

# ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

---

журнал для непрерывного  
медицинского образования врачей

№ 2 (7), 2014

Главный редактор  
профессор А.С. Аметов



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

# ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

№ 2 (7), 2014

## Главный редактор

**Аметов Александр Сергеевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», член Президиума Правления Российской ассоциации эндокринологов

## Редакционная коллегия

**Анциферов Михаил Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы»; главный эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы

**Бондарь Ирина Аркадьевна** – доктор медицинских наук, профессор, главный диabetолог Новосибирской области, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирская государственная медицинская академия», член Правления Российской ассоциации эндокринологов

**Валева Фарида Вадутовна** – доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

**Вербовой Андрей Феликсович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

**Волкова Наталия Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с основами общей физиотерапии №3 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Городского эндокринологического центра

**Воробьев Сергей Владиславович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии факультета постдипломного образования ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»

**Гиоргадзе Елена Романовна** – доктор медицинских наук, профессор Тбилисского государственного университета им. Ив. Джавахишвили, Грузия

**Гринева Елена Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «Федеральный центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург)

**Гурьева Ирина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии терапевтического факультета ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

**Дворяшина Ирина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Северный государственный университет» (Архангельск)

**Демидова Ирина Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

**Демидова Татьяна Юльевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

**Догадин Сергей Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Эндокринологическим научным центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница», главный эндокринолог МЗ Красноярского края (Красноярск)

**Древал Александр Васильевич** – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Московской области, заведующий кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», руководитель отделения терапевтической эндокринологии института

**Кирилюк Михаил Лазаревич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением клинической эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей Минздрава Украины (Киев)

**Куликов Александр Геннадьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиотерапии и медицинской реабилитации, проректор по научной работе ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

## Тема номера

### Сахарный диабет и заболевания щитовидной железы

Журнал издается совместно

с ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

**Милованова Ольга Андреевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры детской неврологии, начальник Управления докторантуры, аспирантуры и клинической ординатуры ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

**Мкртумян Ашот Мусаелович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Моштова Лариса Константиновна** – академик РАН, доктор медицинских наук, ректор ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

**Петунина Нина Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета послевузовского профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Поддубная Ирина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» (Москва) Минздрава России

**Савченко Людмила Михайловна** – кандидат медицинских наук, профессор, ученый секретарь Совета ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» (Москва) Минздрава России

**Самсонова Любовь Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской эндокринологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

**Стронгин Леонид Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, проректор по международной деятельности, заведующий кафедрой терапии факультета обучения иностранных студентов ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

**Третьяков Николай Дмитриевич** – академик Национальной Академии медицинских наук Украины, директор Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины, руководитель отдела патофизиологии эндокринной системы, заведующий кафедрой эндокринологии Национальной медицинской академии последипломного обучения им. П.Л. Шупика МЗ Украины (Киев, Украина)

**Фадеев Валентин Викторович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», заместитель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр Минздрава России», председатель Московской ассоциации эндокринологов

**Халимов Юрий Шавкатович** – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства г. Санкт-Петербурга, начальник кафедры и клиники военно-полевой терапии ГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

**Черныш Павел Павлович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Ташкентского института усовершенствования врачей, Узбекистан

**Шестакова Марина Владимировна** – член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр РАМН», заместитель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

**Scherthaner Guntram** – professor of medicine, head of the Department of medicine I Rudolfstiftung hospital (Vienna, Austria)

**Itamar Raz** – medical doctor, head of the Prevention of Diabetes and Diabetes Clinical Research Center, Hadassah Medical Center, Israel

**Chan Juliana C.N.** – chair professor department of medicine and therapeutics director, Hong Kong Institute of Diabetes and Obesity director, Clinical Research Management Office consultant endocrinologist, Prince of Wales Hospital (China)

## Издатель

000 Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»  
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4  
Телефон: (495) 921-39-07, www.geotar.ru

Медицинский редактор Мяхар Ольга, myahar@geotar.ru

Верстка Чикин П.А.

Корректор Евтеева Н.П.

Выпускающий редактор Яковлева Марина, yakovleva@geotar.ru

Подписано в печать 09.09.2014.

Тираж 5000 экземпляров.

Формат 60 x 90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 9.

Отпечатано в типографии АВ «Spaуда»:

Пр. Лайсвес 60, LT-05120

Вильнюс, Литва. www.spaуда.com

Заказ №

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС-50408 от 25.06.2012.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции.

При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал «Эндокринология: новости, мнения, обучение» обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Журнал распространяется бесплатно.

Все права защищены.

© 000 Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2014.

**ФОРМУЛА ВРАЧА**  
НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

# СОДЕРЖАНИЕ

## 4 ОТ РЕДАКЦИИ

## 5 НОВОСТИ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

### АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

- 11 *Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В.*  
**Адипокины и сердечно-сосудистая система**
- 18 *Тимофеев А.В.*  
**Измерения глюкозы по месту лечения: вопросы качества и безопасности**  
**Сообщение 2. Прецизионность и точность систем измерения глюкозы и их устойчивость к интерферирующим факторам**
- 28 *Шлякова А.А., Корнева К.Г., Стронгин Л.Г., Кудыкин М.Н.*  
**Влияние диабетической полинейропатии на течение хронической венозной недостаточности нижних конечностей у больных сахарным диабетом типа 2**
- 34 *Андрианова О.Л., Мирсаева Г.Х., Низамутдинова Р.С., Ибрагимова Л.А., Салахов Э.М., Кокина Н.В., Гусева П.С.*  
**Роль комплексного подхода в повышении эффективности лечения ожирения**
- 38 *Лобыкина Е.Н.*  
**Лечение ожирения у пациентов центров здоровья: выбор методов и оценка эффективности**
- 41 *Менкони Ф., Маркоччи К., Марино М.*  
**Диагностика и классификация болезни Грейвса**
- 49 *Катурегли П., де Ремигис А., Роуз Н.Р.*  
**Тиреодит Хашимото: клинические и диагностические критерии**

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 60 *Капралова И.Ю.*  
**Показатели липидного профиля и функциональное состояние миокарда у женщин с гипотиреозом**
- 64 *Ахмедова З.Г., Фараджева С.С.*  
**Полиморфизм генов *FTO*, *LEP* и *LEPR* у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в малых этнических подгруппах Республики Азербайджан**

## 70 АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ

# CONTENT

## 4 EDITORIAL

## 5 ENDOCRINOLOGY NEWS

### REVIEWS

- 11 *Verbovoy A.F., Mitroshina E.V.*  
**Adipokines and cardiovascular system**
- 18 *Timofeev A.V.*  
**Point-of-care blood glucose testing: reliability and safety. Report 2. Precision and analytical accuracy of glucose testing systems and their stability against interferences**
- 28 *Shlyakova A.A., Korneva K.G., Strongin L.G., Kudykin M.N.*  
**The influence of diabetic polyneuropathy on the course of chronic venous insufficiency of the lower limbs in patients with diabetes mellitus type 2**
- 34 *Andrianova O.L., Mirsayeva G.H., Nizamutdinova R.S., Ibragimova L.A., Salakhov E.M., Kokina N.V., Guseva P.S.*  
**Role of complex approach in improvement of the weight-reducing treatment effectiveness**
- 38 *Lobykina E.N.*  
**Patient's weight-reducing treatment in health centers: choice of methods and estimation of efficiency**
- 41 *Menconi F., Marcocci C., Marino M.*  
**Diagnosis and classification of Graves' disease**
- 49 *Caturegli P., de Remigis A., Rose N.R.*  
**Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria**

### ORIGINAL RESEARCHES

- 60 *Kapralova I.Yu.*  
**Indexes of lipid pattern and functional status of myocardium in women with hypothyroidism**
- 64 *Akhmedova Z.G., Faradzheva S.S.*  
**The polymorphisms of the gene associated with fat mass and obesity, the leptin gene and the receptor to leptin gene among the patients with diabetes mellitus type 2 in the minor ethnic subgroups of the Azerbaijan population**

## 70 ANNOUNCEMENTS

## Глубокоуважаемые коллеги!

### Главный редактор

**Аметов Александр Сергеевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последиplomного образования, член правления Российской ассоциации эндокринологов

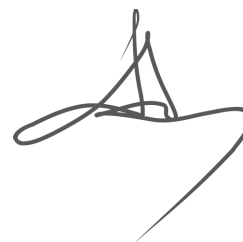
Рады представить Вашему вниманию второй выпуск 2014 г. журнала «Эндокринология: новости, мнения, обучение», посвященному двум таким актуальным проблемам, как сахарный диабет и патология щитовидной железы.

В данном издании подробно изучен вопрос прецизионности и точности систем измерения глюкозы, влияние диабетической полинейропатии на течение хронической венозной недостаточности нижних конечностей у больных сахарным диабетом типа 2, влияние адипокинов на сердечнососудистую систему (в том числе их роль в развитии сахарного диабета типа 2), а также лечение ожирения и оценка его эффективности.

Кроме этого читателю будет интересно узнать новую информацию о двух таких распространенных заболеваниях, как болезнь Грейвса и тиреоидит Хашимото, а также прочитать статью о функциональном состоянии миокарда у женщин с гипотиреозом, отнесенную в раздел «оригинальные исследования».

Уважаемые читатели, наша редакция выражает надежду, что этот номер будет интересен и полезен врачам-клиницистам и поможет найти новую полезную информацию о современных подходах к ведению пациентов с эндокринологической патологией, актуальную и полезную для лечения пациентов в наши дни.

Главный редактор,  
Аметов А.С.



## ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Сахарный диабет типа 1 (СД1) требует проведения пожизненной заместительной терапии. Первоочередные задачи лечения СД1 у детей и подростков – поддержание глюкозы крови на уровне, близком к нормогликемии, путем проведения интенсивной инсулинотерапии; профилактика развития острых и отдаленных осложнений (микро- и макроангиопатий); максимальное улучшение качества жизни больного. В связи с этим для оптимизации ведения СД1 инсулинотерапию следует назначать индивидуально, исходя из потребностей, предпочтений и возможностей конкретного человека и его семьи. Наилучший контроль гликемии у пациентов с СД1 обеспечивает базис-болюсная терапия: многократные ежедневные инъекции (МЕИ) или постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ). Существует много препаратов инсулина, применяемых с целью имитации, насколько это возможно, его физиологической секреции для устранения симптомов и снижения вероятности развития осложнений гипергликемии, минимизируя при этом риск развития гипогликемии на фоне лечения. При режиме МЕИ имитация базальной секреции происходит путем назначения инъекций аналогов инсулина среднего либо продолжительного периода действия, в то время как для контроля над постпрандиальным уровнем глюкозы используется болюсное введение аналогов инсулина короткого действия. Альтернативный режим ППИИ обеспечивает непрерывную, в течение 24 ч, подачу инсулина короткого действия в базальном режиме с предварительно выбранной, но регулируемой скоростью, наравне с активацией самим пациентом болюсного введения во время приема пищи, тем самым устраняя необходимость в регулярных инъекциях. Оба режима терапии следует сопровождать тщательным обучением пациента и его семьи до и после начала лечения, исходя из его образа жизни и пожеланий. Современные методы терапии до сих пор не способны полностью имитировать профиль секреции эндогенного инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, поэтому несут риск неоптимального контроля, гипогликемии и кетоацидоза у детей и подростков. Вот почему безопасность и успешность избранного режима инсулинотерапии зависит от качества контроля пациентом уровня глюкозы крови и/или условий использования системы непрерывного мониторинга с целью избежать колебаний ее уровня и минимизации риска развития критической гипогликемии. Независимо от режима инсулинотерапии дозы должны быть адаптированы к суточным колебаниям уровня глюкозы крови (постоянный мониторинг и перерасчет), а также учитывать уровень физической нагрузки и стадию пубертата. В ближайшее время для оптимизации проведения безопасной инсулинотерапии в практику будут вводиться новые методы терапии. К примеру, дополненная сенсором инсулиновая помпа, объединяющая в себе ППИИ и датчик непрерывного мониторинга уровня глюкозы, а также такой перспективный метод лечения, как искусственная поджелудочная железа.

### Ключевые слова:

инсулин, глюкоза, поджелудочная железа, помпа, контроль гликемии

**Источник:** Malik F. S, Taplin C.E. // Paediatr Drugs. – 2014. – Vol. 16 (2). – P. 141–150.

doi: 10.1007/s40272-014-0064-6.

PMID: 24458650

## ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ОСНОВЕ (ПОЛИ) ПЕПТИДОВ: ИНСУЛИН ПРОТИВ ИНКРЕТИНОВ

Инсулинотерапия остается стандартом лечения для достижения и поддержания адекватного контроля гликемии, в особенности у госпитализированных пациентов как в критическом, так и в некритическом состоянии. Инсулинотерапия более эффективна в отношении гипергликемии натощак, нежели в снижении постпрандиальной гипергликемии. Это связано с высоким риском развития гипогликемии и увеличения веса. Терапия агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), напротив, снижает постпрандиальную гипергликемию, не вызывая, в отличие от инсулина, гипогликемии и увеличения веса. Кроме того, она снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее высокая иммуногенность терапии агонистами рецепторов ГПП-1 и серьезные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта оказывают тяжелое влияние на пациентов. Таким образом, правильная комбинация базального инсулина, снижающего уровень глюкозы натощак, и агонистов рецепторов ГПП-1, уменьшающих постпрандиальный уровень глюкозы с минимальными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, с клинической точки зрения представляется терапией выбора для некоторых категорий больных диабетом. В данной статье авторы обсуждают плюсы и минусы применения аналогов инсулина и агонистов рецепторов ГПП-1, использующихся в терапии сахарного диабета типа 2.

### Ключевые слова:

сахарный диабет, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, инкретины, аналоги инсулина

**Источник:** Bavec A. // Life Sci. – 2014.

doi: 10.1016/j.lfs.2013.12.210.

PMID: 24412390

## ИНТЕНСИВНАЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ ПОВЫШАЕТ УРОВЕНЬ ГЛОБУЛИНА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ, У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

**Ключевые слова:**  
глобулин,  
связывающий половые  
гормоны (ГСПГ),  
инсулинорезистент-  
ность, инсулин,  
метформин

**Источник:** *Tong G., Hua X., Zhong Y. et al. // Eur. J. Endocrinol. – 2014 – Vol. 170 (2). – P. 237–245.*  
doi: 10.1530/EJE-13–0557.

**PMID:** 24194532

Связь низкого уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) с инсулинорезистентностью, была показана во многих исследованиях, но лишь несколько работ посвящены тому, каким образом инсулин регулирует концентрацию сывороточного ГСПГ. **Цель** настоящего интервенционного исследования – изучить влияние инсулинотерапии (ИТ) на уровень сывороточного ГСПГ у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом типа 2.

В общей сложности исследование включало 80 пациентов с данным диагнозом, рандомизированных в 2 группы интенсивной ИТ: в сочетании с метформином и без него. До и после ИТ измерялись уровни сывороточного ГСПГ, общего тестостерона, глюкозы, ферментов печени, липидов, инсулина и С-пептида.

С поправкой на пол и возраст была отмечена обратная корреляция уровня сывороточного ГСПГ до ИТ с индексом массы тела (ИМТ), окружностью талии, индексом НОМА-IR (гомеостатической модели для оценки инсулинорезистентности), а также с концентрацией следующих веществ: аланинаминотрансферазы (АлАТ), гамма-глутамилтрансферазы, триглицеридов (ТГ), инсулина натощак, С-пептида. Положительная корреляция уровня сывороточного ГСПГ до ИТ наблюдалась в отношении концентрации липопротеидов высокой плотности (во всех случаях  $p < 0,05$ ). Инсулинотерапия повышала уровень сывороточного ГСПГ с  $26,5 \pm 14,5$  до  $33,2 \pm 15,0$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ), на 25,2% (95% ДИ 20,3–30,9%,  $p < 0,001$ ). Линейная модель множественной регрессии, скорректированная по возрасту, полу, ИМТ, окружности талии, показала независимый вклад снижения уровня АлАТ (стандартизированный коэффициент регрессии  $\beta = -0,374$ ,  $p = 0,012$ ) и ТГ ( $\beta = -0,380$ ,  $p = 0,020$ ) в увеличение уровня ГСПГ.

На основании данного исследования делается вывод, что ИТ повышает уровень ГСПГ, вероятнее всего, путем уменьшения инсулинорезистентности и улучшения функции печени.

## ЛЕЧЕНИЕ ИНКРЕТИНАМИ И РИСК ПАНКРЕАТИТА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ И НЕРАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Ключевые слова:**  
риск, панкреатит,  
сахарный диабет типа 2,  
инкретины

**Источник:** *Li L., Shen J., Bala M.M. et al. // BMJ. – 2014.*

doi: 10.1136/bmj. g2366.

**PMID:** 24736555

Ученые из Китая провели исследование с целью выяснения связи риска панкреатита и терапии, основанной на инкретинах, у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Исследователи провели систематический обзор и метаанализ работ, опубликованных в базах данных Medline, Embase, Кохрановском центральном регистре контролируемых испытаний – CENTRAL (ClinicalTrials. gov).

Критериям отбора соответствовали рандомизированные и нерандомизированные контролируемые клинические испытания, проспективные или ретроспективные когортные исследования, исследования «случай–контроль» терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) или ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) взрослых с сахарным диабетом типа 2 в сравнении с плацебо, модификацией образа жизни или активными антидиабетическими препаратами.

Пары обученных рецензентов независимо друг от друга оценивали соответствие исследований критериям, риск систематической ошибки и полученные данные. Для оценки риска систематической ошибки использовались модифицированное Кохрановское руководство для рандомизированных контролируемых исследований и модифицированная шкала Ньюкасл–Оттава для наблюдательных исследований (NOQAS – Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale). Данные рандомизированных контролируемых исследований были объединены с помощью отношений шансов (ОШ) по методу Пето, и проведены четыре предварительных субгрупповых анализа и вторичный субгрупповой анализ. В связи с вариацией конечных результатов и формы данных описание результатов наблюдательных исследований приводится без совокупного анализа.

# Тиоктацид® БВ (Быстрого Высвобождения)

Тиоктовая кислота

Таб. 600 mg № 100



Не все препараты  
тиоктовой кислоты  
одинаковы

Единственная форма  
тиоктовой кислоты быстрого  
высвобождения 100 таблеток  
для длительной терапии ДПН\*

\*ДПН – диабетическая полинейропатия



НОВАЯ  
ФОРМА  
ТАБ. № 100

Предназначено для специалистов здравоохранения

**МЕДА**

Критериям включения отвечали 60 исследований ( $n=353\ 639$ ): 55 рандомизированных контролируемых исследований ( $n=33\ 350$ ) и 5 обсервационных исследований (3 ретроспективных когортных исследования и 2 исследования «случай–контроль»;  $n=320\ 289$ ). Объединенная оценка 55 рандомизированных контролируемых исследований (включено 37 случаев развития панкреатита, низкий или умеренный риск систематической ошибки, процент первоначальных событий 0,11%) не показала повышения риска панкреатита у пациентов, получающих инкретины, по сравнению с контрольной группой (ОШ 1,11, 95% ДИ 0,57–2,17). Оценка согласно типу назначенного инкретина продемонстрировала схожие результаты (1,05 [0,37–2,94] для агонистов ГПП-1 против контроля; 1,06 [0,46–2,45] для ингибиторов ДПП-4 против контроля). Анализ в соответствии с типом контроля, режимом, продолжительностью лечения и типом инкретина не выявил различия эффектов в субгруппах, а анализ чувствительности с использованием альтернативного статистического моделирования и измерение величины эффекта не показали важных различий в его оценке. 3 ретроспективных когортных исследования (1466 случаев панкреатита, риск системной ошибки от умеренного до высокого, процент первоначальных событий 0,47%) также не показали увеличения риска панкреатита ни при приеме эксенатида (скорректированное отношение шансов 0,93 [0,63–1,36] в одном исследовании и 0,9 [0,6–1,5] в другом), ни при приеме ситаглиптина (скорректированное отношение рисков 1,0, 0,7–1,3); исследование «случай–контроль» с умеренным риском систематической ошибки (1003 наблюдений в основной группе, 4012 – в контрольной группе) также не выявило значимой связи (скорректированное отношение шансов 0,98, 0,69–1,38). Результаты другого исследования «случай–контроль» (1269 наблюдений в основной группе, 1269 – в контрольной) с умеренным риском систематической ошибки, тем не менее, свидетельствовали, что прием эксенатида или ситаглиптина приводит к значимому повышению шансов развития острого панкреатита (применение в течение 2 лет против неприменения, скорректированное отношение шансов 2,07, 1,36–3,13).

По имеющимся данным, частота развития панкреатита среди пациентов, принимающих инкретины, низка и данные препараты не повышают риск его развития. Но имеющиеся выводы не окончательны, и для установления степени повышения риска, если таковой имеется, необходимо проведение обсервационных исследований с более тщательным дизайном.

## ВОЗМОЖНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

**Ключевые слова:** ожирение, сахарный диабет типа 2, бариатрическая хирургия

**Источник:** *Benedix F., Meyer F., Klose S. et al. // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2014. – Vol. 139 (5). – P. 207–212. doi: 10.1055/s-0033-1359931.*

**PMID:** 24449355

Сахарный диабет типа 2 (СД2) можно рассматривать как хроническое прогрессирующее заболевание, быстро набирающее обороты по всему миру. Особенно значимо частое сочетание СД2 с ожирением, последнее же, в свою очередь, играет большую роль в развитии инсулинорезистентности. Лечение включает рекомендации касательно образа жизни, контроль над весом и повышение физической активности, чаще в комбинации с фармакотерапией. Тем не менее метаболические цели, особенно у пациентов с ожирением, чаще всего не достигаются, что может быть объяснено недостаточным снижением веса. В настоящее время трансплантация поджелудочной железы играет незначительную роль в лечении пациентов с СД2. Бариатрическая хирургия была признана безопасным и эффективным методом лечения пациентов с ожирением, приводящим к значительному снижению веса. Кроме того, у большинства пациентов с ожирением наблюдается полная или частичная ремиссия СД2. Значительное снижение веса приводит к увеличению чувствительности к инсулину. Существует ряд доказательств того, что в улучшении течения СД2 дополнительную роль играют изменения в секреции гормонов кишечника. Однако об отдаленном влиянии бариатрической хирургии на ремиссию диабета известно мало. Бариатрические операции показаны пациентам с ожирением и СД2 (ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup>) и плохо контролируемым метаболическим статусом. Несмотря на обнадеживающие результаты у пациентов с СД2 с нормальным или повышенным весом, хирургическое лечение еще не может быть рекомендовано им. Интенсивное исследование влияния бариатрической хирургии на ремиссию диабета предоставляет уникальную возможность для понимания патофизиологии СД2. Кроме того, оно может помочь в разработке менее инвазивных вмешательств и в поиске новой терапевтической мишени в лечении СД2.



