшение состояния органа зрения. Более крупное исследование, проведенное L. Tallstedt и соавт. [62], показало, что частота прогрессирования ЭО выше после лечения  $^{131}\text{I}$  (33%), чем после тиреоидэктомии (16%) и терапии тиреостатиками (10%).

M. Gupta и соавт. [38] исследовали влияние  $^{131}\text{I}$  на изменение объема экстраокулярных мышц с помощью магнитно-резонансной томографии орбит и экзофтальмометрии по Гертелю. Результаты исследования показали, что  $^{131}\text{I}$  не повышает риск возникновения или развития ЭО.

### Патогенез $^{131}\text{I}$ -ассоциированной офтальмопатии

Предполагается, что прогрессирование ЭО после лечения  $^{131}\text{I}$  связано с выбросом антигенов из поврежденной радиацией ткани ЩЖ с последующей активацией аутоиммунных реакций, направленных против идентичных антигенных детерминант ЩЖ и орбиты [12]. Терапия  $^{131}\text{I}$  приводит к выбросу компонентов тиреопероксидазы в кровяное русло [55] и сопровождается повышением активности антител к рецептору ТТГ [32]. Кроме того, после курса  $^{131}\text{I}$  отмечается активация Т-лимфоцитов крови [64] и усиленная продукция тиреоидных антител в течение последующих 2 лет [7].

Несмотря на то что однократное введение  $^{131}\text{I}$ , возможно, связано с риском ухудшения течения ЭО, повторное введение  $^{131}\text{I}$  в организм пациента, по некоторым данным, способно оказать на него положительное влияние за счет снижения уровня антигенов ткани ЩЖ и удаления интратиреоидных активированных Т-лимфоцитов [19].

### Рекомендации по проведению радиойодтерапии, принятые Европейской группой врачей по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO) 2007

По объединенным данным EUGOGO, после терапии  $^{131}\text{I}$  примерно у 15% пациентов ЭО прогрессирует [15], что предполагает наличие факторов риска, этому способствующих.

- Прогрессирование ЭО было отмечено в 23% случаев у курильщиков и только в 6% случаев — у некурящих пациентов [16].

Другим фактором риска является тяжесть тиреотоксикоза до начала лечения, так как ЭО выражена у лиц с более высокой концентрацией тиреоидных гормонов.

- Высокий уровень трийодтиронина [62], антител к рецептору ТТГ [28, 50] также повышает риск прогрессирования ЭО после терапии  $^{131}\text{I}$ .

Кроме того, прогрессирование ЭО чаще наблюдается у больных с несвоевременной компенсацией гипотиреоза.

- Ранее назначение пациенту левотироксина, не позднее чем через 2 нед после  $^{131}\text{I}$  (при условии его назначения в достаточной активности), снижает частоту ухудшения или возникновения ЭО [63].

- Пациентам при среднетяжелом течении БГ рекомендуется проведение терапии  $^{131}\text{I}$  на фоне ГК (преднизолон в таблетках в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела в течение 1 мес с постепенным снижением дозы в течение 3 мес до полной отмены).

Необходимость назначения больным с минимальными проявлениями ЭО (компенсированная ЭО, отсутствие ухудшения в предшествующие 2–3 мес, отсутствие хемоза) обсуждается.

● Р. Pergos и соавт. [58] считают, что  $^{131}\text{I}$  не вызывает прогрессирования ЭО в этой группе пациентов, если у них не допускается развитие гипотиреоза. По мнению авторов, таким больным не показана превентивная терапия ГК, но необходимо предупреждение гипотиреоза.

● Противоположного мнения придерживаются В. Dederichs и соавт. [25], которые полагают, что ГК в малых дозах показаны даже при отсутствии симптомов ЭО на начало проведения терапии  $^{131}\text{I}$ .

● У больных с тяжелой ЭО лечение  $^{131}\text{I}$  следует осуществлять после введения высоких доз ГК и/или радиотерапии орбит, или хирургической декомпрессии орбит [14].

### Факторы риска развития ЭО

*Курение.* У пациентов с БГ серьезным фактором риска для развития ЭО является курение [69].

● Согласно данным метаанализа, проведенного Р. Vestergaard [69], курильщики с БГ подвержены развитию ЭО в 4 раза чаще некурящих.