## КАК ДАЛЕКИ МЫ ОТ ПОНИМАНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСНОВ ТИРЕОИДИТА ХАШИМОТО?

Распространенность тиреоидита Хашимото (ТХ) – аутоиммунного заболевания щитовидной железы (АИЗЩ) – в последние годы растет. Данные семейного и близнецового анализа представляют доказательства сильного генетического влияния на склонность к АИЗЩ и его развитие. Наиболее распространенный подход к открытию основ заболевания – полно-геномный скрининг и анализ генов-кандидатов. Были найдены как общие гены для ТХ и болезни Грейвса (БГ), так и характерные для каждой из этой патологии в отдельности. В связи со сложной природой АИЗЩ, обусловленной их полигенным, комплексным типом наследования, заданных вопросов все еще больше, чем полученных на них ответов, в особенности о природе ТХ. Патогенезу АИЗЩ посвящено много работ. Тем не менее нередко они заканчиваются заключениями касательно БГ, в связи с тем, что получаемые относительно этого заболевания результаты гораздо яснее и однозначнее, чем в отношении ТХ. Мета-анализы и в особенности обзоры также наиболее часто сосредоточены на АИЗЩ в общем или исключительно на БГ. В данном обзоре основное внимание уделено ТХ. Цель настоящей работы – оценить современное состояние знаний о генетических основах развития этого заболевания.

**Ключевые слова:** тиреоидит Хашимото, аутоиммунное заболевание, щитовидная железа, болезнь Грейвса  
**Источник:** Jabrocka-Hybel A., Skalniak A., Piątkowski J. et al. // *Int. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 32 (3). – P. 337–354. doi: 10.3109/08830185.2012.755175.  
**PMID:** 23617710

## ОЦЕНКА СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА КАК ФАКТОРА РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Негативное влияние субклинического гипотиреоза (СГТ) на сердечно-сосудистый риск широко признано у пациентов зрелого возраста (<55–60 лет), и обсуждается у пациентов пожилого (>65 лет) и особенно старческого возраста (>80 лет).

Авторы настоящего исследования провели поиск опубликованных работ по базе Medline с использованием ключевых слов «гипотиреоз», «субклинический гипотиреоз», «старение», «пожилые», «L-тироксин», «щитовидная железа», «руководство», «лечение», «качество жизни», «сердечно-сосудистый риск», «сердечная недостаточность», «ишемическая болезнь сердца» (ИБС), «атеросклероз» и «эндотелиальная дисфункция». Поиск ограничили статьями на английском языке, опубликованными после 1980 г., хотя были включены несколько работ, опубликованных до 1980 г. Поиск дополнили данными из личных архивов, руководств и релевантных статей. Анализируемые параметры включали эпидемиологию гипотиреоза, эффект тиреоидных гормонов на процесс старения, сердечно-сосудистую функцию и факторы риска ИБС. Также оценивались потенциальные эффекты терапии L-тироксином на качество жизни, сердечно-сосудистые события и выживаемость.

Исследователи выяснили, что уровень тиреотропного гормона (ТТГ) повышается с возрастом, в том числе у пожилых людей без патологии щитовидной железы. Большинство продольных исследований показало возрастание риска ИБС и смертности у пациентов с СГТ. Эта тенденция менее выражена у пожилых людей, главным образом при уровне ТТГ >10 мМЕ/л. Были опубликованы данные о более низкой смертности в когорте пациентов старческого возраста (>85 лет).

Авторы сделали вывод о том, что СГТ у пожилых людей не стоит рассматривать в особом контексте и пациентов в возрасте <70–75 лет с клинической точки зрения следует оценивать так же, как и пациентов зрелого возраста, но с более высоким оптимальным целевым уровнем ТТГ. В противоположность этому, у пациентов старческого возраста следует придерживаться наблюдательной тактики, в большинстве случаев избегая гормонального лечения. Вопрос о необходимости лечения пожилых людей до сих пор остается нерешенным, во-первых, вследствие отсутствия достаточно крупных рандомизированных контролируемых исследований применения L-тироксина при СГТ с «жесткими» конечными точками, характеризующими сердечно-сосудистый риск в различных возрастных периодах; во-вторых, вследствие негативных последствий возможной передозировки.

**Ключевые слова:** субклинический, гипотиреоз, пожилой, риск, сердечно-сосудистый  
**Источник:** Pasqualetti G., Tognini S., Polini A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98 (6). doi: 10.1210/jc.2012–3818.  
**PMID:** 23559085

## СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПОТИРЕОЗ И РИСК СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

**Ключевые слова:** субклинический, гипотиреоз, пожилой, риск, сердечная недостаточность

**Источник:**

*Pasqualetti G., Tognini S., Polini A. et. al. // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. – 2013. – Vol. 13 (1). – P. 13–21.*

**PMID:** 23369134

Хотя негативное влияние субклинического гипотиреоза (СГТ) на сердечно-сосудистый риск в зрелом возрасте широко признано, у пациентов пожилого, а в особенности старческого возраста, его непреложность еще окончательно не доказана.

Авторы настоящего исследования провели поиск опубликованных работ по базе Medline с использованием ключевых слов: гипотиреоз, СГТ, старение, пожилые, L-тироксин, щитовидная железа, руководство, лечение, качество жизни, сердечно-сосудистый риск, сердечная недостаточность (СН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), эндотелиальная дисфункция. Поиск ограничили статьями на английском языке, опубликованными после 1980 г., хотя несколько работ, опубликованных до 1980 г., также включили в исследование. Поиск дополнили данными из личных архивов и ссылками на релевантные статьи и руководства. Анализируемые параметры включали в себя эпидемиологию СГТ и гипотиреоза, эффект тиреоидных гормонов на процесс старения и функцию сердечно-сосудистой системы, а также потенциальные эффекты терапии L-тироксином на качество жизни, прогрессию СН и возникновение острых состояний.

Авторы выяснили, что уровень ТТГ увеличивается с возрастом (в том числе и у пожилых людей без патологии щитовидной железы), что вероятно, способствует долголетию. Также в популяции старческого возраста отмечалось более высокое качество жизни и более низкая смертность от ИБС. Однако выявлено расхождение данных о взаимосвязи СГТ с риском и смертностью от ИБС, четко зависящей от возраста и исчезающей в последние десятилетия жизни, со свидетельствами о пагубном влиянии СГТ на прогрессирование СН и развитие острых событий в пожилом возрасте, хотя данных о популяции старческого возраста нет.

Авторы сделали заключение, что отсутствие специфических рандомизированных исследований, включающих пациентов пожилого или старческого возраста и нацеленных на оценку эффективности влияния заместительной гормонотерапии на общую выживаемость и уменьшение сердечно-сосудистого риска наряду с негативными последствиями возможной передозировки, особенно опасной в данном возрасте, оставляет нерешенным вопрос о необходимости лечения пожилых людей с диагнозами гипотиреоз и СГТ. Кроме того, стоит всегда принимать во внимание, что возвращение к эутиреозу в пожилом возрасте может оказаться вредным.

# Адипокины и сердечно-сосудистая система



**А.Ф. Вербовой,  
Е.В. Митрошина**

ГБОУ ВПО «Самарский государственный  
медицинский университет» Минздрава России

В развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний большую роль играют адипокины. В данной статье подробно рассмотрено влияние лептина, адипонектина и резистина на функционирование сердечно-сосудистой системы и развитие таких патологических состояний, как атеросклероз, сахарный

диабет типа 2, инсульт и инфаркт миокарда, воспаление, ангиогенез и атерогенез.

Кроме того, рассмотрено влияние уровня грелина на развитие метаболического синдрома, уровень артериального давления, атерогенез и атеросклероз.

#### Ключевые слова:

адипокины, лептин, адипонектин, резистин, грелин, сердечно-сосудистая система

#### Adipokines and cardiovascular system

*A. F. Verbovoy, E. V. Mitroshina*

Samara State Medical University

Adipokines play an important role in atherosclerosis and cardiovascular diseases development. This article describes the influence of leptin, adiponectin and resistin on functioning of cardiovascular system and development of such pathological states and development of such pathological states as: atherosclerosis,

diabetes mellitus type 2, stroke, myocardial infarction, inflammation, angiogenesis and atherogenesis in details considered.

Besides, it's considered influence of ghrelin level on development of metabolic syndrome, arterial pressure, atherogenesis and atherosclerosis.

#### Key words:

adipokines, leptin, adiponectin, resistin, ghrelin, cardiovascular system

Основу структуры жировой ткани составляют жировые клетки. Выделяют белую и бурую (коричневую) жировую ткань (последнюю стали так называть так из-за высокого содержания окислительных пигментов). Более широко в организме человека представлена белая жировая ткань, бурая же встречается в основном у детей и некоторых животных. Отложения жировой ткани у человека бывают подкожные и висцеральные. Белая жировая ткань располагается подкожно, преимущественно на ягодицах, бедрах, в нижней части брюшной стенки, а также интраабдоминально. Одной из основных функций жировой ткани является способность запасать энергию. В ней идут процессы обмена жирных кислот, углеводов, образования жира из углеводов, начальные этапы образования витамина D и превращение андрогенов в эстрогены с участием ароматазы адипоцитов. Кроме того, жировая ткань является своеобразным депо воды в организме, представляет одну из разновидностей соединительной ткани и обла-

дает аутокринной, паракринной и эндокринной функциями. В ней секретируется большое количество веществ, которые как способствуют, так и противодействуют развитию инсулинорезистентности, сахарного диабета типа 2 (СД2) и атеросклероза [1, 2, 16, 39].

В белой жировой ткани секретируется лептин – гормон пептидной природы, открытый в 1994 г. Лептин является высокомолекулярным белком с массой 16 кДа и состоит из 167 аминокислотных остатков. Рецепторы к лептину обнаружены в головном мозге, сердце, легких, почках, печени, поджелудочной железе, селезенке, тимусе, простате, яичниках, тонкой и толстой кишке. Лептин участвует в регуляции энергетического баланса. Проникая в гипоталамус, лептин через лимбическую долю и ствол мозга снижает потребность в пище [11].

Лептин участвует в формировании атеросклеротической бляшки, учитывая его положительные взаимосвязи с С-реактивным белком и рецептором интерлейкина-6 [41] – 2 воспалительными медиаторами,

задействованными в патогенезе атеросклероза [58, 71]. Этот адипокин вызывает гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов [72] и может стимулировать сосудистое ремоделирование путем повышения продукции профибротических цитокинов [56].

В работах А.В. Пашенцевой (2012), А.Ф. Вербового и соавт. (2012) было сказано о повышении уровня лептина у мужчин и женщин с СД2. А.В. Пашенцева приводит данные, свидетельствующие об участии лептина в процессе ремоделирования миокарда при СД2 (положительная корреляция между уровнем лептина и конечным диастолическим размером левого желудочка у женщин, а также содержанием лептина и диаметром правого желудочка у мужчин).

Кроме того, лептин повышает секрецию проатерогенных липопротеинов в макрофагах [48], усиливает агрегацию тромбоцитов [52] и стимулирует высвобождение С-реактивного белка в эндотелиальных клетках коронарных артерий [63]. Он также участвует в регуляции сосудистого тонуса [7, 15]. Во многих научных работах обсуждаются механизмы расслабляющего действия этого адипокина через воздействие на эндотелий сосудов, посредством подавления выхода ионов  $Ca^{2+}$  из гладкомышечных клеток сосудов.

Сократительный эффект лептина связан с активацией симпатической нервной системы [29]. И.А. Фомина (2009) выявила достоверную корреляцию действия лептина с систолическим и диастолическим артериальным давлением (АД) у юношей с пубертатно-юношеским дислипидемией. Гиперлептинемия при ожирении нарушает регуляцию АД, что приводит к развитию артериальной гипертензии (АГ) [17].

A. Shankar и J. Xiao J. (2010) также выявили положительные корреляции между содержанием лептина и уровнем АД у мужчин и женщин. Они полагают, что гиперлептинемия можно рассматривать как предиктор АГ. При ожирении эндотелийзависимое расширение сосудов становится менее заметным, так как гиперлептинемия приводит к его дисфункции, что сопровождается повышением эндотелина-1 и снижением продукции оксида азота. Лептин также способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к повышению АД [16].

В настоящее время обсуждается возможная роль лептина в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8, 23].

Коллективом авторов под руководством Justo Sierra-Johnson (Клиника Mayo) было установлено повышение риска развития инсульта и инфаркта миокарда у лиц с повышенным уровнем лептина. У женщин с максимальными уровнями лептина (4-я квартиль,  $>23,5$  нг/мл) вероятность наличия инсульта в анамнезе достоверно увеличивалась в 3,2 раза по сравнению с 1-й квартилью ( $>9,0$  нг/мл). У мужчин с максимальной концентрацией лептина (4-я квартиль,  $>7,5$  нг/мл) вероятность наличия инсульта в анамнезе возрастала недостоверно и лишь в 1,37 раза по сравнению с 1-й квартилью ( $>2,8$  нг/мл). Высокие уровни лептина ассоциировались с увеличением риска инфаркта миокарда, как у мужчин, так и у женщин –

в 3,16 и 3,96 раза при сравнении 4-й и 1-й квартилей соответственно. Эти параметры не зависели от возраста, этнической принадлежности, наличия дислипидемии, АГ, диабета и отношения к курению. На основании полученных данных авторы предлагают выделять группы повышенного риска развития инфаркта миокарда и инсульта в зависимости от уровня лептина [61].

В литературе опубликованы сведения о том, что у мужчин с острым коронарным синдромом высокие уровни лептина являются независимым и достоверным предиктором развития рецидива сердечно-сосудистых осложнений. В 2008 г. в Швеции было проведено исследование «случай–контроль», в котором приняли участие 368 больных мужского пола. Через 4–6 лет после включения в исследование LIPID у них были измерены уровни лептина и адипонектина. Из них у 184 больных развился рецидив сердечно-сосудистого события (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт). Исследователи установили, что риск развития рецидивов сердечно-сосудистых событий возрастал по мере увеличения квартилей лептина. У пациентов с наибольшей квартилью риск был максимальным. После коррекции с учетом сопутствующих факторов относительный риск развития сердечно-сосудистых событий у лиц с наибольшей квартилью составил 1,61 [54].

Противоположным действием на энергетический гомеостаз по отношению к лептину обладает грелин, который не является адипокином. Грелин – это пептид, состоящий из 28 аминокислотных остатков, выделенный из эндотелиальных клеток дна желудка, кишечника, почек. Он стимулирует секрецию гормона роста, аппетит, эвакуаторную функцию желудка и кишечника. В ряде исследований было выявлено снижение уровня грелина при метаболическом синдроме и пубертатном ожирении [14, 18].

О.Н. Решетова (2009), изучая грелин при пубертатном ожирении, выявила умеренную отрицательную корреляцию между грелином и величиной АД (систолическим и диастолическим АД) как в контрольной группе, так и в группе больных при III степени ожирения, а также отсутствие таковой в контрольной группе и при I, II степени ожирения. Корреляция гораздо сильнее при абдоминальном ожирении. По-видимому, дефицит грелина у таких больных играет определенную роль в развитии АГ. Эти данные согласуются с результатами исследования О.В. Черныш и Т.В. Мохорт (2007), выявивших такого рода взаимосвязи у лиц с метаболическим синдромом. Однако в работе К.М. Choi и соавт. (2004) в ходе обследования пожилых женщин не выявлено сколько-нибудь значимой корреляции между грелином и АД.

О.Н. Решетова в ходе корреляционного анализа данных, полученных в группе пациентов с абдоминальным ожирением, выявила в зависимости от степени ожирения умеренную отрицательную связь грелина с триглицеридами и положительную связь с холестерином липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В сообщении О.В. Черныш, Т.В. Мохорт (2007) зафиксирована отрицательная корреляция концентрации грелина и коэффициента атерогенности.

Работы ряда зарубежных авторов указывают на связь между снижением уровня грелина и атеросклерозом сонной артерии, подчеркивая участие грелина в развитии метаболического синдрома и атеросклероза у пациентов с ожирением [55]. Причем, по мнению N.I. Steinle и соавт. (2005), снижение грелина у пожилых людей при абдоминальном ожирении способствует атерогенной направленности показателей липидного спектра.

Среди адипокинов важная роль отводится адипонектину, который представляет собой гликопротеин в 3 фракциях, отличающихся молекулярной массой и пространственной структурой. Большая часть адипонектина продуцируется белой жировой тканью, небольшое количество – в скелетных мышцах, легких, толстом кишечнике, миокарде, слюнных железах и плаценте. Адипонектин регулирует многие звенья атерогенеза [20, 70]. Он обладает антиапоптотическим действием на эндотелиальные клетки, подавляет воспаление и формирование пенных клеток из макрофагов, тормозит пролиферацию интимы и гладкомышечных клеток сосудов [32, 49, 52].

В исследовании А.Ф. Вербового и соавт. (2011) установлено снижение уровня адипонектина в крови у пациентов с СД2 и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). У обследованных пациентов с НТГ выявлена отрицательная корреляция между уровнем адипонектина, инсулина и НОМА-IR, что свидетельствует в пользу участия гипoadипонектинемии в развитии инсулинорезистентности при НТГ. У больных с СД2 таких корреляций не установлено, что можно объяснить уменьшением инсулинорезистентности на фоне проводимого лечения.

В работе Н.В. Морковских (2010) при изучении прогностических факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД2 было выявлено снижение уровня адипонектина у мужчин, причем в большей степени в группе больных с инфарктом миокарда и инсультом в анамнезе. У женщин с СД2 достоверного снижения адипонектина не выявлено. Автор показал, что уровень адипонектина плазмы у мужчин с СД2 является наиболее информативным прогностическим маркером риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Гипoadипонектинемия может участвовать в развитии гипертрофии левого желудочка. По данным Е.В. Митрошиной (2011) у мужчин с дебютом ожирения в пубертатном периоде при уровне адипонектина менее 10 мкг/мл достоверно увеличивалась масса миокарда левого желудочка, а также индекс массы миокарда левого желудочка относительно роста по сравнению с людьми, у которых были выявлены более высокие концентрации адипонектина. У юношей с пубертатным ожирением была выявлена обратная взаимосвязь толщины задней стенки левого желудочка и адипонектина. Это подтверждается и результатами эксперимента, говорящими, что гипoadипонектинемия при нагрузке сопровождается гипертрофией левого желудочка. Введение адипонектина предотвращало гипертрофию левого желудочка [45].

Снижение уровня адипонектина может выявляться уже в детском и подростковом возрасте при ожирении [4, 37]. Увеличение степени ожирения сопровождается

все большим снижением адипонектина [4]. В настоящее время некоторые исследователи рассматривают гипoadипонектинемия у детей и подростков как прогностический маркер развития метаболического синдрома [21].

Предполагается, что гипoadипонектинемия, являясь одним из ключевых факторов в развитии метаболического синдрома, инсулинорезистентности, СД2 и атеросклероза, повышает риск развития сердечно-сосудистых событий. В рандомизированном исследовании The Copenhagen City Heart Study приняли участие более 5000 мужчин и женщин без СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний. В начале исследования были определены уровни адипонектина, средняя продолжительность наблюдения составила 7–8 лет. За время наблюдения у 136 пациентов развился СД2, у 502 произошли сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, ишемические атаки, внезапная сердечная смерть). В ходе исследования было установлено, что обследуемые с более высокими уровнями адипонектина были в меньшей степени подвержены риску развития СД2. После развития СД2 риск сердечно-сосудистых событий увеличивался более чем вдвое. Даже с поправкой на другие сопутствующие факторы риска (возраст, пол, ИМТ, уровень физической активности, употребление алкоголя, уровень глюкозы крови, гликированного гемоглобина, АД, липидного спектра, N-терминального пептида мозгового натрийуретического гормона и некоторые другие) снижение адипонектина оставалось независимым предиктором развития СД2 и сердечно-сосудистых событий [46, 47].

По результатам крупных исследований, низкие уровни адипонектина были тесно связаны с атерогенезом и являлись предиктором развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда [25, 43, 53]. Получены данные говорят о том, что более высокое содержание адипонектина в плазме крови связано с меньшим риском развития инфаркта миокарда у мужчин [30, 53]. В экспериментальных исследованиях было показано, что при инфаркте миокарда у мышей с искусственно заблокированным геном, ответственным за образование адипонектина, наблюдалась большая площадь инфаркта, более выраженный миокардиальный апоптоз и сниженная сердечная функция, по сравнению с группой контроля [65]. Исходя из полученных данных было сделано предположение, что высокие концентрации адипонектина являются благоприятным прогностическим маркером, свидетельствующим в пользу низкой вероятности развития атеросклероза и системного воспаления. Однако, по данным других исследователей, высокие уровни адипонектина являются маркером повышенного риска сердечно-сосудистой смертности [26, 69]. Особенно выраженная корреляция отмечена между высокими концентрациями адипонектина в крови и риском развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 [36, 62]. В литературе такое противоречие результатов, полученных в ходе крупных рандомизированных исследований, стали называть «адипонектиновым парадоксом».

Не исключено, что уровни адипонектина у таких пациентов повышены компенсаторно. Некоторые исследова-

тели объясняют высокие уровни адипонектина у пожилых пациентов с ИБС возможным влиянием других гормональных факторов. Так, в исследовании S.G. Wannamethee и соавт. (2011) было сделано заключение о том, что положительная корреляция между высокими плазменными концентрациями адипонектина, риском развития ИБС и смертностью могут быть (по крайней мере частично) опосредованы повышением уровня мозгового натрийуретического пептида [69]. Возможно, некоторое компенсаторное повышение уровня адипонектина у пациентов с длительными метаболическими нарушениями не сопровождается дополнительным протективным действием, а лишь косвенно подтверждает тяжесть существующих заболеваний.

В исследовании The Cardiovascular Health Study было показано, что у пациентов старше 65 лет наблюдались сильная отрицательная корреляция между повышением уровней общего адипонектина, его высокомолекулярной изоформы и частотой развития СД2. Однако данное утверждение было справедливо для значений общего адипонектина и его HMW-изоформы до уровней, не превышающих 20 и 10 мг/л соответственно. После отмечалась фаза плато, т.е. нарастание концентрации плазменного адипонектина более не сопровождалось статистически значимым снижением риска развития СД2 [42]. Исследователи предположили, что уровни общего адипонектина свыше 20 мг/л не сопровождаются дополнительным улучшением гликометаболического профиля, а лишь отражают гомеостатическую дисрегуляцию или течение процессов старения организма (патология сосудов, воспаление и др.) и указывают на неблагоприятный прогноз.

Интерпретация уровней циркулирующего адипонектина для риск-стратификации пациентов с ССЗ должна проводиться с осторожностью, так как она может обладать совершенно различной прогностической ценностью в зависимости от выраженности патогенетических механизмов, лежащих в основе заболевания [19].