● Риск развития ЭО прямо пропорционален количеству выкуриваемых сигарет, причем при отказе от курения риск снижается [21]. Кроме того, показано, что курение повышает риск прогрессирования ЭО после лечения  $^{131}\text{I}$  [15].

● Во многих работах отмечены большой процент курящих среди больных со всеми аутоиммунными заболеваниями ЩЖ и увеличение его среди больных ЭО [17, 27, 48].

● Тем не менее связь между количеством выкуриваемых сигарет и тяжестью ЭО остается спорной. Наряду с отсутствием данных о влиянии числа выкуриваемых сигарет на течение заболевания [15], имеются свидетельства об утяжелении ЭО при курении [43]. Также отмечено, что курение влияет на эффективность как лечения БГ  $^{131}\text{I}$ , так и лучевой терапии орбиты и терапии ГК [37].

● Прекращение курения — обязательное условие перед началом лечения тиреотоксикоза и ЭО, особенно для женщин [13, 69].

Механизм действия табачного дыма на течение ЭО не ясен, но есть основание предполагать, что курение ассоциировано с повышением уровня тиреоглобулина [57] и развитием гипоксии в тканях, в том числе и орбитальных, что индуцирует дополнительное освобождение цитокинов [15]. R. Utiger [67] полагает, что табачный дым влияет на структуру рецептора ТТГ, делая его более иммуногенным у курящих.

*Пол.* Согласно данным G. Bartley и соавт. [18], женщины болеют ЭО в 5 раз чаще мужчин, но это, видимо, лишь отражает тот факт, что женщины более подвержены БГ. Мужчины в возрасте старше 60 лет имеют более тяжелые формы заболевания [54].

*Беременность.* У беременных, особенно во II и III триместрах, даже в период ремиссии тиреотоксикоза меняется уровень цитокинов Th1- и Th2-профиля [45], что, по некоторым данным, повышает вероятность возникновения ЭО. Симптомы ЭО могут появляться и в III триместре [1].

*Наследственность.* Роль наследственности в развитии ЭО остается неясной, но имеются сообще-

ния о нескольких семейных случаях. При обследовании 114 больных с аутоиммунным заболеванием ЩЖ R. Villanueva [70] выявил отягощенный семейный анамнез при БГ в 86% случаев, из которых только в 3% (все пациенты — родственники II степени родства) имелась ЭО. По мнению автора, столь низкий показатель не исключает наследственность как фактор риска развития ЭО. Пока не найден ген, определяющий предрасположенность к ЭО [31]. Есть предположения, что различные гены, включая и гены HLA, могут быть ответственными за развитие ЭО [39, 41]. Вероятнее всего, в развитии ЭО принимают участие многие гены, на которые оказывают влияние факторы окружающей среды [46, 68].

### Использование тиреостатиков при проведении радиойодтерапии

В мировой клинической практике накоплен большой опыт назначения антитиреоидных средств до или после проведения терапии  $^{131}\text{I}$ . Однако отсутствует единое мнение относительно влияния тиреостатиков на исход лечения  $^{131}\text{I}$  и продолжительность достигнутого эффекта. В некоторой степени это связано с ретроспективной оценкой, неоднородностью выборки пациентов и вероятностью того, что антитиреоидная терапия проводилась лишь пациентам с более тяжелым тиреотоксикозом, разными режимами применения  $^{131}\text{I}$  и отсутствием исследования уровня тиреоидных гормонов и ТТГ до лечения. Последнее важно, поскольку передозировка тиреостатиков влияет на кинетику йода с потенциальным риском снижения эффективной дозы  $^{131}\text{I}$ , удерживаемой в ткани ЩЖ [19]. У пожилых пациентов с тяжелым тиреотоксикозом общепринятым является достижение эутиреоидного состояния до терапии  $^{131}\text{I}$  с целью предупреждения обострения тиреотоксикоза из-за возможного выхода большого количества тиреоидных гормонов в кровь из разрушенной ткани ЩЖ [23]. Однако в литературе приведены данные о том, что уровень тиреоидных гормонов не повышается после лечения  $^{131}\text{I}$  без применения тиреостатиков [20]. Антитиреоидная терапия, которую заканчивают незадолго до введения  $^{131}\text{I}$ , не предупреждает транзиторного увеличения уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови, однако такое повышение клинически практически не проявляется, если добиться нормального уровня этих гормонов до отмены тиреостатиков [20]. В исследованиях R. Mole и соавт. [53] и A. Forssberg [34] было показано, что антитиреоидные препараты из группы тиомочевинны так же, как и другие вещества, содержащие сульфгидрильные (-SH) группы, являются радиопротекторами, снижая летальность у подвергшихся радиации лабораторных животных и бактерий. Радиопротективным эффектом пропилтиоурацила можно объяснить значительное (28,6%) снижение эффективности  $^{131}\text{I}$  у пациентов, которые принимали препарат за 7 дней до введения  $^{131}\text{I}$ , по сравнению с больными, не получавшими антитиреоидные препараты (только в 75,5% случаев) [24]. В дру-

гом исследовании было показано, что наибольший процент низкой эффективности  $^{131}\text{I}$  был у пациентов, продолжавших прием анти тиреоидных препаратов во время лечения  $^{131}\text{I}$  [29]. В более поздних исследованиях установлено, что радиопротективный эффект пропилтиоурацила сохраняется в течение 7–55 дней после окончания приема анти тиреоидных препаратов [66].

Очевидно, что пропилтиоурацил приводит к относительной резистентности тканей ЩЖ к  $^{131}\text{I}$ . В случае, если прием пропилтиоурацила не был прекращен как минимум за 2 нед до начала терапии  $^{131}\text{I}$ , следует применять большие дозы изотопа с целью преодоления радиорезистентности.

Введение  $^{131}\text{I}$  больным с БГ ассоциировано с транзиторным повышением уровня антител к рецепторам ТТГ [22, 54]. В литературе обсуждается возможный иммуносупрессивный эффект анти тиреоидных препаратов на продукцию антител к рецепторам ТТГ [22, 71]. Некоторые исследования показали что метимазол влияет на продукцию антител к рецепторам ТТГ, снижая их концентрацию [50].

V. Attridge и соавт. [10] установили, что снижение базального уровня антител, вызванное метимазолом до начала терапии  $^{131}\text{I}$ , снижает  $^{131}\text{I}$ -индуцированное повышение уровня антител. Клиническое значение увеличения уровня антител после применения  $^{131}\text{I}$  остается невыясненным. L. Chiovato и соавт. [22] предположили, что повышение уровня антител после терапии  $^{131}\text{I}$  вызвано высвобождением молекул рецепторов ТТГ из разрушенных фолликулярных клеток. Поскольку рецепторы к ТТГ являются мембранными белками,  $^{131}\text{I}$ -индуцированное повышение уровня антител к ним является маркером разрушения клеток и, возможно, благоприятным прогностическим фактором при лечении  $^{131}\text{I}$ . A. Kung и соавт. [50] исследовали влияние введения метимазола до  $^{131}\text{I}$  на прогрессирование ЭО. Согласно их данным, несмотря на то что метимазол предупреждает повышение уровня антител после  $^{131}\text{I}$ , это не влияет на течение ЭО.

Исследования о влиянии на исход лечения анти тиреоидными средствами, проводимого после  $^{131}\text{I}$ , менее многочисленны. Было показано, что высокий уровень свободного  $T_4$  через 1 мес после назначения  $^{131}\text{I}$  и/или необходимость временного назначения пациенту тиреостатической терапии сопряжены с высоким риском рецидива тиреотоксикоза [5].

## Заключение

Эндокринная офтальмопатия — ассоциированное с БГ самостоятельное аутоиммунное заболевание, которое значительно снижает качество жизни пациента и в тяжелых случаях ведет к потере зрения. Перспективным методом лечения БГ является терапия  $^{131}\text{I}$ . Однако его использование ограничено в связи с мнением многих авторов о том, что  $^{131}\text{I}$  способствует прогрессированию офтальмопатии. В данной статье проведен обзор имеющихся иссле-