В исследовании K. Hotta и соавт. (2000) у пациентов с СД2 и сопутствующей ИБС уровень адипонектина был ниже, чем у больных без ИБС. Аналогичные результаты были получены А.Ф. Вербовым и соавт. (2011). Они выявили достоверное снижение уровня адипонектина у обследованных больных с СД2, ИБС и сочетанием этих заболеваний. Кроме того, авторы выявили отрицательную корреляцию между уровнями адипонектина и общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, коэффициентом атерогенности; и положительную корреляцию между уровнями данного адипокина и ЛПВП. Авторы предположили, что в развитии атерогенной дислипидемии при ИБС и СД2 определенную

роль играет гипoadипонектинемия. Этот вывод совпадает с данными других авторов. Выявленные взаимосвязи могут свидетельствовать в пользу защитного действия адипонектина при развитии атерогенной дислипидемии [57, 66].

Таким образом, с одной стороны, более высокие уровни адипонектина должны быть прогностическим фактором большей продолжительности жизни, а с другой – у пожилых пациентов, уже страдающих ИБС и сердечной недостаточностью, повышенные уровни адипонектина являются неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциированным с высоким риском сердечно-сосудистой смертности.

Другой адипокин – резистин – относится к классу богатых цистеином белков (резистинподобных молекул). Его синтезируют адипоциты, моноциты и макрофаги.

В настоящее время есть лишь отдельные сообщения о роли резистина в развитии различных гормонально-метаболических нарушений, в том числе при атеросклерозе. В некоторых работах отражено участие резистина в развитии воспаления, дисфункции эндотелия, тромбоза и ангиогенеза [27, 38].

H.S. Jung и соавт. (2006) показали, что макрофаги, проникая в атеросклеротические аневризмы, секретируют резистин, который, действуя на эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов, вносит свой вклад в атерогенез. В работе А.Ф. Вербового и соавт. (2011) приводятся данные о повышении уровня резистина при НТГ, а также о статистически достоверной положительной корреляции между уровнями резистина и эндотелина, что может свидетельствовать в пользу возможной роли адипокина в развитии эндотелиальной дисфункции.

Совсем недавно была определена роль резистина в повышении уровня ЛПНП [50]. В нескольких исследованиях было выявлено повышение уровня резистина при ССЗ [35, 67].

Резистин участвует в ремоделировании миокарда у больных СД2 с пубертатным ожирением. При пубертатном ожирении было выявлено статистически недостоверное повышение уровня резистина, относительно данных, полученных в контрольной группе [9]. Проведение корреляционного анализа позволило выявить отрицательные корреляции между уровнем резистина и конечными диастолическим размером и диастолическим объемом. А.В. Пашенцева (2012) опубликовала данные о том, что в группе мужчин с СД2 наблюдается положительная корреляция между диаметром легочной артерии и уровнем резистина.

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний большую роль играют адипокины.

## СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

**Вербовой Андрей Феликсович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России  
E-mail: andrey.verbovooy@rambler.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Аметов А.С.* Избранные лекции по эндокринологии. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 496 с.
2. *Вербовой А.Ф.* Ожирение, манифестировавшее в пубертатный период. – Самара: Офорт, 2012. – 100 с.
3. *Вербовой А.Ф., Ворожцова Е.И., Орлова Т.Н.* Метаболические показатели у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и ИБС // Фарматека. – 2012. – № 9. – С. 60–64.
4. *Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., Долгих Ю.А.* Адипокины, инсулинорезистентность и активность симпато-адреналовой системы у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 2. – С. 41–44.
5. *Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., Долгих Ю.А.* Состояние сердца у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период // Врач. – 2012. – № 5. – С. 27–30.
6. *Вербовой А.Ф., Решетова О.Н.* Грелин и гормонально-метаболические показатели у юношей с ожирением и избыточной массой тела // Пробл. эндокринологии. – 2009. – № 2. – С. 23–26.
7. *Вербовой А.Ф., Скудаева Е.С., Пашенцева А.В.* Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 3. – С. 57–60.
8. *Волов Н.А., Адамов П.Б., Лебедева А.Ю. и др.* Лептин – новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Терапевт. – 2011. – № 8. – С. 50–54.
9. *Долгих Ю.А.* Роль лептина и резистина в развитии инсулинорезистентности у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Самара, 2013. – 23 с.
10. *Митрошина Е.В.* Клинико-лабораторные особенности ожирения, манифестировавшего в пубертатный период у юношей и мужчин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2011. – 24 с.
11. *Метаболический синдром* / Под ред. Г.Е. Ройтберга. – М.: МЕД-пресс-информ, 2007. – 224 с.
12. *Морковских Н.В.* Маркеры эндокринной системы и воспаления как прогностические факторы риска сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа: Дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2010. – 142 с.
13. *Пашенцева А.В.* Роль лептина и резистина в развитии инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара 2012. – 23 с.
14. *Решетова О.Н.* Грелин и гормонально-метаболические показатели у юношей с пубертатно-юношеским диспитуитаризмом: Дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2009. – 136 с.
15. *Скудаева Е.С., Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф.* Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 3. – С. 57–60.
16. *Соломонова Е., Вербовой А.* Жировая ткань и адипокины. – Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2012. – 115 с.
17. *Фомина И.А.* Взаимосвязь лептина и метаболических показателей при пубертатно-юношеском диспитуитаризме у юношей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2009. – 22 с.
18. *Черныш О.В., Мохорт Т.В.* Вариабельность базальных уровней грелина с различными нарушениями углеводного обмена при метаболическом синдроме // Ожирение и метаболизм. – 2007. – №1(10). – С. 30–34.
19. *Antoniades C., Antonopoulos A.S., Tousoulis D. et al.* Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease // *Obes. Rev.* – 2009. – Vol. 10, N 3. – P. 269–279.
20. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men / Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S. et al. Osaka CAD Study Group. *Coronary artery disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003 Jan. 1. – Vol. 23, N 1. – P. 85–89.
21. *Boyrac M., Cekmez F., Karao lu A. et al.* Relationship of adipokines (adiponectin, resistin and RBP4) with metabolic syndrome components in pubertal obese children // *Biomark. Med.* – 2013. – Vol. 7, N 3. – P. 423–428.
22. *Chu S., Ding W., Li K., Pang Y., Tang C.* Plasma resistin associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome // *Circ. J.* – 2008. – Vol. 72, N 8. – P. 1249–1253.
23. *Cooke J.R., Oka R.K.* Does leptin cause vascular disease? // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 1904.
24. *Corsonello A., Malara A., Intile R., Corica F.* Leptin enhances adenosine diphosphate – induces platelet aggregation in healthy subjects // *Obes. Res.* – 2002. – Vol. 10, N 4. – P. 306.
25. *Costacou T., Zgibor J.C., Evans R.W. et al.* The prospective association between adiponectin and coronary artery disease among individuals with type 1 diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study // *Diabetologia.* – 2005. – Vol. 48, N 1. – P. 41–48.
26. *Dekker J.M., Funahashi T., Nijpels G. et al.* Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, N 4. – P. 1489–1496.
27. *Espinola-Klein C., Gori T., Blankenberg S., Munzel T.* Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome // *Front. Biosci.* – 2011. – Vol. 16, N 5. – P. 1663–1674.
28. *Fortuno A., Rodriguez A., Gomez-Ambrosi J. et al.* Leptin inhibits angiotensin II – induced intracellular calcium increase and vasoconstriction in the rat aorta // *Endocrinology.* – 2002 Sep. – Vol. 143, N 9. – P. 3555–3560.
29. *Fruhbeck G.* Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration // *Diabetes.* – 1999 Apr. – Vol. 48, N 4. – P. 903–905.
30. *Frystyk J., Berne C., Berglund L. et al.* Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, N 2. – P. 571–576.
31. *Hercule H.C., Schunck W.H., Gross V. et al.* Interaction between P450 eicosanoids and nitric oxide in the control

of arterial tone in mice // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* – 2009 Jan. – Vol. 29, N 1. – P. 54–60.

32. *Hopking T.A., Ouchi N., Shibata R., Walsh K.* Adiponectin actions in the cardiovascular system // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 74, N 1. – P. 11–18.

33. *Hotta K., Funahashi T., Aruta Y. et al.* Plasma concentrations of a novel adipose-specific protein, adiponectin in type 2 diabetic agents // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1595–1599.

34. *Hu W.L., Qiao S.B., Hou Q., Yuan J.S.* Plasma resistin associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome // *Circ. J.* – 2008. – Vol. 72, N 8. – P. 1249–1253.

35. *Hu W.L., Qiao S.B., Hou Q., Yuan J.S.* Plasma resistin associated with unstable angina // *Chin. Med. J.* – 2007. – Vol. 120, N 10. – P. 871–875.

36. *Hung W.C., Wang C.P., Lu L.F. et al.* Circulating adiponectin level is associated with major adverse cardiovascular events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease // *Endocr. J.* – 2010. – Vol. 57, N 9. – P. 793–802.

37. *Jaleel A., Aheed B., Jaleel S. et al.* Association of adipokines with obesity in children and adolescents // *Biomark. Med.* – 2013. – Vol. 7, N 5. – P. 731–735.

38. *Jamaluddin M.S., Weakley S.M., Yao Q. et al.* Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease // *Br. J. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 165, N 3. – P. 622–632.

39. *Joseph N.A., Greenberg A.S.* Adipocytokines and insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, N 2. – P. 447–460.

40. *Jung H.S., Park K.H., Cho Y.M. et al.* Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69, N 1. – P. 76–85.

41. *Karaduman M., Oktenli C. Musabak U. et al.* Leptin, soluble interleukin-6 receptor, C – reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 levels in human coronary atherosclerotic plaque // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – Vol. 143, N 3. – P. 452–457.

42. *Kizer J.R., Arnold A.M., Benkeser D. et al.* Total and high-molecular-weight adiponectin and risk of incident diabetes in older people // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35, N 2. – P. 415–423.

43. *Koenig W., Khuseynova N., Baumert J. et al.* Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow-up of a large cohort from southern Germany // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48, N 7. – P. 1369–1377.

44. *Lembo G., Vecchione C., Fratta L. et al.* Leptin induces direct vasodilatation through distinct endothelial mechanisms // *Diabetes.* – 2000 Feb. – Vol. 49, N 2. – P. 293–297.

45. *Liao Y., Takashima S., Maeda N. et al.* Exacerbation of heart failure in adiponectin – deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism // *Cardiovasc. Res.* – 2005. – Vol. 67. – P. 705–713.

46. *Lindberg S., Jensen J.S., Bjerre M. et al.* Adiponectin, type 2 diabetes and cardiovascular risk // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2013; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lindberg+S%2C+Jensen+JS%2C+Bjerre+M+et+al.+Adiponectin%2C+type+2+diabetes+and+cardiovascular+risk> (25 Nov 2013)

47. *Lindberg S., Mogelvang R., Pedersen S.H. et al.* Relation of serum adiponectin levels to number of traditional atherosclerotic risk factors and all-cause mortality and major adverse cardiovascular events (from the Copenhagen City Heart Study) // *Am. J. Cardiol.* 2013. – Vol. 111, N 8. – P. 1139–1145.

48. *Maingrette F., Renier G.* Leptin increases lipoprotein lipase secretion by macrophages: involvement of oxidative stress and protein kinase C // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52, N 8. – P. 2121–2128.

49. *Matsuda M., Shimomura I., Sata M. et al.* Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, N 40. – P. 37487–37491.

50. *Melone M., Wilsie L., Palyha O. et al.* Discovery of a new role of human resistin hepatocyte low-density lipoprotein receptor suppression mediated in part by proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9 // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59, N 19. – P. 1697–1705.

51. *Motobayashi Y., Izawa-Ishizawa Y., Ishizawa K. et al.* Adiponectin inhibits insulin – like growth factor-1-induced cell migration by the suppression of extracellular signal-regulated kinase – activation, but not Akt in vascular smooth muscle cells // *Hypertens. Res.* – 2009. – Vol. 32, N 3. – P. 188–193.

52. *Nakata M., Yada T., Soejima N; Maruyama I.* Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48, N 2. – P. 426–429.

53. *Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S. et al.* Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291, N 14. – P. 1730–1737.

54. *Plutzky J.* Inflammatory in atherosclerosis and acute coronary syndromes // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88, suppl. – P. 10–15.

55. *Poykkos M., Kellokoski E., Horkkos. et al.* Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension and prevalence of type 2 diabetes // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52, N 10. – P. 2546–2553.

56. *Quehenberger P., Exner M., Sunder – Plasmann R. et al.* Leptin includes endothelin-1 in endothelial cell in vitro // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90, N 6. – P. 711–718.

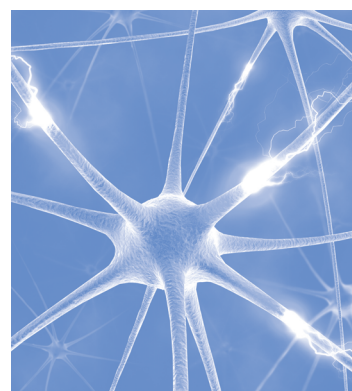
57. *Rothenbacher D., Brenner H., Mrz W. et al.* Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers // *Eur. Heart. J.* – 2005. – Vol. 26, N 16. – P. 1640–1646.

58. *Rus H.G., Xlaicu R., Niculescu F.* Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall // *Atherosclerosis.* – 1996. – Vol. 127, N 2. – P. 262–271.

59. *Shankar A., Xiao J.* Positive relationship between plasma leptin level and hypertension // *Hypertension.* – 2010 Oct. – Vol. 56, N 4. – P. 623–628.



60. *Shibata R., Ouchi N., Ito M. et al.* Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1384–1389.
61. *Sierra-Johnson J. et al.* Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United State population // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100. – P. 234–239.
62. *Singer J.R., Palmas W., Teresi J. et al.* Adiponectin and all-cause mortality in elderly people with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35, N 9. – P. 1858–1863.
63. *Singh P., Hoffmann M., Wolk R. et al.* Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial protein expression in vascular endothelial cells // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27, N 9. – P. 302–307.
64. *Steinle N.I., Pollin T.I., O'Connell J.R. et al.* Variants in the ghrelin gene are associated with metabolic syndrome in the old order Amish // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, N 12. – P. 6672–6677.
65. *Tao L., Gao E., Jiao X. et al.* Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115, N 11. – P. 1408–1416.
66. *von Eynatten M., Hamann A., Twardella D. et al.* Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease // *Clin. Chem.* – 2006. – Vol. 52, N 5. – P. 853–859.
67. *Wang W.L., Chen D.Y., Cao J. et al.* High serum resistin level may be an indicator of the severity of coronary disease in acute coronary syndrome // *Chin. Med. J.* – 2007. – Vol. 120, N 10. – P. 871–875.
68. *Wannamethee S.G., Welsh P., Whincup P.H. et al.* High adiponectin and increased risk of cardiovascular disease and mortality in asymptomatic older men: does NT-proBNP help to explain this association? // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2011. – Vol. 18, N 1. – P. 65–71.
69. *Wannamethee S.G., Whincup P.H., Lennon L. et al.* Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167, N 14. – P. 1510–1517.
70. *Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al.* Clobular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis // *J. Biol. Chem.* – 2003. Jan. 24. – Vol. 278, N 4. – P. 2461–2468. Epub 2002. Nov. 12.
71. *Zwaka T.P., Hombach V., Torzewski J.* C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, N 9. – P. 1194–1197.
72. *Zeidan A., Purdham D.M., Rajapurohitam V. et al.* Leptin induces vascular smooth muscle cell hypertrophy through angiotensin II – and endothelin-1-dependent mechanisms and mediates stretch-included hypertrophy // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – Vol. 315, N 3. – P. 1075–1085.



# Измерения глюкозы крови по месту лечения: вопросы качества и безопасности

## Сообщение 2. Прецизионность и точность систем измерения глюкозы и их устойчивость к интерферирующим факторам

**А.В. Тимофеев**

Институт молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Главная аналитическая характеристика систем измерения глюкозы – точность. Она складывается из правильности и прецизионности и зависит как от конструктивных свойств самой системы, так и от многих внешних факторов, вносящих ошибки в результаты измерения. Эти факторы называют интерферирующими и разделяют на 3 группы: 1) физико-химические,

2) физиологические и патофизиологические, 3) интерферирующие вещества. В статье детально рассматриваются требования к точности разных классов систем измерения глюкозы (от лабораторных анализаторов до индивидуальных глюкометров), эффекты интерферирующих факторов и способы защиты от этих эффектов.

**Ключевые слова:** измерения глюкозы, аналитические характеристики, точность, прецизионность, сахарный диабет, глюкометр, исследования по месту лечения, интерферирующие факторы, гематокрит

**Point-of-care blood glucose testing: reliability and safety  
Report 2. Precision and analytical accuracy of glucose testing systems  
and their stability against interferences**

*A. V. Timofeev*

Institute of Molecular Medicine  
of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Accuracy, a main measure of performance of glucose testing systems, is composed of trueness and precision. Accuracy depends on both system design and external interfering factors, which may contribute errors to the system results. These factors are usually classified as environmental, physiological,

and chemical. In this article, I discuss the requirements for accuracy of glucose testing systems (including laboratory analyzers, point-of-care systems, and self-monitoring systems), effects of interferences, and potential solutions to minimize these effects and improve accuracy.

**Key words:** glucose testing, analytical performance, accuracy, precision, diabetes mellitus, glucose meter, point-of-care testing, interfering factors, hematocrit

Измерения глюкозы крови занимают центральное место в лабораторном арсенале диабетологов и эндокринологов, широко применяются врачами других специальностей и служат главным средством самоконтроля у больных сахарным диабетом. Любые системы измерения глюкозы – лабораторные анализаторы, системы для измерений по месту лечения (ИМЛ-системы), индивидуальные глюкометры – должны давать достоверные показания, на которые можно с уверенностью

опереться при диагностике и лечении гипер- и гипогликемии. Это качество систем измерения глюкозы определяется их аналитическими параметрами.

Напомним, что основным аналитическим параметром систем измерения глюкозы является точность, т.е. способность давать результаты, максимально близкие к истинной концентрации глюкозы в пробе крови. Точность складывается из правильности и прецизионности самой системы измерения и, кроме того, она зависит от внешних

факторов. В предыдущем сообщении детально обсуждались понятие правильности и методы ее оценки [3]. В этом номере мы рассмотрим вторую составляющую точности – прецизионность и обсудим еще одну функциональную характеристику систем измерения глюкозы – устойчивость к интерферирующим факторам.

## Прецизионность систем измерения глюкозы

Дадим определение прецизионности исходя из нормативных документов, действующих в России и за рубежом [1, 8].

*Прецизионность системы измерения глюкозы – это степень близости друг к другу результатов нескольких измерений концентрации глюкозы в одной и той же пробе, выполненных с помощью данной системы.*

Чтобы пояснить, как оценивают прецизионность, проведем эксперимент: с помощью госпитального глюкометра измерим концентрацию глюкозы в одной и той же пробе крови 10 раз. Допустим, мы получили следующие результаты: 5,0, 5,1, 5,1, 5,2, 5,2, 5,2, 5,2, 5,3, 5,3, 5,4 ммоль/л. Этот набор результатов можно отобразить графически в виде вариационной кривой (рис. 1).

Полученный набор характеризуется двумя параметрами – *средним значением и стандартным (среднеквадратическим) отклонением.*

Среднее значение ( $\bar{X}$ ) вычисляется по формуле:

$$\bar{X} = \frac{\sum x_i}{n},$$

где  $x_i$  – результаты измерений;  $n$  – общее число измерений.

Стандартное отклонение ( $s$ ) вычисляется по формуле:

$$s = \frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n - 1}.$$

Стандартное отклонение является показателем разброса результатов относительно среднего, т.е. отражает ширину вариационной кривой: чем больше  $s$ , тем больше разброс и тем шире вариационная кривая. Стандартное отклонение измеряется в тех же единицах, что и исходные данные, т.е. в ммоль/л, и может принимать как отрицательные, так и положительные значения.

Более популярный показатель разброса – это коэффициент вариации (coefficient of variation, CV); его называют также относительным стандартным отклонением. CV измеряется в процентах и вычисляется по формуле:

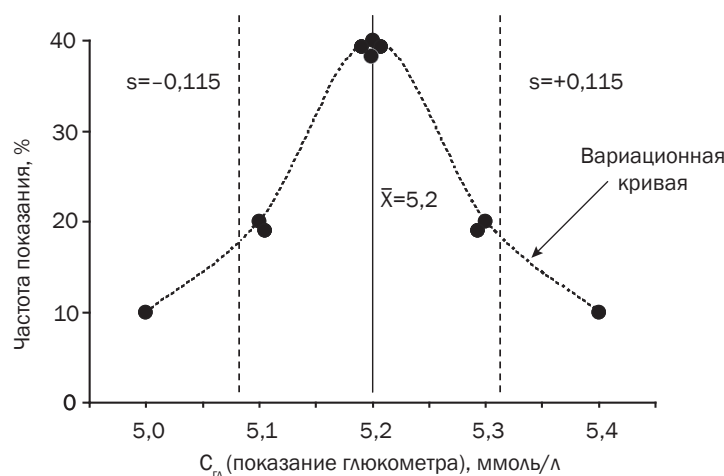
$$CV = \frac{s}{\bar{X}} \times 100 (\%).$$

Стандартное отклонение и коэффициент вариации служат количественными показателями прецизионности: чем они меньше, тем выше прецизионность. В нашем эксперименте  $s=0,115$  ммоль/л,  $CV=2,2\%$ .

Когда системы измерения глюкозы проходят регистрационные испытания, их прецизионность проверяют тремя способами: в совершенно одинаковых, частично одинаковых и неодинаковых условиях. В первом случае говорят о **повторяемости** (прецизионность в условиях повторяемости), во втором – о **частичной прецизионности**, в третьем – о **воспроизводимости** (прецизионность в условиях воспроизводимости). Отличительные особенности этих способов проверки прецизионности представлены в табл. 1.

## Обобщенное представление о точности систем измерения глюкозы

Итак, мы ознакомились с правильностью [3] и прецизионностью и можем теперь сформировать обобщенное представление о точности. Для этого на график (рис. 1) нанесем точку, соответствующую референтной (измеренной с помощью эталонного лабораторного ана-



**Рис. 1.** Результаты эксперимента по оценке прецизионности ИМЛ-глюкометра

В одной пробе крови 10 раз измерили концентрацию глюкозы, показания глюкометра нанесли на график (каждому показанию соответствует одна точка).

Среднее значение ( $\bar{X}$ ) показано сплошной вертикальной линией.

Стандартное отклонение ( $s$ ) показано пунктирными вертикальными линиями.

лизатора) концентрации глюкозы в пробе, которую мы использовали для оценки прецизионности госпитального глюкометра. Допустим, эта концентрация равна 5,05 ммоль/л (рис. 2).