дований о влиянии терапии  $^{131}\text{I}$  на течение ЭО. Согласно обзору литературы, мнения авторов на проблему не совпадают, что, вероятно, вызвано разной методологией исследований, разными подходами к диагностике офтальмопатии, определению тяжести и активности процесса, отсутствием общепринятой классификации. В настоящее время основным методом лечения тиреотоксикоза при БГ большинство исследователей признают применение  $^{131}\text{I}$ , однако с целью снижения возможного риска прогрессирования офтальмопатии или ее возникновения рекомендуют проводить терапию ГК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang Y., Proenca R. et al. // Nature. — 1994. — Vol. 372. — P. 425–432.
2. Considine R. V., Sinha M. K., Heiman M. L. et al. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 292–295.
3. Lonnqvist F., Arner P., Nordfors L., Schalling M. // Nat. Med. — 1995. — Vol. 1. — P. 950–993.
4. Lonnqvist F., Thorne A., Nilsell K. et al. // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 95. — P. 1109–1116.
5. Montague C. T., Prins J. B., Sanders L. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — P. 342–347.
6. Ronnema T., Karonen S. L., Rissanen A. et al. // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 26–31.
7. Lee G. H., Proenca R., Montez J. M. et al. // Nature. — 1996. — Vol. 379. — P. 632–635.
8. Steiner R. A. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137. — P. 4533–4535.
9. Tartaglia L. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 6093–6096.
10. Elmquist J. K., Ahima R. S., Elias C. F. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — Vol. 95. — P. 741–746.
11. Wolf G. // Nutr. Rev. — 1997. — Vol. 55. — P. 85–88.
12. Woods A. J., Stock M. J. // Nature. — 1996. — Vol. 381. — P. 745.
13. Ahima R. S., Flier J. S. // Annu. Rev. Physiol. — 2000. — Vol. 62. — P. 413–437.
14. Flier J. S., Maratos-Flier E. // Cell. — 1998. — Vol. 92. — P. 437–440.
15. Mantzoros C. S. // Mol. Psychiatry. — 1999. — Vol. 4. — P. 8–12.
16. Vrang N., Larsen P. J., Clausen J. T., Kristensen P. // J. Neurosci. — 1999. — Vol. 19, N RC5. — P. 1–8.
17. Fruhbeck G., Gomes-Ambrosi J. et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 280. — P. 827–847.
18. Kolarzycski J. W., Nyce M. R., Considine R. V. et al. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45. — P. 699–701.
19. Malmstrom R., Taskinen M. R., Karonen S. L. et al. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39. — P. 993–996.
20. Remesar X., Rafecas I., Fernandez-Lopez J. A., Alemany M. // FEBS Lett. — 1997. — Vol. 402. — P. 9–11.
21. Ryan A. S., Elahi D. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 4433–4438.
22. Montague C. T., Farooqi I. S., Whitehead J. P. et al. // Nature. — 1997. — Vol. 387. — P. 903–908.
23. Gibson W. T., Farooqi I. S., Moreau M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 4821–4826.
24. Clement K., Vaisse C., Lahlou N. et al. // Nature. — 1998. — Vol. 392. — P. 398–401.
25. Farooqi I. S., Matarese G., Lord G. M. et al. // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 110. — P. 1093–1103.
26. Flier J. S., Harris M., Hollenberg A. N. // J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 105. — P. 859–861.
27. Flier J. S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94. — P. 4242–4245.
28. Ozata M., Ozdemir I. C., Licinio J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 3686–3695.
29. Farooqi I. S., Jebb S. A., Langmack G. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 879–884.
30. Licinio J., Caglayan S., Ozata M. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 4531–4536.
31. Caro J. F., Kolarzycski J. W., Nyce M. R. et al. // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 159–161.