Разность между средним значением результатов глюкометра и референтной концентрацией глюкозы будет равна систематической погрешности глюкометра ( $B$ ), т.е. будет отражать его правильность. В данном случае  $B=5,2-5,05=0,15$  ммоль/л.

Теперь еще раз перечислим полученные аналитические характеристики:

правильность:  $B=+0,15$  ммоль/л;

прецизионность:  $s=\pm 0,115$  ммоль/л,  $CV=2,2\%$ .

Правильность и прецизионность в совокупности характеризуют аналитическую точность испытанного госпитального глюкометра.

### Иерархия и стандарты точности

В предыдущей статье [3] мы классифицировали системы измерения глюкозы на лабораторные системы, системы для ИМЛ-измерений и системы для самостоятельных измерений (например, индивидуальные глюкометры). Иерархия систем измерения глюкозы по их точности совпадает с этой классификацией: на первом месте стоят лабораторные системы, на втором – ИМЛ-системы, на третьем – индивидуальные глюкометры.

Требования к точности разрабатываются экспертами – врачами и лабораторными специалистами и затем утверждаются национальными и международными учреждениями, ответственными за стандартизацию и контроль качества медицинских исследований. В России таким учреждением является Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. В США требования к точности систем измерения глюкозы регламентируются несколькими организациями, в частности Институтом стандартизации клинических лабораторных исследований (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) и Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA). В Европейском союзе эту функцию выполняет Международная организация по стандартизации, ИСО (International Organization for Standardization, ISO). Надо подчеркнуть, что требования ИСО считаются основополагающими не только в странах Евросоюза, но и во многих других, в частности в России и США.

### Лабораторные системы

Требования к точности (правильности и прецизионности) лабораторных систем приведены в табл. 2.

### Системы для ИМЛ-измерений

Международного стандарта точности для ИМЛ-систем измерения глюкозы пока нет, но уже есть руководство

Таблица 1. Характеристики экспериментов по оценке прецизионности систем измерения глюкозы [11]

Условия эксперимента	Вид эксперимента		
	оценка повторяемости	оценка промежуточной прецизионности	оценка воспроизводимости
Система измерения глюкозы <sup>a</sup>	Одна и та же <sup>b</sup>	Одна и та же <sup>b</sup>	Одна и та же <sup>b</sup>
Лаборатория	Одна и та же	Одна и та же	Разные
Сотрудник	Один и тот же	Разные	Разные
Время между измерениями	Один день	Несколько дней	Любое (до нескольких месяцев)

**Примечание.** <sup>a</sup> – система измерения глюкозы включает измерительное устройство (например, глюкометр) и реагенты (например, тест-полоски); <sup>b</sup> – в любых экспериментах по оценке прецизионности обязательно используют одну и ту же систему (одной и той же модели и марки), но разные измерительные устройства и тест-полоски разных партий.

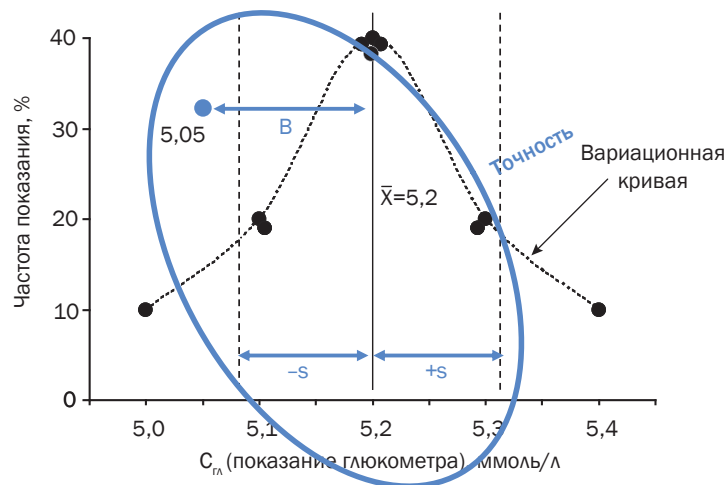


Рис. 2. Правильность и прецизионность – составляющие точности

Результат референтного измерения концентрации глюкозы (5,05 ммоль/л) показан синей точкой.

$B$  – систематическая погрешность (показатель правильности).

$s$  – стандартное отклонение (показатель прецизионности).

**Таблица 2.** Требования к основным аналитическим параметрам лабораторных систем измерения глюкозы

Система	B, % <sup>6</sup>	CV, % <sup>8</sup>
ГХ/МС/РИ <sup>а</sup> [7]	0,3	1,3
Гипотетический анализатор с «идеальным» уровнем точности [14]	1,8	2,3
Анализаторы высокого («мирового») уровня точности [2]	2,3	2,7
Анализаторы среднего уровня точности [2]	4,5	5,3
Анализаторы базового уровня точности [2]	6,8	8,0

**Примечание.** <sup>а</sup> – газовая хроматография – масс-спектрометрия с разбавлением изотопа; <sup>б</sup> – допустимая систематическая погрешность (*bias*);<sup>в</sup> – допустимый коэффициент вариации.

под названием «Измерения глюкозы по месту лечения при острых и хронических заболеваниях» (Point-of-care blood glucose testing in acute and chronic care facilities; POCT<sub>12</sub>-A<sub>3</sub>), разработанное в CLSI [15]. Весьма возможно, что это руководство ляжет в основу будущего международного стандарта.

Согласно POCT<sub>12</sub>-A<sub>3</sub> к ИМЛ-системам предъявляется следующее основное требование: *95% результатов измерений глюкозы, выполненных с помощью ИМЛ-системы, должны отклоняться от референтных значений (полученных с помощью эталонного лабораторного анализатора) не более чем на 12,5% в диапазоне концентраций глюкозы  $\geq 5,55$  ммоль/л и не более чем на 0,67 ммоль/л в диапазоне  $< 5,55$  ммоль/л.*

#### Системы для самостоятельных измерений

Требования к точности индивидуальных глюкометров не такие строгие, как к ИМЛ-системам. Они регламентируются стандартом ISO 15197 «Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus», впервые принятым ИСО в 2003 г. [9]. В России, Беларуси, Казахстане, Кыргызстане, Таджикистане, Узбекистане и Украине в настоящее время действует межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 15197–2011 «Требования к системам мониторинга наблюдения за концентрацией глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета» [4]. Этот документ идентичен стандарту ISO 15197–2003.

Согласно ГОСТ ISO 15197–2011 к индивидуальным глюкометрам предъявляются следующие требования: *95% результатов измерений глюкозы, выполненных с помощью глюкометра, должны отклоняться от референтных значений не более чем на 20% в диапазоне концентраций глюкозы  $\geq 4,2$  ммоль/л и не более чем на 0,83 ммоль/л в диапазоне  $< 4,2$  ммоль/л.*

Недавно в Европе и США вступил в силу модифицированный, более жесткий стандарт ISO 15197–2013, согласно которому 95% результатов измерений глюкозы, выполненных с помощью глюкометра, должны отклоняться от референтных значений не более чем на 15% в диапазоне концентраций глюкозы  $\geq 5,55$  ммоль/л и не более чем на 0,67 ммоль/л в диапазоне  $< 5,55$  ммоль/л [10]. В настоящее время готовится русский перевод этого

стандарта, и он, вероятно, начнет действовать в России с 2015 г.

При разработке требований к точности прежде всего учитываются те задачи, которые планируется решать с помощью той или иной системы. Если, например, система предназначена для постановки диагноза СД, она должна обладать достаточно высокой точностью. Поясним это на примере.

#### Клинический случай

К эндокринологу обращается пациент с симптомами СД. Предположим, что истинный уровень глюкозы в плазме венозной крови у пациента равен 7,4 ммоль/л, т.е. находится в диабетическом диапазоне. Если врач измерит глюкозу откалиброванным по плазме индивидуальным глюкометром, который, согласно стандарту ИСО, имеет право ошибаться на  $\pm 20\%$ , может получиться любой результат в диапазоне между 5,9 и 8,9 ммоль/л. В интервале показаний глюкометра 5,9–6,0 ммоль/л врач констатирует нормогликемию, в интервале 6,1–6,9 ммоль/л – пограничную гипергликемию, а в интервале 7–8,9 ммоль/л – СД. Понятно, что при использовании только данных, полученных от глюкометра, вероятность диагностической ошибки очень высока.

Если у этого же пациента измерить глюкозу с помощью госпитального глюкометра (допустимая погрешность  $\pm 12,5\%$ ), результат может попасть в любую точку между 6,5 и 8,3 ммоль/л. При этом вероятность диагностической ошибки снизится, но не исчезнет.

И, наконец, если измерить глюкозу на лабораторном анализаторе среднего или высокого уровня точности (с погрешностью не более  $\pm 4,5\%$ ), результат будет находиться между 7,07 и 7,73 ммоль/л, т.е. в любом случае попадет в диабетический диапазон. Это позволит врачу с уверенностью диагностировать СД.

Заметим, что в стандартах POCT<sub>12</sub>-A<sub>3</sub>, ISO 15197 и ГОСТ ISO 15197 четко указано, что **показания госпитальных и индивидуальных глюкометров не могут служить основанием для постановки диагноза СД.** Однако это не означает, что такие системы нельзя использовать в диагностическом процессе при подозрении на СД.

#### Почему различается точность разных систем измерения глюкозы?

Точность зависит как от правильности и прецизионности самой системы, так и от случайных погрешностей, вызванных непостоянством условий проведения анализа, например колебаниями температуры, квалификацией медработника (если речь идет о лабораторных системах или ИМЛ-системах) или навыками пациента (если речь идет об индивидуальных глюкометрах).

Лабораторные анализаторы глюкозы имеют малую систематическую погрешность (*B*), низкий коэффициент вариации (*CV*) и защищены от случайных погрешностей. Малая *B* обеспечивается калибровкой этих анализаторов по эталону наивысшего уровня – по стандарту уровня глюкозы SRM917 [3]. Низкий *CV* обусловлен тем, что для измерений глюкозы в разных пробах в лабораторном анализаторе

используется *одна и та же* измерительная ячейка с неизменными физико-химическими характеристиками. Защита от случайных погрешностей обеспечивается конструкцией прибора (например, термостабилизацией измерительной ячейки). Кроме того, современные лабораторные анализаторы сами отбирают из пробы крови или плазмы точный объем, требующийся для измерения. Таким путем устраняется человеческий фактор случайной погрешности.

Меньшая точность ИМЛ-систем и индивидуальных глюкометров обусловлена тем, что они калибруются по лабораторным анализаторам, т.е. по эталонам более низкого уровня, чем SRM917, что приводит к увеличению *B*. Но самый главный источник погрешностей ИМЛ-систем и индивидуальных глюкометров заключается в том, что для *разных проб* используются *различные* измерительные ячейки. В некоторых ИМЛ-системах такими ячейками являются одноразовые кассеты с реагентами, в госпитальных и индивидуальных глюкометрах – тест-полоски. Малейшие колебания соотношений реагентов в реакционных зонах разных кассет или тест-полосок приводят к увеличению *CV*.

Точность госпитальных и индивидуальных глюкометров сильно зависит и от других случайных факторов, например от скорости выполнения анализа. Так, глюкозооксидазные глюкометры будут выдавать разные результаты при измерениях в только что полученной капле крови и в капле, повисевшей 10 с на кончике пальца. Происходит это потому, что кровь на воздухе быстро насыщается кислородом, который влияет на электрохимическую реакцию в тест-полоске.

Еще одна причина низкой точности госпитальных и индивидуальных глюкометров – их миниатюрность. В течение многих лет эволюция этих систем шла по пути снижения объема крови, нужного для анализа. В современных глюкометрах, вернее в их тест-полосках, используются крошечные объемы проб: от 0,3 до 2 мкл (тогда как в лабораторных анализаторах – от 5 до 25 мкл). Понятно, что линейные размеры реакционных зон в тест-полосках очень малы: от 2 до 4 мм. При изменении этих размеров всего на 0,05 мм погрешность измерения может достигать 5% [6]. Большую роль играет и качество ферментного слоя в реакционной зоне: если в этом слое есть бреши, результат измерения будет заниженным.

## Интерферирующие факторы

Под этим названием объединяют любые факторы, которые тем или иным образом действуют на систему измерения глюкозы и снижают ее точность и надежность. Эти факторы, как мы уже говорили, можно разделить на 3 группы:

- 1) физико-химические;
- 2) физиологические и патофизиологические;
- 3) интерферирующие вещества (интерференты).

### Физико-химические факторы

**Температура** влияет на скорость ферментативных и электрохимических реакций. Лабораторные анализаторы глюкозы не чувствительны к температуре, поскольку

измерения идут внутри анализатора, в термостабильных условиях. Напротив, госпитальные и индивидуальные глюкометры очень уязвимы для температурных колебаний, поскольку их тест-полоски находятся в окружающей среде и не могут быть термостабилизированы. Поэтому в программное обеспечение таких систем вводят алгоритмы, которые учитывают температуру и вносят соответствующие поправки в результаты измерения. Благодаря этому глюкометры могут работать в более или менее широких температурных диапазонах, указанных в инструкциях производителей (обычно от +15 до +35 °C). На краях этих диапазонов точность измерений, как правило, несколько снижается, а за их пределами резко падает. Очень важны и температурные условия хранения тест-полосок: при перегреве и замораживании ферменты в полосках частично разрушаются и погрешность измерений увеличивается.

**Влажность** тоже влияет на качество тест-полосок. При избыточной влажности лиофилизированные реагенты в полоске переходят в растворенное состояние. В результате начинаются спонтанные реакции, приводящие к самовосстановлению медиатора (вторичного акцептора электронов).

**Парциальное давление кислорода в воздухе ( $PO_2$ )** – важнейший источник помех для электрохимических глюкозооксидазных глюкометров. В тест-полосках таких глюкометров молекулы  $O_2$  конкурируют с медиатором (феррицианидом) за захват электронов, образующихся при окислении глюкозы. При высоком  $PO_2$  часть ионов феррицианида не захватывает электроны, и глюкометр выдает заниженные результаты. При низком  $PO_2$  (например, на больших высотах) глюкометр выдает завышенные результаты. Глюкозодегидрогеназные глюкометры гораздо меньше зависят от  $PO_2$ .

### Физиологические и патофизиологические факторы

**Гематокрит.** Напомним, что гематокрит – это отношение объема эритроцитов к общему объему крови. У женщин гематокрит колеблется от 37 до 47%, у мужчин – от 40 до 54%, а средним нормальным значением считается 45%. Гематокрит определяют разными способами, например путем центрифугирования в специальных капиллярах (рис. 3А).

Глюкоза в крови равномерно распределена в водной фазе. Вода содержится как в плазме, так и в эритроцитах. При нормальном гематокрите водная фаза в плазме составляет ~93%, в эритроцитах – ~80%, а в цельной крови – ~84%. Поэтому концентрация глюкозы ( $C_m$ ) в плазме превышает  $C_m$  в цельной крови примерно на 11,1%. Это следует из простейшего расчета:  $93:84 = 1,107$ . Например, если  $C_m$  в плазме, измеренная на лабораторном анализаторе, равна 10 ммоль/л, то при нормальном гематокрите (45%)  $C_m$  в цельной крови, измеренная глюкометром, будет меньше примерно на 1,1, т.е. 9 ммоль/л. Отметим, что коэффициент 1,11 рекомендован Международной федерацией клинической биохимии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) для пересчета  $C_m$ , измеренной в цельной крови, в  $C_m$  в плазме.

# ONETOUCH Verio®Pro+

Госпитальная система  
контроля уровня глюкозы крови  
для профессионального использования



Рег.уд. ФСЗ 2012/13353 от 11.12.2012. Рег.уд. ФСЗ 2012/13425 от 27.12.2012. Товар сертифицирован.

На правах рекламы



**Безопасность:** возможность многократной дезинфекции и автоматическое удаление тест-полоски обеспечивают инфекционный контроль



**Надежность:** точность измерений при использовании капиллярной, венозной и артериальной крови



**Простота использования:** без кодирования, предназначен для проведения тестирования большого количества пациентов



Бесплатная горячая линия LifeScan в России:  
8-800-200-83-53 [www.lifescan.ru](http://www.lifescan.ru)

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

При одной и той же  $C_{гг}$  в плазме снижение гематокрита ведет к увеличению, а повышение гематокрита – к уменьшению  $C_{гг}$  в цельной крови. На лабораторных анализаторах  $C_{гг}$  обычно измеряют в плазме, поэтому результат не зависит от гематокрита. Напротив, в госпитальных и индивидуальных глюкометрах пробой служит цельная кровь, и гематокрит очень сильно влияет на результат измерения (рис. 3Б).

В современных госпитальных и индивидуальных глюкометрах есть специальные устройства и программы, корректирующие результат измерения в зависимости от гематокрита. Индивидуальные глюкометры надежно работают при гематокрите в пределах 25–55%, а госпитальные – в пределах 20–60%. Однако гематокрит может выходить за эти пределы при эритропении (например, при тяжелых анемиях) и эритроцитозе (у больных сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями; людей, длительно находящихся на больших высотах; а также при уменьшении объема плазмы). Сильные сдвиги гематокрита наблюдаются и при других состояниях, например при тяжелых инфекциях, болезнях почек. Во всех этих случаях глюкометры могут выдавать результаты, отклоняющиеся от результатов лабораторных анализаторов на 5–20%.

**Насыщение крови  $O_2$  (парциальное давление кислорода в крови,  $PO_2$ )** влияет на процессы измерения глюкозы так же, как  $PO_2$  в воздухе. В крови  $O_2$  содержится главным образом в эритроцитах, но некоторая его часть растворена в плазме. Вместе с плазмой молекулы  $O_2$  попадают в реакционную зону тест-полоски, где они захватывают часть электронов, образующихся при окислении глюкозы, и захваченные электроны «не доходят» до медиатора. Этот захват учитывается глюкометром

в виде поправки к результату измерения (подобно поправке на гематокрит). Однако если  $PO_2$  в крови намного превышает норму, захват электронов усиливается, и глюкометр выдает заниженный результат. Если же  $PO_2$  будет намного ниже нормы, глюкометр выдаст завышенный результат.

Повышение  $PO_2$  в крови наблюдается очень редко: только у пациентов на гипербарической оксигенации. Снижение  $PO_2$  встречается гораздо чаще: при хронических обструктивных заболеваниях легких (например, у больных эмфиземой легких или хроническим бронхитом), а также при быстром подъеме на большие высоты без кислородного аппарата (например, у альпинистов или летчиков). Здесь надо отметить, что все современные госпитальные и индивидуальные глюкометры откалиброваны так, чтобы правильно измерять концентрацию глюкозы на высотах до 3000 м.

**Триглицериды.** В норме уровень триглицеридов в плазме крови не превышает 2,8 ммоль/л. При очень сильном повышении уровня триглицеридов они как бы вытесняют воду из плазмы, из-за чего объем той части плазмы, в которой растворена глюкоза, уменьшается. Поэтому при измерениях глюкозы в пробах крови пациентов с гипертриглицеридемией может получаться заниженный результат. Однако все современные глюкометры безошибочно измеряют глюкозу при уровнях триглицеридов до 30 ммоль/л. Более высокие уровни триглицеридов на практике не встречаются почти никогда.

**Кетоацидоз** – опасное острое осложнение сахарного диабета, особенно характерное для больных сахарным диабетом типа 1 (СД1). При кетоацидозе в плазме накапливаются ацетон,  $\beta$ -оксимасляная и ацетоуксусная кислоты. В результате плазма сильно закисляется (рН стано-

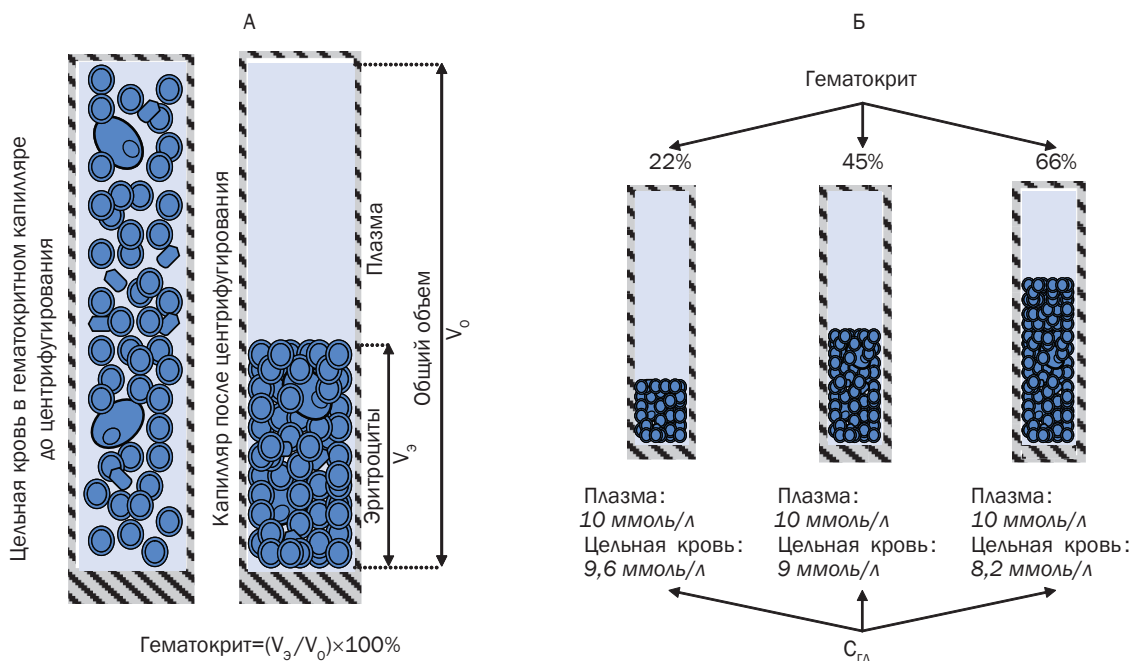


Рис. 3. Влияние гематокрита на результаты глюкометров.

А. Определение гематокрита методом центрифугирования в капилляре.

Б. Изменения концентрации глюкозы ( $C_{гг}$ ) в цельной крови в зависимости от величины гематокрита



вится ниже 7,2). Это приводит к занижению результатов при измерении глюкозы любыми глюкометрами.

**Дегидратация** наблюдается при многих заболеваниях, в частности при кетоацидозе у больных СД1 и при гиперосмолярной гиперосмотической коме у больных сахарным диабетом типа 2 (СД2). Из-за дегидратации уменьшается содержание воды в плазме и одновременно увеличивается гематокрит. Эти сдвиги особенно выражены в капиллярной крови, поэтому они приводят к заниженным результатам при измерениях глюкозы любыми глюкометрами.

### Интерференты

Измерение глюкозы в электрохимических госпитальных и индивидуальных глюкометрах основано на ее окислении ферментами и на переносе электронов от медиатора к электроду. Любые вещества, влияющие на эти процессы, называют интерферирующими веществами или интерферентами.

Примером естественного интерферента может служить **мочевая кислота** – конечный продукт метаболизма пуринов в самых разных тканях и органах. Она поступает из тканей в кровь, растворяется в плазме и выводится из организма почками. В норме уровень мочевой кислоты в плазме не превышает 420 мкмоль/л. Мочевая кислота может окисляться в реакционной зоне тест-полосок без участия ферментов. При этом появляются «лишние» электроны, из-за чего результат измерения глюкозы может оказаться завышенным. Однако этот эффект мочевой кислоты сказывается только при очень высоких ее уровнях в плазме (>500 мкмоль/л). Такие высокие уровни мочевой кислоты наблюдаются у людей с тяжелой подагрой.

Известно множество **лекарственных средств-интерферентов**. Эффекты некоторых из них описаны в табл. 3.

### Защита систем измерения глюкозы от интерферентов

Лабораторные анализаторы глюкозы практически не подвержены влиянию интерферентов, поскольку пробы, используемые в таких системах, перед измерением разводятся в десятки и сотни раз. Напротив, госпитальные и индивидуальные глюкометры очень уязвимы для интерферентов. Поэтому производители глюкометров разрабатывают устройства и алгоритмы, которые учитывают и корректируют эффекты интерферентов. В качестве примера в сильно упрощенном виде опишем технологию SmartScan, разработанную для госпитального глюкометра OneTouch VerioPro+ (LifeScan Johnson & Johnson, США). Эта технология основана на 2 идеях. Первая – это использование 2 пространственно разделенных рабочих электродов – золотого и палладиевого. Палладиевый электрод покрыт смесью фермента и медиатора. На поверхности этого электрода при приложении разности потенциалов происходит окисление восстановленного медиатора (т.е. медиатора, захватившего электроны, образовавшиеся при окислении глюкозы). При этом возникает электрический ток, величина которого пропорциональна концентрации глюкозы в пробе. Кроме того, на поверхности палладиевого электрода окисляются и присутствующие в пробе интерференты, например мочевая кислота. Это приводит к увеличению тока, регистрируемого на палладиевом электроде. На золотом электроде нет фермента и медиатора, поэтому при приложении разности потенциалов на нем окисляются только интерференты. Разность между величинами токов от пал-

Таблица 3. Влияние лекарственных средств на результаты госпитальных и индивидуальных глюкометров

Препарат	Фармакологические свойства, когда применяется	Глюкометр	Ошибка
Парацетамол	Анальгетик. Головная боль, боли в суставах и мышцах, лихорадка	ГО	↓
		ГД	↑
Аскорбиновая кислота	Витамин С. Гиповитаминоз С, физические и умственные перегрузки, кровотечения, плохое заживление ран и другие состояния и заболевания	ГО	↓
		ГД	↑
Леводофа	Антипаркинсоническое средство	ГО	↕
		ГД	↕
Дофамин	Сосудосуживающее средство. Сердечно-сосудистая недостаточность, почечная недостаточность, шок	ГО	↑
		ГД	↑
Ксилоза	Диагностическое средство. Диагностика заболеваний кишечника и поджелудочной железы	ГО	Нет
		ГД	↑
Икодекстрин	Осмоактивное средство. Перитонеальный диализ при хронической почечной недостаточности	ГО	Нет
		ГД	↑
Маннитол	Осмоактивное средство. Отек мозга, глаукома	ГО	↕
		ГД	↕
Мальтоза	Дисахарид, входит в состав препаратов железа и карнитина	ГО	Нет
		ГД	↑

ГО – глюкозооксидазные глюкометры.  
ГД – глюкозодегидрогеназные глюкометры.  
↑ – занижение результата, ↓ – завышение результата, ↕ – возможны оба вида ошибок.

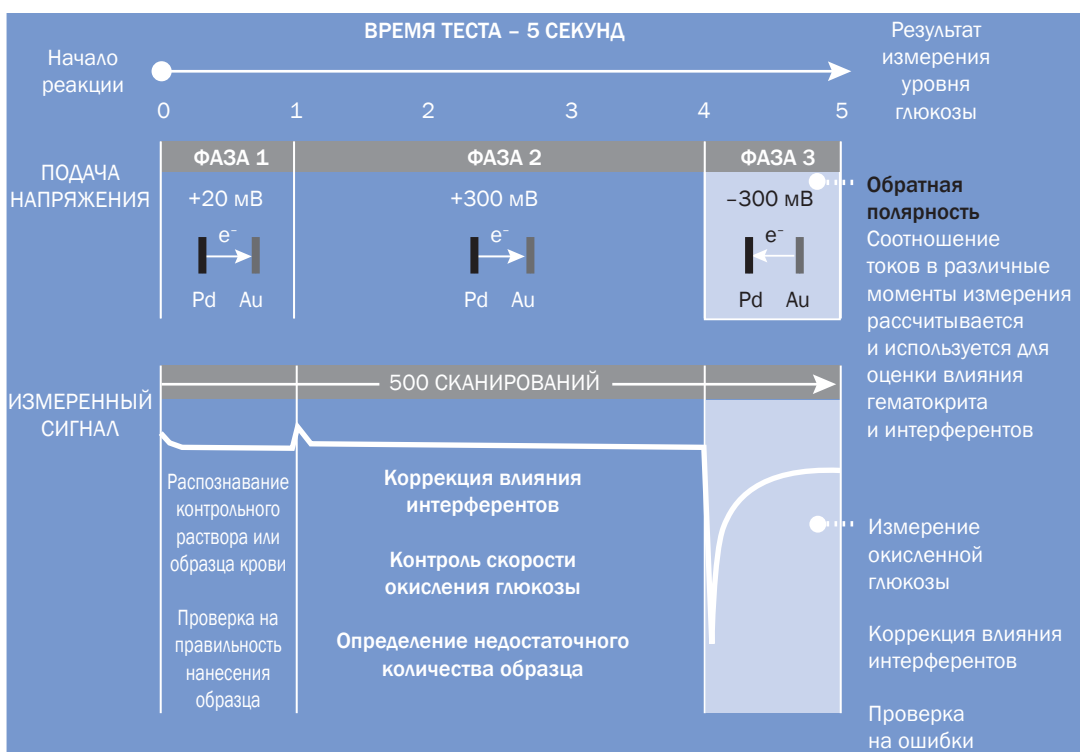


Рис. 4. Технология SmartScan

Таблица 4. Лекарственные средства-интерференты

Вещество	Высокая терапевтическая концентрация, ммоль/л	Максимально допустимая концентрация, ммоль/л	Вещество	Высокая терапевтическая концентрация, ммоль/л	Максимально допустимая концентрация, ммоль/л
Ацетаминофен	0,20	1,12	Гидрохлортиазид	0,0672	0,019
Теofilлин	0,11	0,18	Гидрокодон	$1,7 \times 10^{-4}$	$6,67 \times 10^{-4}$
Ампициллин	0,051	0,15	Ибупровен	0,34	2,3
Атенолол	0,008	0,036	Инсулин	N/A	N/A
Аторвастатин	0,048	0,0128	Леводопа	0,02	0,048
Цефазолин	0,88	5,01	Лидокаин	0,03	0,05
Хлорпропамид	1,30	2,54	Лизиноприл	250	640
Циметидин	0,030	0,077	Маннитол	32,9	93,70
Дигоксин	$2,6 \times 10^{-6}$	$7,3 \times 10^{-6}$	Метформин	0,03	0,30
Добутамин	0,15	0,39	Метилдопа	0,04	0,068
Допамин	0,002	0,005	Фенитоин	0,08	0,19
Эфедрин	$6,1 \times 10^{-4}$	0,011	Пиоглитазон	0,04	0,11
Эпинефрин	0,00175	0,00502	Пралидоксим иодид (РАМ)	4,76	Не используется для пациентов на РАМ-терапии
Эритромицин	0,03	0,079			
Эзетимиб	0,0081	0,023			
Фенофибрат	0,04	0,12			
Фуросемид	0,09	0,17	Прокаинамид	0,05	0,099
Гентамицин	0,02	0,017	Хинидин	0,02	0,029
Гентизиновая кислота	0,04	0,11	Солицилат	2,17	4,16
Глимепирид	0,0055	0,015	Симвастатин	0,06	0,18
Глипизид	0,00224	0,00426	Тетрациклин	0,01	0,32
Глибурид	0,0012	0,0038	Толазамид	0,11	0,30
Гидралазин	0,62	1,87	Толбутамид	0,40	2,29
Аскорбиновая кислота	0,114	0,32	Варфарин	0,010	0,031

**Примечание.** На устойчивость к этим веществам проверены госпитальные глюкометры OneTouch VerioPro + производства компании LifeScan Johnson & Johnson, США [12].

ладиевого и золотого электродов показывает, в какой мере ток на палладиевом электроде создается за счет окисления глюкозы, а в какой – за счет окисления интерферентов. Таким путем удастся оценить эффекты интерферентов и внести соответствующие поправки в результат измерения [5].

Вторая идея технологии SmartScan заключается в сканировании пробы – многократном измерении токов переменного направления в реакционной зоне тест-полоски [13]. Проба сканируется 500 раз за 5 с, что дает огромный массив данных, который обрабатывается статистической программой. Сканирование позволяет учесть и скорректировать не только эффекты химических интерферентов (мочевой кислоты и других метаболитов, лекарственных средств), но и эффекты гематокрита, а также проверить скорость заполнения тест-полоски и объем пробы в реакционной зоне (рис. 4).

## СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

**Тимофеев Алексей Валентинович** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы диабетологических исследований Института молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
E-mail: alvaltim@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения. – М., ГОССТАНДАРТ России, 2002.

2. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 53133.1-2008. Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 1. Пределы допускаемых погрешностей результатов измерения аналитов в клинико-диагностических лабораториях. – М., Стандартинформ, 2009.

3. Тимофеев А. В. Измерения глюкозы по месту лечения: вопросы качества и безопасности. Сообщение 1. Классификация и аналитические характеристики методов измерения глюкозы // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2014. – №1/2. – С. 38–46.

4. Федеральное агентство РФ по техническому регулированию и метрологии. Межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 15197-2011. Системы диагностические in vitro. Требования к системам мониторинга наблюдения за концентрацией глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. – М., Стандартинформ, 2013.

5. Chatelier R.C., Hodges A.M., Verity B. Methods and apparatus for analyzing a sample in the presence of interferences US Patent 8163162B2, 2012.

6. Ginsberg B.H. Factors affecting blood glucose monitoring: sources of errors in measurement // J. Diabetes Sci. Technol. – 2009. – Vol. 3. – P. 903–913.

7. Hannestad U., Lundblad A. Accurate and precise isotope dilution mass spectrometry method for determining glucose in whole blood // Clin. Chem. – 1997. – Vol. 43. – P. 794–800.

8. International Organization for Standardization. International Standard ISO 5725-1. First Edition. Accuracy

of measurement methods and results – Part 1: General principles and definitions. International Organization for Standardization, 1994.

9. International Organization for Standardization. International standard EN ISO 15197:2003. In Vitro diagnostic test systems: requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO, 2003.

10. International Organization for Standardization. International standard ISO 15197. Second Edition. 2013-05-15. In Vitro diagnostic test systems: requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO, 2013.

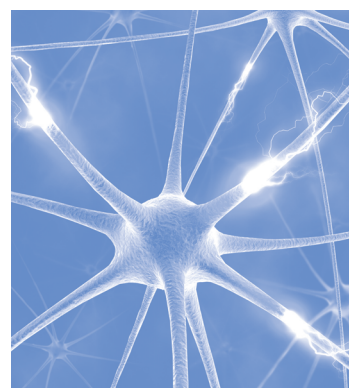
11. Lau A.T. What Are Repeatability and Reproducibility? ASTM Standardization News: [http://www.astm.org/SNEWS/MA\\_2009/datapoints\\_ma09.html](http://www.astm.org/SNEWS/MA_2009/datapoints_ma09.html).

12. LifeScan Johnson & Johnson Co. OneTouch® Verio®Pro+ Blood Glucose Monitoring System: Evaluation of a system designed for multi-patient use by healthcare professionals. 2012 Document #95035 6/12 AW 099-919A.

13. LifeScan Johnson & Johnson Co. OneTouch® Verio®Pro+ blood glucose monitoring system: technical brochure. LifeScan Europe, Division of Cilag GmbH International, 2013, Document AW 099-914B.

14. Ricos C., Ramon F., Salas A. et al. Minimum analytical quality specifications of inter-laboratory comparisons: agreement among Spanish EQAP organizers // Clin. Chem. Lab Med. – 2012. – Vol. 50. – P. 455–461.

15. Sacks D.B., Bruns D.E., Horton J. et al. Clinical and Laboratory Standards Institute. POCT12-A3: point-of-care blood glucose testing in acute and chronic care facilities; approved guideline. – 3rd ed. – CLSI, 2013. – P. 1–64.



# Влияние диабетической полинейропатии на течение хронической венозной недостаточности нижних конечностей у больных сахарным диабетом типа 2

**А.А. Шлякова, К.Г. Корнева,  
Л.Г. Стронгин, М.Н. Кудыкин**

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

Сахарный диабет типа 2 (СД2) и хроническая венозная недостаточность (ХВН) – наиболее распространенные заболевания среди взрослого населения экономически развитых стран. Самым частым осложнением СД2 является диабетическая полинейропатия нижних конечностей (ДПН). В патогенезе ДПН и ХВН есть одно общее

звено – нарушение микроциркуляции крови. На кафедре эндокринологии и внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России было изучено влияние ДПН на течение ХВН и определены подходы к лечению при такого рода сочетанной патологии.

**Ключевые слова:**  
сахарный диабет типа 2, диабетическая полинейропатия, хроническая венозная недостаточность, альфа-липоевая кислота

## The influence of diabetic polyneuropathy on the course of chronic venous insufficiency of the lower limbs in patients with diabetes mellitus type 2

*A. A. Shlyakova, K. G. Korneva,  
L. G. Strongin, M. N. Kudykin*

Nizhny Novgorod State Medical Academy

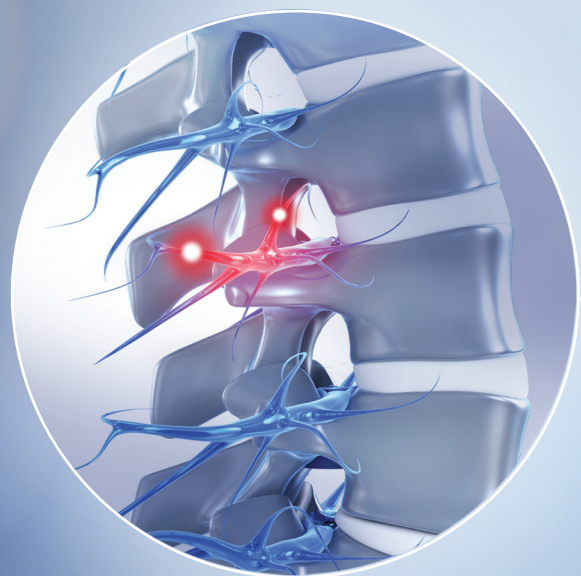
Diabetes mellitus type 2 and chronic venous insufficiency (CVI) are one of the most widespread diseases among the adult population in economically developed countries. The most common complication of DM type 2 is diabetic polyneuropathy of the lower limbs (DPN). The pathogenesis of DPN and CVI has

a common link – a disturbance of microcirculation. At the Department of Endocrinology and internal diseases of Nizhny Novgorod State Medical Academy the influence of the DPN on the course of CVI was studied, the approaches to the treatment of the patients with concomitant diseases were defined.

**Key words:**  
diabetes mellitus type 2, diabetic polyneuropathy, chronic venous insufficiency, alpha lipoic acid

**В** настоящее время сахарный диабет (СД) (преимущественно типа 2 СД2) – одна из основных проблем здравоохранения наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [12]. Данный тип патологии угрожает не только здоровью человека, но и глобальной экономике развитых стран [6]. Уже к 2013 г. у 382 млн

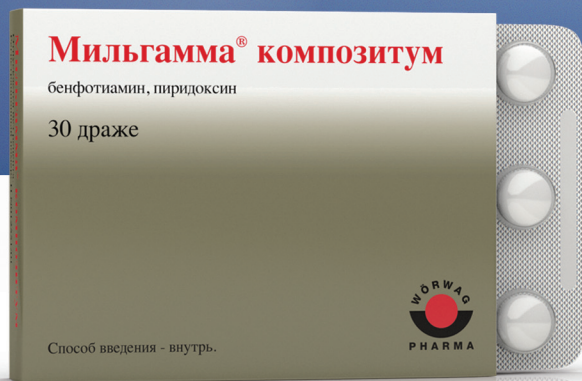
человек был диагностирован СД, а к 2035 г. согласно прогнозам, их число увеличится до 600 млн [10]. Высокая социальная значимость этого заболевания заключается в том, что уже у 10–30% пациентов с СД2 одновременно с постановкой диагноза выявляются микро- и макрососудистые осложнения, приводящие к высокой инвали-



Повреждение  
нервных волокон –  
причина болей  
в спине и шее

# БОЛЬ в спине и шее?

лечить,  
а не просто снимать  
СИМПТОМЫ!



**Мильгамма® композитум**

бенфотиамин, пиридоксин

30 драже

Способ введения - внутрь.



Способ введения - внутрь.

Регистрационный номер: П № 012551/01 от 29.12.2006

РЕКЛАМА

**Мильгамма® композитум**  
Способствует восстановлению нервных волокон

Курс лечения от 30 дней.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

дизации и летальности больных, среди которых значительную часть составляют лица трудоспособного возраста [5]. Диабетическая полинейропатия (ДПН) – одно из самых распространенных осложнений СД, выявляемое у 50% пациентов [14]. Интерес к ДПН постоянно растет в связи с высокой частотой встречаемости, а также полиморфностью и выраженностью клинических проявлений. Хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей не уступает по значимости СД и является глобальной медико-социальной проблемой современности ввиду максимальной частоты встречаемости среди остальных патологий сосудистой системы человека [11, 15]. Согласно статистическим данным, из 35–50 млн жителей России, страдающих ХВН, у 15% выявлены язвенные формы этой болезни [3]. В России инвалидизирующие трофические язвы при ХВН, резистентные к самым современным методам хирургического и консервативного лечения, встречаются более чем у 1,5 млн человек [1, 4]. У больных с ХВН достаточно часто диагностируется СД2. Следует отметить, что пациенты с СД2 особенно подвержены возникновению и прогрессированию ХВН, так как факторы риска для этих болезней общие (нарушение микроциркуляции нижних конечностей, избыточный вес, артериальная гипертензия (АГ), эндотелиальная дисфункция) [9]. На фоне высокой частоты выявления СД2 у пациентов с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) нижних конечностей в современной медицинской литературе практически отсутствуют работы, посвященные изучению течения ХВН при сочетанной патологии. Особый интерес вызывает ДПН (самое распространенное осложнение СД) и ее роль в нарушении венозного кровотока. Новые данные о влиянии ДПН на течение ХВН позволят разработать комплексный подход к лечению больных.

**Цель** – изучить влияние ДПН на течение ХВН нижних конечностей у пациентов с СД2, определить подходы к лечению при сочетанной патологии.

## Материал и методы

Исследование проводилось с 2011 по 2014 г. на базе кафедры эндокринологии и внутренних болезней ГБОУ ВПО НижГМА, отделений сосудистой хирургии и эндокринологии ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13» Нижнего Новгорода. В исследование были включены 80 пациентов с ХВН нижних конечностей: 40 – с сопутствующим СД2 (основная группа) и 40 – без сопутствующего СД2 (контрольная группа).

Диагноз СД устанавливали в соответствии с диагностическими критериями СД, предложенными Комитетом экспертов ВОЗ (1999). Диагноз ХВН устанавливали в соответствии с международной классификацией хронических заболеваний вен (ХЗВ) нижних конечностей по системе CEAP (Международная классификация хронических заболеваний вен нижних конечностей – Communications Electronic Attack Payload) [7]. При оценке степени тяжести ХВН также использовали классификацию, предложенную Советом экспертов (Москва, 2000). Критерии исключения: СД1

и другие специфические типы СД, декомпенсированная соматическая патология, диагностированное онкологическое заболевание на момент включения в исследование, IV стадия хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Группы статистически значимо не различались по возрасту и полу.

Медиана возраста пациентов основной группы составила 61 [57, 64] год и 59 [50, 74] лет в контрольной группе. Среди пациентов преобладали женщины: 87,5% в основной группе, 72,5% – в контрольной ( $p=0,09$ ). Клиническое неврологическое обследование проводилось с применением шкалы НДС (Нейропатический дисфункциональный счет), разработанной М.Ж. Young [16]. Оценка интенсивности патологических ощущений по ДПН проводилась с использованием шкал НСС (Нейропатический симптоматический счет) и ОСС (Общий симптоматический счет), предложенных D. Ziegler (1995). У всех пациентов был выявлен ведущий клинический синдром ХВН (отечный, болевой, варикозный и трофические изменения). Степень выраженности каждого синдрома оценивалась с использованием 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Выраженность субъективных симптомов ХВН анализировали с использованием балльной клинической шкалы оценки тяжести заболевания Venous Clinical Severity Score (VCSS). Для исследования функционального состояния мышц и периферических нервов всем пациентам была выполнена стимуляционная электронейромиография нижних конечностей (ЭНМГ) с помощью 4-канального компьютерного электронейромиографа «Нейрон-Спектр-4/ВПП» с программным обеспечением на платформе NET. Для двигательных нервов (*n. tibialis*, *n. peroneus*) определялись скорость распространения возбуждения (СРВ), амплитуда М-ответа и резидуальная латентность (РЛ). Для чувствительных волокон (*n. suralis*) – СРВ и амплитуда потенциала действия (ПД). Статистическая обработка выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. Был проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена, для сравнения средних в двух независимых группах данных использовался непараметрический критерий Манна–Уитни (данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов (ИКИ)), параметрический *t*-тест Стьюдента (данные представлены в виде  $Mean \pm SD$ , где *Mean* – среднее значение показателя, *SD* – стандартное отклонение), при оценке различия долей –  $\chi^2$  критерий Пирсона. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

При оценке субъективных симптомов и степени тяжести ДПН отмечены достоверные различия по шкалам НДС, НСС и ОСС, что свидетельствует о наличии ДПН у пациентов с СД2 (табл. 1).

Для дальнейшего анализа пациенты с СД2 были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты с ДПН ( $n=33$ ), 2-я – без ДПН ( $n=7$ ) (табл. 2).