32. Maeda K., Okubo K., Shimomura I. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1996. — Vol. 221. — P. 286—289.
33. Scherer P. E., Williams S. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270. — P. 26746—26749.
34. Nakano Y., Tomita M. et al. // *J. Biochem. (Tokyo)*. — 1996. — Vol. 120. — P. 803—812.
35. Hu E., Liang P., Spiegelman B. M. // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271. — P. 10697—10703.
36. Chandran M., Henry R. R. et al. // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26. — P. 2442—2450.
37. Fain J. N., Bahouth S. W. et al. // *Endocrinology*. — 2004. — Vol. 145. — P. 2273—2282.
38. Arita Y. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1999. — Vol. 257. — P. 79—83.
39. Kadowaki T., Yamauchi T. // *Endocr. Rev.* — 2005. — Vol. 26, N 3. — P. 439—451.
40. Diez J. J., Iglesias P. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 148. — P. 293—300.
41. Yamauchi T., Shudo K. et al. // *Nat. Med.* — 2001. — Vol. 7. — P. 941—946.
42. Ouchi N., Matsuzawa Y. et al. // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 42. — P. 231—234.
43. Kubota N., Kadowaki T., Noda T. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 25863—25866.
44. Maeda N., Matsuzawa Y. et al. // *Nat. Med.* — 2002. — Vol. 8. — P. 731—737.
45. Hotta K. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 1595—1599.
46. Stefan N. et al. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 1884—1888.
47. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 1930—1935.
48. Funahashi T., Hanson R. L. et al. // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 57—58.
49. Lindsay R. S., Funahashi T. et al. // *Diabetes*. — 2003. — Vol. 52. — P. 2419—2425.
50. Ouchi N., Matsuzawa Y. et al. // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100. — P. 2473—2476.
51. Takahashi M., Arita Y., Kihara S., Matsuzawa Y. // *Intern. Med.* — 1999. — Vol. 38. — P. 202—206.
52. Matsuda M., Shimomura I., Matsuzawa Y. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 37487—37491.
53. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N. et al. // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 2767—2770.
54. Chen H., Montagnani M., Funahashi T. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 45021—45026.
55. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 134—141.
56. Pischon T., Girman C. J., Hotamisligil G. S. et al. // *J. A. M. A.* — 2004. — Vol. 291. — P. 1730—1737.
57. Iwashima Y. et al. // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 43. — P. 1318—1323.
58. Kumada M. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 85—89.
59. Hara K., Kadowaki T. et al. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 536—540.
60. Waki H., Yamauchi T., Kadowaki T. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 40352—40363.
61. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. et al. // *Science*. — 2005. — Vol. 307. — P. 426—430.
62. Samal B. et al. // *Mol. Cell. Biol.* — 1994. — Vol. 14. — P. 1431.
63. Wang T., Zhang X., Bheda P. et al. // *Nat. Struct. Mol. Biol.* — 2006. — Vol. 13. — P. 661—662.
64. Kim M. K., Lee J. H., Kim H. et al. // *J. Mol. Biol.* — 2006. — Vol. 362. — P. 66—77.
65. Martin P. R., Shea R. J., Mulks M. H. // *J. Bacteriol.* — 2001. — Vol. 183. — P. 1168—1174.
66. Rongvaux A., Shea R. J., Mulks M. H. et al. // *Eur. J. Immunol.* — 2002. — Vol. 32. — P. 3225—3234.
67. Sommer G. et al. // *Clin. Sci.* — 2008. — Vol. 115. — P. 13—23.
68. Revollo J. R., Grimm A. A., Imai S. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 50754—50763.
69. van der Veer E., Pickering J. G. et al. // *Circ. Res.* — 2005. — Vol. 97. — P. 25—34.
70. Dahl T. B., Yndestad A., Skjelland M. et al. // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115. — P. 972—980.
71. Moschen A. R., Kaser A., Enrich B. et al. // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178. — P. 1748—1758.
72. Oki K., Kohno N. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 67. — P. 796—800.
73. Nusken K. D., Dotsch J. et al. // *Clin. Chim. Acta.* — 2007. — Vol. 382. — P. 154—156.
74. Korner A., Kiess W. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 4783—4791.
75. Berndt J., Kloting N., Kralisch S. et al. // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 2911—2916.
76. Chen M., Lee Y. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 295—299.
77. Dogru T., Sonmez A., Tasci I. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 76. — P. 24—29.
78. Krzyzanowska K., Krugluger W., Mittermayer F. et al. // *Clin. Sci.* — 2006. — Vol. 110. — P. 605—609.
79. Chan T. F., Tsai E. M. et al. // *Fertil. and Steril.* — 2007. — Vol. 88. — P. 401—405.
80. Tan B. K., Randeva H. S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 5022—5028.
81. Stepan C. M., Bailey S. T., Bhat S. et al. // *Nature*. — 2001. — Vol. 409. — P. 307—312.
82. Holcomb I. N., Kabakoff R. C., Chan B. et al. // *EMBO J.* — 2000. — Vol. 19. — P. 4046—4055.
83. Kim K. H., Lee K., Moon Y. S., Sul H. S. // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 11252—11256.
84. Levy J. R., Davenport B., Clore J. N., Stevens W. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 282. — P. E626—E633.
85. Curat C. A., Bouloumie A. et al. // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49. — P. 744—747.
86. Nohira T., Nagao K., Kameyama K. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 151. — P. 151—154.
87. Lee J. H., Mantzoros C. S. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 288. — P. E625—E632.
88. Rajala M. W., Qi Y., Patel H. R. et al. // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 1671—1679.
89. Asensio C., Muzzin P. et al. // *Endocrinology*. — 2004. — Vol. 145. — P. 2206—2213.
90. Haugen F. et al. // *FEBS Lett.* — 2001. — Vol. 507. — P. 105—108.
91. Marna J., Vazquez C., Gonzalez R. et al. // *Endocrinology*. — 2008. — Vol. 149. — P. 4534—4543.
92. Moon B., Begum N. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 285. — P. E106—E115.
93. Rangwala S. M., Rich A. S., Rhoades B. et al. // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 1937—1941.
94. Satoh H., Olefsky J. M. et al. // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114. — P. 224—231.
95. Stepan C. M., Wang J., Whiteman E. L. et al. // *Mol. Cell. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 1569—1575.
96. Rajala M. W., Rossetti L. et al. // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111. — P. 225—230.
97. Banerjee R. R., Rangwala S. M., Shapiro J. S. et al. // *Science*. — 2004. — Vol. 303. — P. 1195—1198.
98. Moore G. B., Chapman H., Holder J. C. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2001. — Vol. 286. — P. 735—741.
99. Azuma K., Katsukawa F., Oguchi S. et al. // *Obes. Res.* — 2003. — Vol. 11. — P. 997—1001.
100. Degawa-Yamauchi M., Bovenkerk J. E., Juliar B. E. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 5452—5455.
101. Yannakoulia M., Mantzoros C. S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 1730—1736.
102. Lee J. H., Mantzoros C. S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 4848—4856.
103. Vozarova de Courten B., Degawa-Yamauchi M., Considine R. V., Tataranni P. A. // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 1279—1284.
104. Osawa H., Makino H. et al. // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — P. 1501—1506.
105. Hivert M. F., Meigs J. B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93 (8). — P. 3165—3172.