**Таблица 1.** Показатели шкал НДС, ОСС и НСС в группах

Шкала	Основная группа, баллов	Контрольная группа, баллов	<i>p</i>
НДС	9,7±4,5	2,9±2,1	<0,0001
НСС	6,0±2,6	2,7±1,5	<0,0001
ОСС	3,2±2,7	1,3±1,4	0,0004

**Таблица 2.** Хроническая венозная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и диабетической полинейропатией (1-я группа) и нее (2-я группа)

Характеристики ХВН	1-я группа (n=33)	2-я группа (n=7)	<i>p</i>
Класс ХВН по CEAP	4,4±0,86	2,7±0,5	<0,001
Тяжесть ХВН	2,4±0,55	1,7±0,5	0,01
Ведущий трофический синдром	54,5%	0%	0,008
Трофический синдром по ВАШ	7,8±3,1	3,1±3,4	0,003
VCSS	9,8±3,2	6,3±1,6	0,006

Как видно из табл. 2, у пациентов с СД2 и ДПН отмечается более тяжелое течение ХВН, наблюдаются выраженные трофические изменения. При проведении корреляционного анализа у пациентов с СД2 выявлена тесная связь между шкалами оценки ДПН и клиническими характеристиками тяжести и течения ХВН (табл. 3).

В результате проведенного анализа были получены положительные корреляционные связи между НДС, НСС, ОСС и тяжестью ХВН, трофическими нарушениями, а также VCSS, что подтверждает влияние ДПН на тяжесть и течение ХВН у пациентов с сопутствующим СД2.

Некоторые субъективные симптомы ХЗВ в сравниваемых группах статистически значимо различались: жжение было выявлено у 20% (n=8) пациентов контрольной группы и 75% (n=30) из основной (p<0,0001); боль – 87,5% (n=35) в контрольной, 60% (n=24) в основной (p=0,005). Это показывает существенное влияние ДПН на клинические проявления ХВН. В то же время судороги – симптом, характерный как для ХВН, так и для ДПН. Статистически значимых отличий по данному критерию в обеих группах не выявлено. Стойкие отеки (2 или 3 балла по VCSS) преобладали у 50% пациентов с СД2 (n=20) и 20% пациентов контрольной группы (n=8), (p=0,006).

**Таблица 3.** Корреляционные связи НДС, НСС, ОСС с клиническими характеристиками хронической венозной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом типа 2

Признаки ХВН	НДС		НСС		ОСС	
	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>p</i>
Класс ХВН по CEAP	0,65	<0,0001	0,39	0,01	0,43	0,005
Тяжесть ХВН	0,49	0,001	0,33	0,03	0,36	0,02
Отечный синдром по ВАШ	0,16	0,3	-0,08	0,6	-0,02	0,8
Варикозный синдром по ВАШ	-0,07	0,6	0,2	0,08	0,2	0,1
Болевой синдром по ВАШ	-0,02	0,8	0,1	0,4	0,33	0,03
Трофический синдром по ВАШ	0,63	<0,0001	0,14	0,3	0,4	0,009
VCSS	0,59	<0,0001	0,23	0,006	0,43	0,15

Так как патологические изменения нервных структур нижних конечностей нарастают в дистальном направлении [2], при проведении ЭНМГ-исследования авторы изучили функционирование двигательных нервов *n. peroneus* и *n. tibialis* и чувствительного нерва *n. suralis*. Выявлены значительные изменения ЭНМГ-параметров у пациентов с СД2, статистически значимо отличающиеся от параметров контрольной группы (табл. 4).

Как видно из табл. 4, у пациентов с СД2 по двигательным нервам: снижены амплитуды М-ответа, СРВ, увеличена РЛ и нарушено проведение по чувствительным нервам (снижены СРВ и амплитуда ПД).

Для дальнейшего анализа пациенты с СД2 были разделены на 2 группы по классификации CEAP: 1-я группа – с трофическими изменениями нижних конечностей (класс С4–С6), 2-я группа – без трофических изменений (класс С1–С3), (табл. 5).

Анализируя данные табл. 5, авторы отметили, что у пациентов с СД2 и трофическими изменениями нижних конечностей (класс С4–С6 по CEAP) более выражены нарушения функционирования двигательных нервов: статистически значимо ниже амплитуда М-ответа по *n. tibialis*, СРВ по *n. peroneus*, наблюдается тенденция к преоблада-

**Таблица 4.** Средние значения ЭНМГ-параметров периферических нервов в исследуемых группах

Нерв	Показатели ЭНМГ	Нормальные показатели	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=33)	<i>p</i>
<i>n. tibialis</i>	A (амплитуда) М-ответа, мВ	≥3	5,8 [3,3; 5,9]	9,3 [5,4; 14,8]	0,0009
	РЛ, мс	≤2	2,5 [2,1; 3,8]	1,8 [1,6; 2,4]	<0,0001
	СРВ, м/с	≥40	38 [34,6; 43]	44,8 [42; 49]	<0,0001
<i>n. peroneus</i>	A М-ответа, мВ	≥3	2,8 [1,4; 4,1]	4,3 [2,5; 4,8]	0,01
	РЛ, мс	≤2	2,4 [2,1; 2,8]	2,5 [2,2; 2,9]	0,49
	СРВ, м/с	≥40	44 [41; 47]	48,5 [46; 52]	<0,0001
<i>n. suralis</i>	A ПД, мкВ	≥10	3,1 [2,5; 5,1]	8 [4; 10]	0,0002
	СРВ, м/с	≥50	36,8 [26; 39,6]	47 [41; 50]	<0,0001

**Таблица 5.** Показатели ЭНМГ у пациентов с сахарным диабетом типа 2 с трофическими изменениями нижних конечностей (1-я группа), без трофических изменений (2-я группа)

Изучаемый нерв	Показатели ЭНМГ	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=10)	p
<i>n. tibialis</i>	A M-ответа, мВ	5,4 [2,9; 6,6]	8,3 [6,4; 10,7]	0,007
	РЛ, мс	2,8 [2,2; 3,8]	2,3 [2,1; 3,1]	0,4
	СРВ, м/с	37 [34; 42,6]	40,5 [36; 44]	0,3
<i>n. peroneus</i>	A M-ответа, мВ	2,5 [1,3; 4,1]	3,1 [2,7; 4,1]	0,2
	РЛ, мс	2,4 [2,1; 2,9]	2,5 [2,3; 2,6]	0,7
	СРВ, м/с	42,8 [41,0; 46,5]	46,8 [45,7; 51,0]	0,01
<i>n. suralis</i>	A ПД, мкВ	3,1 [2,3; 4,7]	5,0 [2,9; 5,8]	0,2
	СРВ, м/с	36,4 [25; 41]	37,4 [34; 38]	0,8

нию РЛ по *n. tibialis*. Что касается чувствительных нервов, выявлена тенденция к снижению амплитуды ПД и СРВ.

Таким образом, достижение целевых значений глюкозы крови и назначение препаратов, влияющих на патогенетические механизмы развития ДПН, могут способствовать снижению клинических проявлений ХВН. На сегодняшний день наиболее эффективным и доступным средством патогенетической терапии можно считать альфа-липоевую/тиоктовую кислоту (АЛК). АЛК восстанавливает нарушенный энергетический обмен путем активации митохондрий и увеличения содержания АТФ в клетках, а также является мощным антиоксидантом. Кроме того, АЛК оказывает выраженное нейропротекторное действие, стимулирует рост нервных окончаний, улучшает эндоневральный кровоток и восстанавливает проводимость по нерву, это касается и вегетативной нервной системы [13]. Эффективность применения АЛК в лечении ДПН подтверждена целым рядом клинических исследований [8, 17, 18]. Терапия АЛК способствует не только регрессу клинической симптома-

тики, но и улучшает объективные показатели функционирования периферической нервной системы.

## Заключение

У пациентов с сахарным диабетом типа 2 диабетическая полинейропатия отягощает течение хронической венозной недостаточности путем усиления трофических нарушений. Поражение двигательных волокон нижних конечностей, по данным ЭНМГ, ассоциируется с более тяжелой степенью хронической венозной недостаточности. Патогенетическая терапия диабетической нейропатии тиаконовой кислотой может приводить к снижению симптоматики, а также является мерой профилактики развития тяжелых форм хронической венозной недостаточности с трофическими язвами и приводит к улучшению качества жизни больных, а также снижению риска потери трудоспособности у пациентов с сочетанной патологией.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Стронгин Леонид Григорьевич** – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

E-mail: malstrong@mail.ru

**Кудыкин Максим Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры экстремальной хирургии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

E-mail: flebo@narod.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Богачев В.Ю. Хронические заболевания вен нижних конечностей: от патогенеза к лечению и профилактике // Ангиология и сосуд. хир. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 65–72.

2. Демидова И.Ю., Храмылин В.Н., Игнатова О.Ю. Диабетическая дистальная полинейропатия // Эндокрин. хир. – 2008. – № 1(2). – С. 29–39.

3. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. Флебология: Руководство для врачей / Под ред. В.С. Савельева. – М., 2001. – 175 с.

4. Сапелкин С. В. Осложненные формы хронической венозной недостаточности: современные тенденции про-

филактики и лечения // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9, № 7.

5. Шишкова В.Н. Диабетон МВ в лечении сахарного диабета 2-го типа. // Пробл. эндокринологии. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 3–7.

6. Chen L., Magliano D.J., Zimmet P.Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives // Nat. Rev. Endocrinol. – 2012. – Vol. 8. – P. 228–236.

7. Eklof B. Revision of the CEAP classification // Medicographia. – 2006. – Vol. 28, № 2. – P. 175–180.



8. *Foster T.S.* Efficacy and safety of  $\alpha$ -lipoic acid supplementation in the treatment of symptomatic diabetic neuropathy // *Diabetes Educator*. – 2007. – Vol. 33, N 1. – P. 111–117.
9. *Francesco Ferrara, Giovanni Ferrara.* Studio Flebologico Ferrara, Acerra, Naples, Italy. Sclerotherapy in the patient with diabetes: indications and results // *Phlebology*. – 2012. – Vol. 19, N 4. – P. 193.
10. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. – Brussels: International Diabetes Federation, 2013.
11. *Kendler M., Zajitschek J., Simon J.C., Wetzig T.* Diagnostic procedures for venous problems // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2010. – Vol. 8, N 11. – P. 903–910.
12. *Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 2095–2128.
13. *Stevens M.J., Obrosova I., Xianghui Cao et al.* Effects of DL- $\alpha$ -lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes*. – 2000 June. – Vol. 49. – P. 1006–1015.
14. *Tesfaye S. et al.* Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – P. 2285–2293.
15. Transilluminated powered phlebectomy: Advantages and Disadvantages of a New Technique / *A. Shamiyeh, P. Schrenk, E. Huber et al.* // *Dermatol. Surg.* – 2003. – Vol. 29. – P. 616–619.
16. *Young M.J., Boulton A.J.M., MacLeod A.F. et al.* A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // *Diabetologia*. – 1993. – Vol. 36. – P. 150–154.
17. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicentre randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22. – P. 1296–301.
18. *Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al.* Oral treatment with  $\alpha$ -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy (The SYDNEY 2 trial) // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 2365–2370.

# Роль комплексного подхода в повышении эффективности лечения ожирения



О.Л. Андрианова<sup>1</sup>, Г.Х. Мирсаева<sup>1</sup>,  
Р.С. Низамутдинова<sup>1</sup>,  
Л.А. Ибрагимова<sup>1</sup>, Э.М. Салахов<sup>2</sup>,  
Н.В. Кокина<sup>2</sup>, П.С. Гусева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

<sup>2</sup> МУ «Поликлиника № 46», Уфа

<sup>3</sup> ГАУЗ «Республиканская клиническая больница № 1», Уфа

Ожирение характеризуется повышенным риском развития сахарного диабета, ишемической болезни сердца, а также гипертонической болезни. Снижение массы тела на 5–10% от исходного уровня сопровождается значительным улучшением течения сопутствующих заболеваний. В данной ста-

тье проанализированы эффективность проведения терапевтического обучения пациентов с ожирением, а также результаты назначения Редуксина® пациентам с ожирением и комбинации Редуксина® (сIBUTРАМИН + МКЦ) и Метформина больным с сахарным диабетом типа 2 и ожирением.

## Ключевые слова:

ожирение, сахарный диабет типа 2, терапевтическое обучение больных, лечение, профилактика, Редуксин®, Метформин

## Role of complex approach in improvement of the weight-reducing treatment effectiveness

*O.L. Andrianova<sup>1</sup>, G.H. Mirsayeva<sup>1</sup>,  
R.S. Nizamutdinova<sup>1</sup>, L.A. Ibragimova<sup>1</sup>,  
E.M. Salakhov<sup>2</sup>, N.V. Kokina<sup>2</sup>, P.S. Guseva<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa

<sup>2</sup> Municipal Institution Polyclinic N 46

<sup>3</sup> Republic Clinical Hospital N 1, Ufa

Obesity increases the risk of developing diabetes mellitus, ischemic heart disease and hypertensive disease. 5–10% weight loss is accompanied by significant improvement of comorbid conditions. This article shows efficiency

of therapeutic training for patients with obesity, and describes the results of using Reduxin for patients with obesity and combination of Reduxin and Metformin for patients with obesity and diabetes mellitus type 2.

## Key words:

obesity, diabetes mellitus type 2, patients therapeutic training, treatment, prevention, Reduxin, Metformin

Ожирение – одно из наиболее распространенных заболеваний в мире. Ожирением [при индексе массы тела (ИМТ) >30 кг/м<sup>2</sup>] страдают от 9 до 57% взрослого населения развитых стран мира [2, 3]. Ожирение характеризуется развитием осложнений, приводящих к ранней инвалидизации пациентов молодого возраста, а также снижением общей продолжительности жизни в среднем на 7–12 лет в связи с развитием

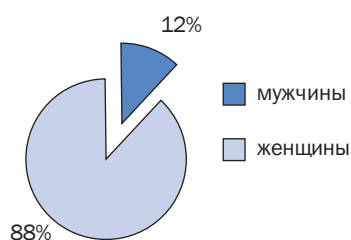
тяжелых сопутствующих заболеваний. У лиц с ожирением относительный риск сахарного диабета типа 2 (СД2) в 3 раза выше по сравнению с риском в популяции в целом; в 2–3 раза выше риск ишемической болезни сердца и гипертонической болезни [1, 3–5]. Показано, что снижение массы тела на 5–10% от исходной сопровождается значительным улучшением течения сопутствующих заболеваний. Главная цель лечения – снижение

риска осложнений. В качестве методов лечения выступают как терапевтическое обучение больных, самоконтроль, рациональное питание, адекватная физическая активность, так и медикаментозная терапия и хирургические вмешательства.

**Цель** – оценить эффективность обучения и медикаментозного лечения больных ожирением и СД2.

## Материал и методы

При МУ «Поликлиника № 46» с ноября 2012 г. действует Региональный образовательный центр для пациентов с ожирением и СД2. Занятия проводятся в группах по 7–10 человек. Имеются пособия, слайды, видеофильмы, плакаты и памятки для пациентов. За время работы центра были обучены 112 пациентов – 100 (88%) женщин и 12 (12%) мужчин (см. рисунок) в возрасте от 20 до 56 лет, с длительностью избыточной массы тела от 2 до 18 лет.



Разделение группы пациентов с ожирением, проходивших курс терапевтического обучения по половому признаку

Полный курс обучения прошли 87% пациентов. За время пребывания в РОЦ всем пациентам были проведены осмотр, расчет индивидуального суточного пищевого рациона и медикаментозная терапия.

Артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 35 (31%) больных, систолическое артериальное давление составило  $147,6 \pm 13,1$ , диастолическое артериальное давление –  $90,7 \pm 1,7$  мм рт.ст. У 35% больных диагностирована гиперхолестеринемия, средний уровень холестерина –  $5,6 \pm 0,2$  ммоль/л. У 8% – обнаружена нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), а у 23% – СД2. Ожирение по абдоминальному типу имело место у всех больных. ИМТ составил  $37,4 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup>. Ожирение I степени диагностировано у 42%, II – у 36,5%, III – у 11,4% больных. Окружность талии (ОТ) у мужчин составила в среднем  $114 \pm 2,5$  см. Окружность талии у женщин –  $100 \pm 2,8$  см, ОТ > 88 см была у 78% женщин. Из анамнестических данных было установлено, что у 95% больных ожирение развивалось в возрасте от 26 до 43 лет и предшествовало выявлению сердечно-сосудистых заболеваний и/или диабета в течение 6–14 лет.

Степень ожирения коррелировала с низким уровнем физической активности. У всех пациентов с ожирением отмечалось снижение переносимости физических нагрузок и качества жизни. По данным исследования, все пациенты с ожирением имели заниженную самооценку, а также испытывали эмоциональный дистресс. Хронический гастрит наблюдался у 22% с ожирением I степени, у 47%

со II и у 55% пациентов с III степенью ожирения. Патология желчевыводящей системы выявлена у 24%. При этом желчнокаменная болезнь наблюдалась в 5% случаев при I степени ожирения, в 11% – при II и в 7% – при III. Хронический холецистит обнаружен: при I степени ожирения у 10% больных, при II и III степени – у 11 и 7% пациентов соответственно. Хронический панкреатит при I степени ожирения выявлен у 2% больных, при II – у 8%, при III степени – у 7%. Частота неалкогольной жировой болезни печени была 65%. Первичный остеоартроз с поражением коленных и тазобедренных суставов встречался в 13% случаев при I степени ожирения, в 22% при II и в 22% случаев при III степени. Безуспешные попытки снижения веса в прошлом отмечали 77% пациентов.

## Результаты

Во время прохождения курса терапевтического обучения, всем пациентам была дана достоверная информация об их заболевании, а также была сформирована и повышена мотивация по коррекции поведения. По субъективным оценкам больных, после прохождения курса обучения их психологическое состояние улучшилось (см. таблицу).

Субъективная оценка курса терапевтического обучения пациентами по шкале от 1 до 5 баллов

Показатель	до обучения	после обучения
Осведомленность о заболевании	3,8	4,4
Отношение к заболеванию	4,1	4,8
Отношение к лечению	3,2	4,7
Мотивация	4,2	4,5
Настроение	3,7	4,3

Пациенты продемонстрировали повышение уровня знаний о своем заболевании и его осложнениях, овладели навыками расчета суточного пищевого рациона. Во время обучения пациенты осуществляли контроль за своим образом жизни при помощи дневников, где отмечали динамику суточного калоража, физических нагрузок, артериального давления и массы тела.

В 1-й группе больных (35 человек – 31%) применялись немедикаментозные методы, во 2-й группе (42 человека – 38%) проводили терапию Редуксином® (10 мг), в 3-й группе больных (35 человек – 31%) использовали Редуксин® (10 мг) в комбинации с Метформином (1500 мг). Наблюдение продолжалось 24 нед. По итогам исследования было выявлено, что в группе пациентов, получавших Редуксин® или Редуксин® в комбинации с Метформином, масса тела снизилась достоверно больше, чем в 1-й группе. Среднее снижение в 1-й группе составило  $6,4 \pm 1,6$  кг, во 2-й –  $8,3 \pm 1,2$  кг и в 3-й –  $8,8 \pm 1,4$  кг. Снижение массы тела было клинически значимо: в 1-й группе – >5% у 50% пациентов, во 2-й группе – >5% у 55% пациентов и более 10% у 45%; в 3-й группе – более 5% у 52% пациентов и >10% у 48%. Уменьшение ОТ было на  $4,4 \pm 1,8$  см в 1-й группе, на  $8,5 \pm 1,2$  см во 2-й и на  $10,4 \pm 1,4$  см в 3-й. В период терапии Редуксином® проводился офисный контроль и самоконтроль артериального давления и частоты сердечных сокращений, полученные результаты не продемонстри-

ровали увеличения показателей. У пациентов, имевших НТГ до лечения, отмечалась нормализация показателей углеводного обмена. У пациентов с сахарным диабетом наблюдались достоверное снижение среднего уровня гликированного гемоглобина с  $7,9\pm 0,3$  до  $7,2\pm 0,2\%$  и достижение целевого метаболического контроля у 72%.

## Выводы

Открытие образовательных центров для пациентов с ожирением является неотъемлемой частью мер по улучшению медицинского обеспечения этой кате-

гории пациентов. Формирование нового стиля пищевого поведения, физической активности, применение патогенетических средств – основа успешного лечения ожирения. Терапия Редуксином® 10 мг и комбинацией Редуксина® 10 мг и Метформина 1500 мг позволила достичь целевых показателей снижения веса и уменьшения ОТ, при этом не отмечено значимых побочных эффектов. Клиническая эффективность, хорошая переносимость комбинации Редуксин® (сIBUTРАМИН + МКЦ) 10 мг и Метформин 1500 мг позволяют снизить массу тела у больных с нарушениями углеводного обмена и достичь компенсации заболевания.


## СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

**Андреанова Ольга Леонидовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

E-mail: aolrld7@yandex.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение: Пер. с англ. – М.: Бином, 2006. – 240 с.
2. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Кн. 1: Пер. с англ. – М.: Бином, 2011. – 696 с.
3. Ожирение / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 456 с.
4. Ожирение / Под ред. А.Ю. Барановского, Н.В. Ворохобиной. – СПб.: Диалект, 2007. – 240 с.
5. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2008. – 324 с.



# РЕДУКСИН® – ЛИДЕР РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВЕСА В РОССИИ<sup>1</sup>



РУ/ИЛС-002110

- Редуксин обладает самой широкой доказательной базой по безопасности применения среди всех сибутраминсодержащих препаратов<sup>2</sup>
- Редуксин доказанно снижает вес, а также проявляет плейотропный эффект (способствует нормализации уровня ЛПНП, ЛПВП, ЧСС, САД, ДАД)<sup>3</sup>
- Редуксин позволяет сформировать правильное пищевое поведение, что способствует сохранению достигнутого результата на длительное время<sup>4</sup>
- Редуксин имеет удобный режим приема: 1 капсула утром, независимо от приема пищи<sup>5</sup>

[reduxin.pro](http://reduxin.pro)



ПОДРОБНЕЕ О ПРОГРАММЕ  
МОЖНО УЗНАТЬ НА САЙТЕ  
[primavera.pro](http://primavera.pro)

И ПО ТЕЛЕФОНУ  
БЕСПЛАТНОЙ ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ  
**8 800 100 102 1**



РЕКЛАМА

Литература: 1. По данным "Ай Эм Эс Хэлс" по итогам периода январь-октябрь 2013 г. 2. Аметов А.С. Эффективное лечение ожирения - путь борьбы с эпидемией Diabetes mellipidus. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013; 5: спецвыпуск: 7-11. 3. Журавлева Н.В. Рациональная фармакотерапия ожирения: особенности применения препарата Редуксин. Вестник семейной медицины. 2013; 4. 4. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013; 5: спецвыпуск: 3-6. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Редуксин.

## ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

# Лечение ожирения у пациентов центров здоровья: выбор методов и оценка эффективности



**Е.Н. Лобыкина**

ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России

В статье проанализирована деятельность 2 Центров здоровья в г. Новокузнецке по организации медицинской помощи пациентам с избыточной массой тела и ожирением. Центры здоровья, за счет наличия в их штате врача-диетолога, являются наиболее удобными для пациентов с избыточной массой тела и ожирением медицинскими учреждениями, в которых возможна реализация наблюда-

тельных программ. Сочетание групповой (в «Школе рационального питания») и индивидуальных форм консультирования позволяет не только обучить пациента навыкам правильного питания, выделить через 1 мес группу пациентов, нуждающихся в подключении медикаментозного лечения [Редуксин® (сIBUTРАМИН + МКЦ)], но и осуществлять за ними длительное динамическое наблюдение.

## Ключевые слова:

Центр здоровья, обучение пациентов, Школа рационального питания, лечение ожирения, Редуксин®

## Patients' weight-reducing treatment in health centers: choice of methods and estimation of efficiency

*E. N. Lobykina*

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine

The paper discusses the activities of two Health Centers in Novokuznetsk designed for the organization of care for patients with overweight and obesity. Health Centers are the most comfortable cites for patients with overweight and obesity where they can participate in non-interventional monitor-

ing program. Combination of group consulting (like a «The School of health nutrition») and individual consulting forms allows to teach the patient proper nutrition skills, to determine patient's group for medical treatment (Reduxine) and provide prolonged dynamic observation.

## Key words:

Health Center, patient's education, School of healthy nutrition, obesity treatment, Reduxine®

**В**ысокая распространенность избыточной массы тела и ожирения среди населения Российской Федерации и развитие многочисленных осложнений данного заболевания ставят перед врачами задачу поиска наиболее эффективных методов лечения данной патологии. В основе современного лечения алиментарного ожирения лежит признание хронического характера заболевания и, следовательно, необходимости проведения длительного лечения.

Существующие способы лечения ожирения часто имеют низкую результативность, особенно на этапе удержания массы тела. Одна из причин этого – низкая комплаентность пациентов.

Врачебное консультирование пациентов с избыточной массой тела и ожирением осуществляется как индивидуально, так и в группе. Консультирование на базе амбулаторно-профилактических отделений медицинской организации (индивидуальное) имеет свои

особенности: к сожалению, за 15 минут, отведенные на врачебный прием, невозможно провести полноценное обследование, обучить расчету суточного питания и назначить лечение. Групповое консультирование пациентов, которое проводится в Школах здоровья, имеет преимущества в виду наличия большего количества времени, отведенного на занятия, и их частоты (3–4 занятия).

С 2009 г. присутствие в организованных по всей стране Центрах здоровья (ЦЗ) штатной должности врача-диетолога расширило возможность получения населением с избыточной массой тела и ожирением консультаций по различным аспектам правильного питания, в том числе и по снижению массы тела.

**Цель** данного исследования – провести анализ оказанной лечебно-профилактической помощи пациентам с избыточной массой тела и ожирением в Центрах здоровья.

## Материал и методы

За 2010–2013 гг. к врачу диетологу 2-х ЦЗ г. Новокузнецка обратился 501 человек в возрасте 18–66 лет: 482 (96,2%) женщины и 19 (3,8%) мужчин. Из них 76 пациентов посетили индивидуальные консультации диетолога (в течение первого года работы ЦЗ), а 425 – групповые. Всем пациентам было проведено стандартное обследование, в том числе антропометрия, биоимпедансометрия, определены индекс массы тела, рассчитана суточная калорийность питания, исследованы уровни холестерина и глюкозы крови.

Особенности пищевого поведения (ПП) и информированность в вопросах питания были изучены у 425 человек методом социологического опроса с помощью разработанной «Анкеты по изучению питания и особенностей пищевого поведения», которую респонденты заполняли в присутствии интервьюера.

Эффективность занятий пациентов в Школе рационального питания (далее – Школа) была оценена путем изучения уровня информированности слушателей в вопросах питания (социологический метод), их антропометрических данных (массы тела), измеренных у 188 пациентов через 1 и 3 мес после начала обучения. Данные для исследования были получены на основании наблюдения динамики массы тела и результатов анкетирования. В ходе проведения исследования пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й (131 человек) на фоне избыточного веса были диагностированы гиперхолестеринемия, гипергликемия и повышение артериального давления; 2-ю группу (57 человек) составили больные без сопутствующих метаболических нарушений.

## Результаты

Из всех обратившихся к диетологу пациентов у 2,4% диагностирован дефицит массы тела, у 56,5% – избыточная масса тела, у 30,1% – ожирение I степени и у 11,0% – ожирение II степени. Индекс массы тела (ИМТ) пациентов составил  $34,85 \pm 6,5$  кг/м<sup>2</sup>. Среди пациентов с избыточной массой тела и ожирением у 21,9% была выявлена гиперхолестеринемия, у 12,2% повышен уровень сахара крови, у 29,3% диагностировано повышение артериального давления.

Была выбрана форма консультирования, позволившая увеличить количество встреч с пациентами. Сначала все пациенты с диагностированной избыточной массой тела и ожирением направлялись врачом ЦЗ на обучение в Школу. Программа Школы включала 4 занятия по 60 мин каждое, проводимых 1 раз в неделю (полный цикл – 1 мес). Численность пациентов в группе составляла 12–14 человек. В начале обучения только 14,4% слушателей обладали удовлетворительным уровнем знаний по исследуемому спектру вопросов, у остальных он был крайне низким. Анкетирование показало, что 43,4% обучающихся самостоятельно использовали предлагаемые на рынке услуг способы снижения веса; 86,8% пациентов не были знакомы с основными принципами диетотерапии; 60,5% респондентов, зная об избыточном весе, не ставили це-

лю его снизить; 16,6% применяли в своей жизни различные способы снижения веса (диеты, голодание, БАДы). У 52,2% слушателей Школы выявлено нарушение ПП.

Причины посещения слушателями Школы были различались: в 1-й группе большинство обучающихся пришли к диетологу из-за сопутствующих заболеваний (94,7%) и желания научиться правильно питаться (5,3%), во 2-й группе ведущей причиной было улучшение внешности (57,4%), профилактика заболеваний и желание научиться правильно питаться (33,3 и 9,3% соответственно).

*Анализ степени готовности пациента изменить свое ПП в каждой группе показал, что в 1-й группе даже при наличии осложнений, развившихся на фоне ожирения, 24,5% слушателей не готовы к изменению привычек питания. Большинство слушателей 2-й группы также не готовы к изменениям в питании (70,4%), только 25,9% были готовы к изменениям и еще у 3,7% питание соответствовало рекомендациям. 74,8 и 53,7% слушателей 1-й и 2-й групп соответственно вели дневник питания. Несмотря на то что в 1-й группе ведущей мотивацией обучения в Школе было наличие сопутствующих заболеваний (мощного мотиватора к изменению образа жизни), только 64,9% слушателей 1-й группы посетили все 4 занятия. Во 2-й группе, где ведущей причиной было улучшение внешнего вида, доля людей, регулярного посещающих занятия была выше (72,2%).*

В ходе наблюдения за пациентами в Школе была выявлена группа женщин (13,9% – 36 человек, средний возраст  $43,2 \pm 9$ , ИМТ в среднем составил  $35,3 \pm 4,5$  кг/м<sup>2</sup>), которые, несмотря на предпринятые усилия, не смогли в течение месяца обучения изменить свое ПП. Причины: трудности перестройки рабочего времени, отсутствие организованного приема пищи, неправильные пищевые привычки. В связи с этим им было предложено участие в программе «Весна», в рамках которой под непосредственным наблюдением врача было назначено медикаментозное лечение препаратом Редуксин® в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Через 1 мес 9 пациенткам по итогам мониторинга общего состояния препарат был отменен (побочное действие – повышение АД и ЧСС, тошнота), у остальных доза препарата корректировалась в соответствии с параметрами снижения массы тела: из 24 пациенток 14 женщинам был назначен Редуксин® в дозе 15 мг 1 раз в сутки, остальные продолжили терапию в прежнем режиме. На фоне медикаментозного лечения постоянное чувство голода исчезло в течение 1-й недели у 83,3% женщин. Снижение массы тела отмечено у всех респондентов: ИМТ снизился с 35,3 до 30,5 кг/м<sup>2</sup>; соотношение ОТ/ОБ изменилось от 1,05 до 0,94. Помимо динамики массы тела, выявлены изменения липидного профиля крови: отмечено снижение уровня холестерина крови на 4,7%. Все женщины через 3 мес отметили изменение ПП, в первую очередь снижение желания употреблять кондитерские и хлебобулочные изделия.

Необходимо отметить, что, несмотря на полученные положительные результаты снижения веса в течение 3 мес, наблюдение за женщинами продолжилось. Это обусловлено тем, что формирование правильных стереотипов

ПП – сложный процесс и для достижения поставленных целей (нормализация ПП, достижение целевых уровней массы тела) требуется более длительный (6–12 мес) прием Редуксина®. В настоящее время работа по лечению ожирения продолжается в рамках наблюдательной программы «ПримаВера».

## Выводы

1. Центр здоровья позволяет врачу не только диагностировать ожирение и его осложнения, но и вести динамическое наблюдение за взрослым населением с избыточной массой тела: пациенты с выявленным в ЦЗ ожирением могут пройти обучение у врача-диетолога в Школе рационального питания на групповых занятиях. В рамках данных мероприятий можно выделить группу пациентов, которым нужна медикаментозная терапия Редуксином, и затем проводить динамическое наблюдение в рамках индивидуального консультирования.

2. Обучение пациентов ЦЗ в Школе рационального питания оказалось достаточно эффективным. Уже за первые 4 занятия пациент вовлекается в процесс обучения и у него формируется мотивация по внедрению принципов рационального питания в повседневный образ жизни.

3. Дальнейшая организация медицинской помощи пациентам с ожирением должна быть реализована и в условиях первичного звена здравоохранения. Особенно актуально внедрение в практику врачей различных специальностей одобренных наблюдательных программ, позволяющих решать стоящие перед ними задачи в соответствии с выработанными алгоритмами. Программа «ПримаВера» отвечает данной задаче лечения ожирения.

4. Наличие у пациента сопутствующих ожирению заболеваний является мотивацией к обучению в «Шко-

ле» (94,7%) и изменению ПП (75,9%). При отсутствии осложнений, развившихся на фоне ожирения, ведущей причиной для обучения в Школе является улучшение внешности (57,4%), при этом большинство не готовы что-то менять в ПП (70,4%). Таким образом, пациенты приходят к пониманию, что проблема ожирения должна решаться комплексно и подключение медикаментозных средств (Редуксина®) может привести к более эффективному снижению массы тела.

5. Выделенная в ЦЗ группа пациентов, нуждающихся в медикаментозном лечении ожирения, получала в течение 3 мес Редуксин® (сIBUTРАМИН + МКЦ). За это время были нормализованы ПП и показатели липидного профиля у пациентов с ожирением. Однако для получения стабильных результатов и, главное, удержания веса, в последующем необходимо проведение длительного медикаментозного лечения (до 12 мес). Программа «ПримаВера» позволяет внедрять в повседневную практику опыт такого наблюдения с возможностью контроля рисков сердечно-сосудистых заболеваний, присутствующих у большинства пациентов с ожирением.

6. Медикаментозная терапия Редуксином® повышает комплаентность пациентов, не готовых к активным изменениям в своей жизни, и в результате улучшает качество их жизни, позволяя достигать и удерживать желаемый результат.

7. Таким образом, внедрение в практику ЦЗ по всей стране в рамках проведения наблюдательной программы «ПримаВера», позволит не только решить актуальную проблему ожирения в рамках «Школ рационального питания», но и претворить программу в жизнь, путем предупреждения и лечения таких сопряженных с ожирением патологий, как диабет, поражение суставов и других сопутствующих заболеваний в ходе обучения в Школах.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Лобыкина Елена Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей гигиены и эпидемиологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России  
E-mail: LEN67@mail.ru



# Диагностика и классификация болезни Грейвса



**Ф. Менкони,  
К. Маркоччи,  
М. Марино**

Отделение эндокринологии, клиника Пизанского университета,  
Италия

Болезнь Грейвса (БГ) – это аутоиммунное заболевание щитовидной железы, для которого характерно наличие циркулирующих аутоантител, связывающихся и стимулирующих рецепторы тиреотропного гормона (ТТГ), что приводит к развитию гипертиреоза и зоба. Помимо щитовидной железы могут поражаться другие органы, в результате чего развиваются экстра-тиреоидные проявления БГ: офтальмопатия, которая наблюдается примерно у 50% пациентов, а также дермопатия и акропахия Грейвса, которые встречаются достаточно редко. Предполагают, что экстра-тиреоидные проявления БГ обусловлены аутоиммунной реакцией в отношении антигенов, общих для щитовидной железы и других пораженных органов. Несмотря на то что точная этиология заболевания полностью неясна, полагают, что БГ является результатом слож-

ного взаимодействия между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды. Клинически БГ характеризуется симптомами тиреотоксикоза, а также экстра-тиреоидными проявлениями; при наличии последних диагностика заболевания не вызывает затруднений. При отсутствии офтальмопатии диагноз, как правило, основывается на выявлении гипертиреоза и связанного с ним диффузного зоба и подтверждается посредством обнаружения аутоантител к рецептору ТТГ в сыворотке крови (TRAb). Для лечения гипертиреоза обычно применяют тиреостатические препараты, однако зачастую стратегия долговременной терапии у пациентов с рецидивами после курса лечения тиреостатиками (60–70%) включает применение радиоактивного йода и хирургическое вмешательство.

## Diagnosis and classification of Graves' disease

*F. Menconi, C. Marcocci, M. Marinò*

Endocrinology, University Hospital of Pisa, Pisa, Italy

Graves' disease (GD) is an autoimmune disorder involving the thyroid gland, typically characterized by the presence of circulating autoantibodies that bind to and stimulate the thyroid hormone receptor (TSHR), resulting in hyperthyroidism and goiter. Organs other than the thyroid can also be affected, leading to the extrathyroidal manifestations of GD, namely Graves' ophthalmopathy, which is observed in ~50% of patients, and Graves' dermatopathy and acropachy, which are quite rare. Presumably, the extrathyroidal manifestations of GD are due to autoimmunity against antigens common to the thyroid and other affected organs. Although its exact etiology remains to be completely understood, GD is believed to result from a complex interaction between

genetic susceptibility and environmental factors. Clinically, GD is characterized by the manifestations of thyrotoxicosis as well as by its extrathyroidal features when present, the latter making the diagnosis almost unmistakable. In the absence of ophthalmopathy, the diagnosis is generally based on the association of hyperthyroidism and usually diffuse goiter confirmed with serum anti-TSHR autoantibodies (TRAbs). Hyperthyroidism is generally treated with anti-thyroid drugs, but a common long-term treatment strategy in patients relapsing after a course of anti-thyroid drugs (60–70%), implies the use of radioactive iodine or surgery.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.013>

**Б**лезнь Грейвса (БГ) – это аутоиммунное заболевание, которое характеризуется типичными клиническими проявлениями в виде уникального сочетания тиреотоксикоза, зоба и офтальмопатии. Однако эта классическая триада наблюдается не у всех пациентов, и единственным проявлением заболевания может быть гипертиреоз. БГ обусловлена образованием циркулирующих антител, которые имитируют действие тиреотропного гормона (ТТГ): связываются и активируют его рецепторы, что приводит к повышению синтеза и высвобождения гормонов (гипертиреоз) и гипертрофии фолликулярных клеток щитовидной железы (зоб). Офтальмопатия, как наиболее частый экстра-тиреоидный симптом БГ, клинически проявляется приблизительно у 50% пациентов. Несмотря на то что патогенез офтальмопатии полностью не выяснен, полагают, что она является результатом аутоиммунной реакции, направленной против антигенов, общих для щитовидной железы и тканей орбиты глаза, среди которых наиболее вероятный кандидат – рецепторы ТТГ [1].

Точная этиология БГ до сих пор полностью неясна. В то же время большинство исследователей пришли к единому мнению о том, что БГ – это многофакторное заболевание, ставшее результатом сложного взаимодействия между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды, которое приводит к утрате иммунологической толерантности к антигенам щитовидной железы и, как следствие, к развитию иммунной реакции, направленной против ее клеток. Были идентифицированы несколько генов, отвечающих за предрасположенность к развитию БГ; эти гены можно классифицировать на гены иммунной регуляции (HLA-DR, CTLA4, CD40, RPN22) и специфические гены щитовидной железы (тиреоглобулина, рецептора ТТГ) [2]. Однако пенетрантность генетических детерминант, вероятно, достаточно низкая, поскольку БГ не является наследственным заболеванием, несмотря на то, что, так же как и аутоиммунный тиреоидит, часто развивается у родственников. Среди негенетических факторов, вовлеченных в этиологию БГ, признают роль инфекций, потребления йода, курения и психологического стресса, хотя убедительные данные, подтверждающие значение этих факторов, отсутствуют [2].

В настоящей статье представлен обзор характерных клинических проявлений БГ, а также доступных в настоящее время инструментов для правильной диагностики и лечения пациентов, страдающих данным заболеванием.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

БГ – одно из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний с годовым показателем заболеваемости около 14 на 10 000 населения [3]. В регионах с достаточным содержанием йода на БГ приходится 70–80% всех случаев тиреотоксикоза [4]. Так же как и большинство аутоиммунных заболеваний, БГ чаще поражает женщин, чем мужчин, в приблизительном соотношении 5:1. БГ может развиваться в любом возрасте, в том числе в детстве, однако пик заболеваемости приходится на возрастной интервал от 50 до 60 лет [5]. Глобальные исследования

этнических различий между показателями заболеваемости БГ не проводились, но, по всей вероятности, распространенность данного заболевания среди лиц европеоидной и азиатской расы выше, чем среди лиц негроидной расы [6].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Как уже упоминалось выше, БГ обычно классифицируют, как аутоиммунное заболевание, поражающее специфический орган. Однако в патологический процесс могут быть вовлечены и другие органы, помимо щитовидной железы, в том числе глаза, кожа и суставы. Более того, гормоны щитовидной железы оказывают влияние на функцию большинства органов, поэтому их избыток приводит к развитию широкого спектра симптомов. Таким образом, характерные клинические проявления БГ можно разделить на изменения, обусловленные избытком циркулирующих гормонов щитовидной железы (табл. 1), и изменения, специфические для данного заболевания.

Симптомы гипертиреоза начинают проявляться постепенно; как правило, большинство пациентов обращаются к врачам с жалобами на раздражительность, трудности при засыпании, утомляемость, потерю массы тела (несмотря на повышенный аппетит), тремор и сердцебиение [7]. Также могут отмечаться другие симптомы, такие, как одышка, быстрая утомляемость, непереносимость жары, потливость и усиление перистальтики кишечника (см. табл. 1). Женщины часто жалуются на нерегулярность месячных, в то время как мужчин беспокоят снижение либидо, эректильная дисфункция и гинекомастия [8]. У пожилых людей указанные симптомы могут отсутствовать или быть выражены в меньшей степени; основными проявлениями могут быть апатия и летаргия; это состояние называют «апатическим тиреотоксикозом» [9]. У пожилых пациентов в патологический процесс чаще вовлекается сердечно-сосудистая система, что проявляется в виде фибрилляции предсердий либо, реже, в виде застойной сердечной недостаточности [10].

Таблица 1. Симптомы гипертиреоза

Симптомы	Частота, %
Раздражительность	80–95
Сердцебиение	65–99
Потливость	50–90
Непереносимость жары	40–90
Потеря массы тела	50–85
Быстрая утомляемость	45–85
Одышка	65–80
Астения	50–80
Олигоменорея	45–80
Повышение аппетита	10–65
Диарея	10–30

Специфические проявления БГ могут быть представлены одним или более из перечисленных ниже симптомов:

1) зоб – диффузное увеличение щитовидной железы, которое может варьировать от очень больших размеров, чаще встречавшихся в прошлом, до минимального уве-

личения органа. В некоторых случаях могут сохраняться нормальные размеры щитовидной железы. В регионах с дефицитом йода пациенты могут страдать ранее диагностированным узловым зобом. В связи с усиленным кровообращением можно услышать вибрацию и шум в области щитовидной железы, особенно у пациентов с зобом большого размера;

2) офтальмопатия (рис. 1), которая характеризуется гипертрофией и воспалением тканей орбиты глаза, в частности ретроорбитальной клетчатки. Увеличение объема содержимого орбиты приводит к появлению экзофтальма (проптоза) и отеку мягких тканей вследствие венозного застоя. Часто наблюдается гипертрофия глазной мускулатуры, что влечет за собой нарушение ее функции, приводящее к диплопии различной степени выраженности (преходящее, присутствующее при периферическом зрении или фиксации взгляда). В целом, офтальмопатия, вероятно, – наиболее инвалидизирующее и психологически травмирующее проявление БГ, которое может существенно нарушать качество жизни пациентов, как в связи с функциональными последствиями, так и вследствие изменения внешности. Перечень признаков и симптомов офтальмопатии представлен в табл. 2. К счастью, у большинства пациентов с БГ, а точнее, ~ у 50%, глазные симптомы выражены лишь в легкой или умеренной степени, в то время как небольшая часть (3–4%) страдает тяжелой офтальмопатией, которая в наихудшем случае может осложняться сдавлением зрительного нерва (оптическая нейропатия), приводящей к снижению остроты и в конечном итоге к потере зрения. Гипертиреоз и офтальмопатия обычно проявляются почти одновременно, в большинстве случаев временной интервал, разделяющий появление этих синдромов, не превышает 6–12 мес [11]. Интерес вызывает тот факт, что приблизительно у 5% пациентов офтальмопатия может быть связана с аутоиммунным тиреоидитом и в очень редких случаях может развиваться и при отсутствии явной патологии щитовидной железы [11];

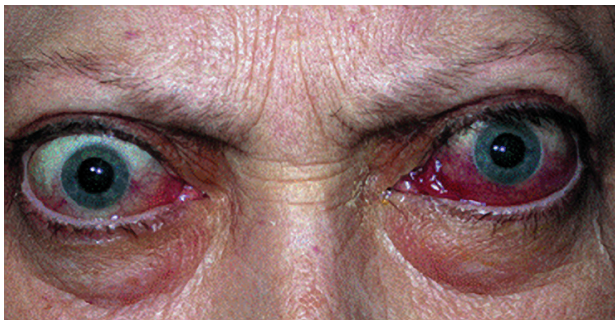


Рис. 1. Офтальмопатия Грейвса

3) дерматопия (рис. 2) характеризуется плотным отеком без возникновения ямки при надавливании, с покраснением кожи и нерегулярными папулезными высыпаниями; обычно локализуется в претибальной области (претибальная микседема). В наиболее тяжелых случаях дерматопия может иметь вид слоновости, что приводит к значительным нарушениям функционирования и инва-

лидации. Дерматопия встречается относительно редко и неизменно связана с офтальмопатией;

4) акропахия характеризуется утолщением и отеком мягких тканей концевых фаланг пальцев рук и ног. Это крайне редкое проявление БГ, оно отмечается у пациентов, страдающих тяжелой формой заболевания с офтальмопатией и претибальной микседемой на протяжении длительного времени.