Поступила 31.10.08

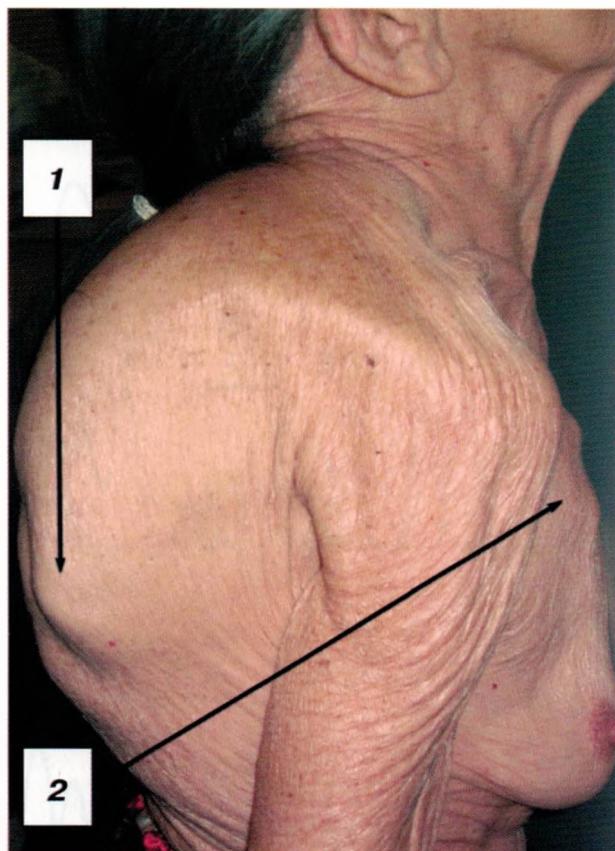
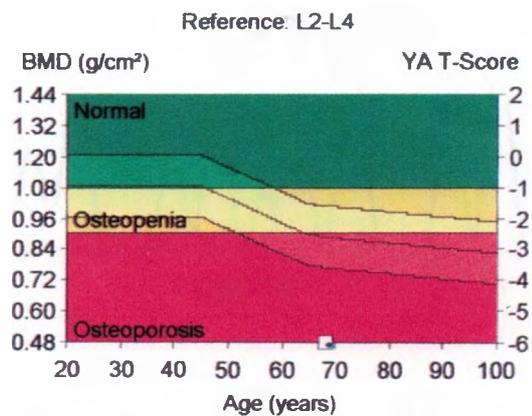
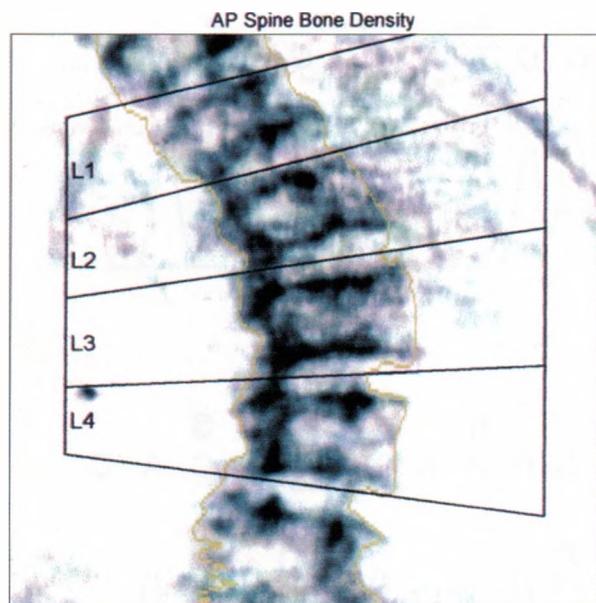


Рис. 1. Пациентка В. 1 — кифосколиоз, гибус; 2 — килевидная грудная клетка.



Region	1		2		3	
	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	Young-Adult (%)	T-Score	Age-Matched (%)	Z-Score	
L1	0.380	34	-6.2	47	-3.6	
L2	0.410	34	-6.6	46	-4.0	
L3	0.484	40	-6.0	55	-3.4	
L4	0.539	45	-5.5	61	-2.9	
L2-L4	0.480	40	-6.0	54	-3.4	

Рис. 2. Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника больной В.

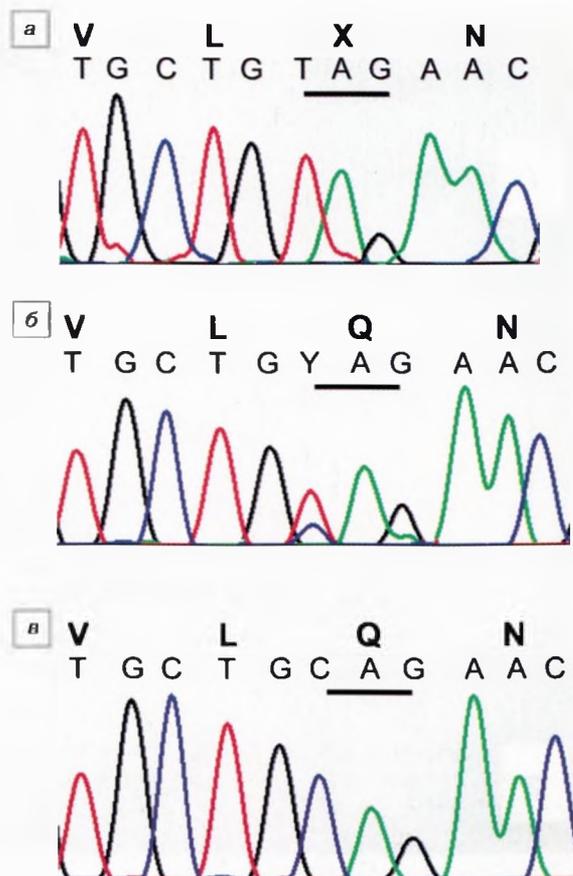


Рис. 2. Семья К. Фрагмент последовательности экзона 3 гена CYP11B2 и соответствующие ей аминокислотные остатки.

А — гомозиготная замена С на Т в кодоне глутамина (CAG) в положении 178 с образованием стоп-кодона TAG (Q178X) у пробанда; б — гетерозиготная мутация Q178X у матери ребенка; в — последовательность дикого типа. Кодон 178 подчеркнут. Обозначения полиморфных нуклеотидов: Y—С или Т.

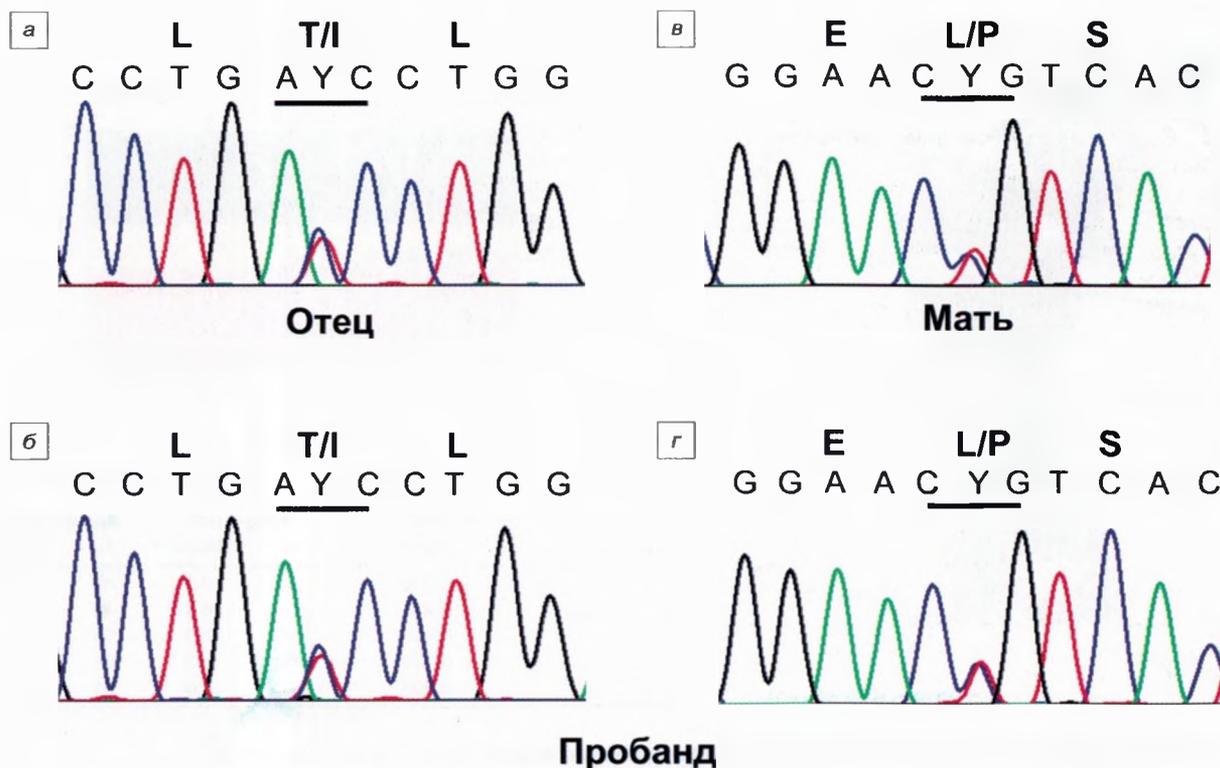


Рис. 3. Семья Ф. Фрагменты последовательности экзонов 3 и 5 гена CYP11B2 и соответствующие им аминокислотные остатки: гетерозиготная замена С на Т в кодоне треонина (ACC) в положении 185 с образованием кодона изолейцина АТС (Т185I) у отца ребенка (а) и пациента (б); гетерозиготная замена Т на С в кодоне лейцина (CTG) в положении 299 с образованием кодона пролина CCG (L299P) у матери ребенка (в) и пациента (г). Кодоны с мутацией подчеркнуты. Обозначения полиморфных нуклеотидов: Y—С или Т.