Таблица 2. Признаки и симптомы офтальмопатии

Симптомы	Признаки
Избыточное слезообразование	Вовлечение мягких тканей
Раздражение	Отек век
Ощущение инородного тела в глазу	Покраснение век
Светобоязнь	Отек слезного мясца
Боль	Покраснение конъюнктивы
Диплопия	Хемоз
Нечеткость зрения	Проптоз
Снижение остроты зрения	Вовлечение мышц глазного яблока
	Ограничение движения глазного яблока
	Вовлечение роговицы
	Изъязвление
	Вовлечение зрительного нерва



Рис. 2. Претибальная микседема

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характерные изменения лабораторных параметров при БГ включают повышение сывороточной концентрации тироксина ( $T_4$ ) и трийодтиронина ( $T_3$ ), сопровождающееся снижением концентрации ТТГ в сыворотке крови до неподдающегося определению уровня. Поскольку на результаты измерения общих  $T_4$  и  $T_3$  влияют различные состояния, изменяющие сывороточную концентрацию тироксинсвязывающего глобулина (SHBG) [12], в настоящее время «золотым стандартом» диагностики тиреотоксико-

за, несмотря на более высокие затраты, считается определение свободной фракции гормонов щитовидной железы [свободного  $T_4$  ( $FT_4$ ) и свободного  $T_3$  ( $FT_3$ )].

Первичным скрининговым исследованием при подозрении на тиреотоксикоз служит измерение концентрации ТТГ, однако в целях повышения диагностической точности при этом настоятельно рекомендуется дополнительно определять уровень  $FT_4$  [13]. В нашей практике при первичном скрининге для получения более полной оценки мы обычно определяем также уровень  $FT_3$ .

Патогномоническим признаком БГ является обнаружение антител к рецепторам ТТГ (TRAbs). При применении методов количественного анализа второго поколения [14] эти антитела выявляют в сыворотке крови приблизительно у 98% пациентов с БГ, не получавших лечения, а с помощью методик третьего поколения TRAbs можно обнаружить даже у более значительного процента пациентов [15]. Определение TRAb – очень информативный инструмент, позволяющий проводить дифференциальную диагностику между БГ и тиреотоксикозом, обусловленным другими причинами; как показано в табл. 3, обнаруже-

ние TRAbs исключает другую этиологию тиреотоксикоза [16]. В то же время определение TRAb необходимо в тех случаях, когда клиническая картина заболевания неясна (см. «Диагностические критерии»).

Несмотря на то что антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО) и антитела к тиреоглобулину (ТГ) выявляют в сыворотке крови большинства пациентов с БГ, в целом, эти показатели не являются информативными при диагностике БГ.

## ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Захват радиоактивного йода щитовидной железой

Как правило, при БГ захват радиоактивного йода щитовидной железой (RAIU) повышается в связи с действием стимулирующих TRAbs. Нормальные значения RAIU спустя 24 ч после введения индикаторной дозы радиоактивного йода в регионах с достаточным содержанием йода составляют ~20%, а в регионах с йодной

Таблица 3. Тиреотоксикоз: характерные признаки для дифференциальной диагностики

Причина тиреотоксикоза	TRAbs	УЗИ картина щитовидной железы	ЦДК	RAIU/ сканирование	Другие признаки
Болезнь Грейвса	Определяются	Гипоэхогенная структура	Повышение кровотока	Повышение захвата	Офтальмопатия, дермопатия, акропахия
Токсический узловой зоб	Не выявляются	Множественные узлы	–	«Горячие» узлы на сканограмме щитовидной железы	–
Токсическая аденома	Не выявляются	Единичный узел	–	«Горячий» узел	–
Подострый тиреоидит	Не выявляются	Гетерогенная картина, гипоэхогенные области	Снижение/отсутствие кровотока	Снижение	Боль в области шеи, лихорадка и повышение воспалительных показателей
Безболезненный тиреоидит	Не выявляются	Гипоэхогенная картина	Снижение/отсутствие кровотока	Снижение	–
Амиодарон-индуцированный тиреоидит – тип 1	Не выявляются	Диффузный или узловой зоб	Снижение/норма/повышение	Снижение, но в меньшей степени, чем при 2-м типе	Высокое содержание йода в моче
Амиодарон-индуцированный тиреоидит – тип 2	Не выявляются	Норма	Отсутствие	Снижение/отсутствие	Высокое содержание йода в моче
Центральный гипертиреоз	Не выявляются	Диффузный или узловой зоб	Норма/повышение	Повышение	Несоответственно нормальный или повышенный уровень ТТГ
Трофобластическая болезнь	Не выявляются	Диффузный или узловой зоб	Норма/повышение	Повышение	
Медикаментозный тиреотоксикоз	Не выявляются	Различная	Снижение/отсутствие кровотока	Снижение	Снижение концентрации тиреоглобулина
Тератома яичника, содержащая ткань щитовидной железы	Не выявляются	Различная	Снижение/отсутствие кровотока	Снижение	RAIU в брюшной полости

**Примечание.** УЗИ – ультразвуковое исследование; ЦДК – цветное доплеровское картирование кровотока; RAIU – захват радиойода.

недостаточностью — ~40%. До появления точных методов количественного анализа TRAb определение захвата радиоактивного йода щитовидной железой было основным исследованием для дифференциальной диагностики гипертиреоза и других форм тиреотоксикоза, при которых RAIU снижен или отсутствует (см. табл. 3); с этой целью данный метод по-прежнему достаточно широко применяется в Северной Америке [13]. Кроме того, RAIU при БГ может оказаться полезен при индивидуальном подборе дозы радиоактивного йода для лечения гипертиреоза [17].

#### Ультразвуковое исследование щитовидной железы и цветное доплеровское картирование кровотока

Ультразвуковое исследование представляет очень чувствительный и надежный диагностический инструмент. Несмотря на то что данное исследование не обязательно для постановки диагноза БГ, оно может предоставить полезную информацию. Как правило, ультразвуковая картина щитовидной железы при БГ характеризуется гипозоногенностью, что связано с лимфоцитарной инфильтрацией, снижением коллоидного содержимого и повышением васкуляризации. Кроме того, ультразвуковое исследование щитовидной железы позволяет получить точные размеры органа, что важно для планирования терапии (см. ниже), выявить узлы в щитовидной железе, не поддающиеся определению с помощью пальпации. Поэтому, несмотря на то что ультразвуковое исследование щитовидной железы не обязательно, его считают ценным инструментом, который является частью диагностического обследования у пациентов с БГ [18].

Цветное доплеровское картирование кровотока (ЦДК) позволяет оценить интенсивность кровотока, который, как правило, повышен в области щитовидной железы у пациентов с БГ, сопровождающейся гипертиреозом. Так же как и RAIU, метод ЦДК может быть информативен при проведении дифференциальной диагностики между БГ и другими причинами тиреотоксикоза, сопровождающимися снижением кровотока в области щитовидной железы, такими, например, как медикаментозный тиреотоксикоз, безболезненный или подострый тиреоидит, амиодарон-индуцированный тиреоидит тип 2; но ЦДК характеризуется более низкой чувствительностью и специфичностью. Однако при отсутствии возможности проведения RAIU или наличии противопоказаний к нему (например, в период беременности или лактации), ЦДК может представлять собой ценную замену.

#### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

В соответствии с критериями, приведенными в табл. 4, наличие одного или более из перечисленных признаков у пациента с тиреотоксикозом подтверждает диагноз БГ как причину тиреотоксикоза: 1) обнаружение TRAbs в сыворотке крови; 2) наличие офтальмопатии и/или дермопатии; 3) диффузный и повышенный захват радиойода щитовидной железой [19].

**Таблица 4.** Диагностические критерии болезни Грейвса: диагноз подтверждается при наличии клинических и/или биохимических признаков тиреотоксикоза плюс 1 или более следующих характерных проявлений

Характерные проявления БГ
Наличие в сыворотке крови TRAbs
Офтальмопатия и/или дермопатия
Диффузное повышение RAIU

#### ЛЕЧЕНИЕ

Терапию БГ необходимо подбирать индивидуально для каждого пациента с учетом ряда факторов, включая возраст, тяжесть гипертиреоза, размер зоба, наличие офтальмопатии и степень ее выраженности, а также личные предпочтения пациента. Для восстановления эутиреоза всем пациентам в качестве первичной медикаментозной терапии обычно рекомендуют тиреостатические препараты (из группы тионамидов). После достижения эутиреоза стратегии долговременной терапии могут включать несколько возможностей, в том числе относительно длительный (обычно от 12 до 24 мес) курс лечения тиреостатиками, радиойодтерапию или хирургическое лечение. Для ослабления симптомов тиреотоксикоза до восстановления эутиреоидного состояния можно использовать  $\beta$ -адреноблокаторы, при условии отсутствия противопоказаний.

Тионамиды, такие как метимазол и пропилтиоурацил, блокируют синтез гормона щитовидной железы посредством ингибирования органификации йода и конденсации йодтирозинов. Лечение тионамидами, как правило, хорошо переносится. Могут развиваться побочные эффекты, которые включают кожную сыпь и в крайне редких случаях гепатит, агранулоцитоз и васкулит [20]. В настоящее время применение метимазола предпочтительнее пропилтиоурацила в связи с имеющимися подтвержденными данными о более низкой распространенности тяжелых побочных эффектов, в частности гепатита, при лечении метимазолом [20]. Исключение составляет терапия в I триместре беременности, когда предпочтительным препаратом является пропилтиоурацил, поскольку при применении в данном периоде метимазола были описаны случаи повышения частоты врожденных пороков развития, таких, как аплазия кожи [21]. В нашем центре стратегии долговременной терапии, основанные на применении тиреостатических препаратов, – метод выбора для пациентов с небольшим зобом при отсутствии офтальмопатии. Однако эта стратегия, как правило, не подходит для пациентов с зобом больших размеров и высокой вероятностью рецидива гипертиреоза после отмены терапии [22]. Пациентам с офтальмопатией, в связи с патогенетической ролью перекрестно-реагирующих антигенов между щитовидной железой и тканями орбиты, мы рекомендуем аблятивные или полублятивные вмешательства: тиреоидэктомия, радиойодтерапию, либо сочетание этих методов [23]. В некоторых центрах используется терапия по схеме «блокада–замещение», которая включает терапию метимазолом в дозах, более высоких, чем необходимо для коррекции гипертиреоза, в комбинации с гормонами щитовидной железы. Эта стратегия основана на предпо-

лагаемом иммунодепрессивном действии метимазола, которое, однако, не было продемонстрировано при проведении исследований с участием людей [24].

Терапию радиоактивным йодом предпочтительно назначать после достижения эутиреоза с помощью тиреостатиков. Цель терапии заключается в индукции гипотиреоза для достижения стабильной ремиссии БГ. Перед началом лечения обычно выполняют исследование захвата радиоактивного йода щитовидной железой за 24-часовой период. Результаты данного исследования вместе с данными об объеме щитовидной железы используют для расчета адекватной дозы радиоактивного йода [17]. В то же время применение радиоактивного йода в фиксированной дозе также позволяет достичь удовлетворительного результата [25]. У большинства пациентов (приблизительно у 80%) терапия радиоактивным йодом в адекватной дозе в течение 1–6 мес приводит к развитию гипотиреоза [26]. Терапию радиоактивным йодом не следует применять у пациентов с зобом большого размера в связи с низкой частотой достижения успешного результата, за исключением тех случаев, когда планируются повторные курсы. Побочные эффекты, развивающиеся в период проведения терапии или непосредственно после нее, как правило, выражены в легкой степени, хорошо переносятся и носят самоограничивающийся характер (перечислены в табл. 5). Лучевой тиреоидит в редких случаях может обуславливать развитие таких симптомов, как транзиторная боль и отек в области шеи; редко данное состояние требует терапии пероральными кортикостероидами. В период деструктивного процесса может происходить высвобождение уже синтезированных гормонов, что вызывает преходящее обострение симптомов тиреотоксикоза. После терапии радиоактивным йодом может развиваться преходящее усугубление офтальмопатии или, в более редких случаях, ее первичное проявление [27], однако данное осложнение легко предотвратить, назначив после терапии радиоактивным йодом перорально преднизон на период 8–12 нед [28].

**Таблица 5.** Возможные нежелательные эффекты радиоiodтерапии

<i>В остром периоде</i>
Лучевой острый тиреоидит
Рецидив тиреотоксикоза
Усугубление ранее имевшейся офтальмопатии (можно предупредить с помощью кортикостероидов)
<i>Долгосрочные</i>
Отсутствуют

В настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие повышение риска развития рака щитовидной железы или других солидных опухолей, а также лейкоза после терапии радиоактивным йодом у взрослых пациентов с БГ [29, 30]. К сожалению, крупных исследований в детской популяции не проводилось, поэтому терапию радиоактивным йодом не рекомендуется применять у пациентов в возрасте младше 18–20 лет. Влияние на репродуктивную систему у мужчин и женщин не описано, за исключением транзиторного снижения уровня тестостерона у мужчин [31]. Таким образом, принимая во внимание минимальные и нечасто

возникающие эффекты в остром периоде, а также данные по долговременной безопасности, можно сделать вывод, что терапия радиоактивным йодом представляет собой прекрасную терапевтическую возможность для пациентов с БГ.

Пациентам с зобом большого размера показана тиреоидэктомия. Наиболее часто пациентам с БГ рекомендуют субтотальную тиреоидэктомию (NT) или тотальную тиреоидэктомию (TT) – хирургические операции, заключающиеся в удалении соответственно почти всей или всей видимой ткани щитовидной железы. Оба вмешательства приводят к развитию гипотиреоза. Рецидив гипертиреоза в этих случаях возникает крайне редко. Частота послеоперационных осложнений (например, хирургического гипопаратиреоза, паралича гортанного нерва) не превышает таковую, наблюдаемую при других менее агрессивных хирургических вмешательствах [32].

Лечение офтальмопатии в данной статье подробно не обсуждается. В целом, выбор терапии зависит от тяжести и активности заболевания. Для пациентов с умеренно тяжелой офтальмопатией терапия выбора включает внутривенное введение кортикостероидов (±лучевая терапия орбит). У пациентов с офтальмопатией, угрожающей потерей зрения, при отсутствии эффекта от внутривенной терапии кортикостероидами, следует произвести декомпрессию орбит [33]. Реабилитационное хирургическое вмешательство, такое, как декомпрессия орбит, должно выполняться с учетом последующей оперативной коррекции глазодвигательных мышц и век после снижения активности заболевания глаза. К счастью, у большинства пациентов офтальмопатия выражена в легкой степени, которая не требует крупного вмешательства, и пациенты принимают местные меры (например, используют средства для увлажнения глаз, солнечные очки), либо, на основании данных недавно проведенного исследования, селен [34].

## ВЫВОДЫ

БГ – наиболее частая причина тиреотоксикоза в странах с достаточным содержанием йода. Этиология заболевания полностью неясна, однако хорошо известно, что в основе патогенеза лежит аутоиммунный процесс. Диагностика заболевания не вызывает затруднений; она основана на сочетании тиреотоксикоза, диффузного зоба и офтальмопатии. У пациентов с ранее имевшимся узловым зобом либо при отсутствии офтальмопатии определение TRAb в сыворотке крови или RAIU позволяет установить диагноз практически безошибочно. В качестве первичной медикаментозной терапии всем пациентам обычно рекомендуют тиреостатические препараты, однако долговременная стратегия лечения варьирует в зависимости от размера зоба, наличия офтальмопатии, а также личных предпочтений пациента, и может включать курсовую терапию тиреостатиками, радиоiodтерапию или хирургическое вмешательство. Этиотропное лечение в настоящее время отсутствует, но попытки исследователей установить первопричину болезни Грейвса, возможно, позволят достичь этой важной цели. В конце статьи мы приводим список современной литературы по теме рецепторов ТТГ и генетической основы болезни Грейвса [35–38].

## СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

**Менкони Франческа (Menconi Francesca)** – сотрудник отделения эндокринологии, клиника Пизанского университета, Пиза, Италия  
E-mail: fmenconi.mail@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bahn R.S. Graves' ophthalmopathy // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, N 8. – P. 726–738.
2. Tomer Y., Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment // *J. Autoimmun.* – 2009. – Vol. 32, N 3–4. – P. 231–239.
3. Cooper G.S., Stroehla B.C. The epidemiology of autoimmune diseases // *Autoimmun. Rev.* – 2003. – Vol. 2. – P. 119–125.
4. Abraham-Nordling M., Byström K., Törring O. et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 165, N 6. – P. 899–905.
5. McLeod D.S., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity // *Endocrine.* – 2012. – Vol. 42, N 2. – P. 252–265.
6. Weetman A.P. Graves' disease // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, N 17. – P. 1236–1248.
7. Cooper D.S. Hyperthyroidism // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 459–468.
8. Krassas G.E., Poppe K., Glinöer D. Thyroid function and human reproductive health // *Endocr. Rev.* – 2010. – Vol. 31. – P. 702–755.
9. Mariotti S., Franceschi C., Cossarizza A., Pinchera A. The aging thyroid // *Endocr. Rev.* – 1995. – Vol. 16. – P. 685–715.
10. Kahaly G.J., Dillmann W.H. Thyroid hormone action in the heart // *Endocr. Rev.* – 2005. – Vol. 26, N 5. – P. 704–728.
11. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives // *Endocr. Rev.* – 2000. – Vol. 21, N 2. – P. 168–199.
12. Dufour D.R. Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2008. – Vol. 36. – P. 579–594.
13. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // *Thyroid.* – 2011. – Vol. 21, N 6. – P. 593–646.
14. Costagliola S., Morgenthaler N.G., Hoermann R. et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84, N 1. – P. 90–97.
15. Zöphel K., Roggenbuck D., Schott M. Clinical review about TRAb assay's history // *Autoimmun. Rev.* 2010. – Vol. 9, N 10. – P. 695–700.
16. Barbesino G., Tomer Y. Clinical utility of TSH receptor antibody // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, N 6. – P. 2247–2255.
17. Alexander E.K., Larsen P.R. High dose of <sup>131</sup>I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, N 3. – P. 1073–1077.
18. Kahaly G.J., Bartalena L., Hegedüs L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective // *Thyroid.* – 2011. – Vol. 21, N 6. – P. 585–591.
19. Shoenfeld Y., Cervera R., Gershvin M.E. Graves' disease // *Diagnostic Criteria in Autoimmune Disease.* – Totowa, N.J.: Humana Press, 2008.
20. Cooper D.S. Antithyroid drugs // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 905–917.
21. DeGroot L., Abalovich M., Alexander E.K. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, N 8. – P. 2543–2565.
22. Vitti P., Rago T., Chiovato L. et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment // *Thyroid.* – 1997. – Vol. 7, N 3. – P. 369–375.
23. Menconi F., Marinò M., Pinchera A. et al. Effects of total thyroid ablation versus near-total thyroidectomy alone on mild to moderate Graves' orbitopathy treated with intravenous glucocorticoids // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, N 5. – P. 1653–1658.
24. Rittmaster R.S., Abbott E.C., Douglas R. et al. Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83, N 3. – P. 814–818.
25. Leslie W.D., Ward L., Salamon E.A. et al. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, N 3. – P. 978–983.
26. Brent G.A. Clinical practice: Graves' disease // *N. Engl. J. Med.* – 2008 Jun. 12. – Vol. 358, N 24. – P. 2594–2605.
27. Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F. et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338, N 2. – P. 73–78.
28. Lai A., Sassi L., Compri E. et al. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent Graves' orbitopathy: a retrospective cohort study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, N 3. – P. 1333–1337.
29. Bonnema S.J., Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome // *Endocr. Rev.* – 2012. – Vol. 33, N 6. – P. 920–980.
30. Ron E., Doody M.M., Becker D.V. et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group // *JAMA.* – 1998. – Vol. 280, N 4. – P. 347–355.

31. *Ceccarelli C., Canale D., Battisti P. et al.* Testicular function after 131I therapy for hyperthyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2006. – Vol. 65, N 4. – P. 446–452.
32. *Wilhelm S.M., McHenry C.R.* Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States // *World J. Surg.* – 2010. – Vol. 34, N 6. – P. 1261–1264.
33. *Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A.J. et al.* Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy // *Thyroid*. – 2008. – Vol. 18, N 3. – P. 333–346.
34. *Marcocci C., Kahaly G.J., Krassas G.E. et al.* Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, N 20. – P. 1920–1931.
35. *Morshed S.A., Ma R., Latif R., Davies T.F.* How one TSH receptor antibody induces thyrocyte proliferation while another induces apoptosis // *J. Autoimmun.* – 2013. – Vol. 47. – P. 17–24.
36. *Endo T., Kobayashi T.* Immunization of mice with a newly identified thyroid-stimulating hormone receptor splice variant induces Graves'-like disease // *J. Autoimmun.* – 2013. – Vol. 43. – P. 18–25.
37. *Tozzoli R., Bagnasco M., Giavarina D., Bizzaro N.* TSH receptor autoantibody immuno-assay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systemic review and meta-analysis // *Autoimmun. Rev.* – 2012. – Vol. 12. – P. 107–113.
38. *Jabrocka-Hybel A., Skalniak A., Piatkowski J. et al.* // *Int. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 32. – P. 337–354.



# Тиреоидит Хашимото: клинические и диагностические критерии



П. Катурегли<sup>1,2</sup>,  
А. де Ремигис<sup>1</sup>,  
Н.Р. Роуз<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра патологической анатомии и гистологии, медицинский факультет университета Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США

<sup>2</sup> Кафедра молекулярной микробиологии и иммунологии, факультет общественного здравоохранения университета Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США

Тиреоидит Хашимото (ТХ), впервые описанный около века назад как выраженный лимфоцитарный зоб, встречающийся преимущественно у женщин, в настоящее время считается наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием. В дополнение к данной классической форме в термин ТХ в настоящее время включены еще несколько клинико-патологических вариантов: фиброзный, IgG<sub>4</sub>-опосредованный, ювенильный, хашитоксикоз и безболевого тиреоидит (спорадический или послеродовой). Патогистологически все указанные выше варианты характеризуются инфильтрацией интерстиция между тиреоидными фолликулами гематопозитических мононуклеарных клеток, преимущественно лимфоцитами, хотя каждый вариант имеет свои патогистологические особенности. Отмечается атрофия тиреоцитов или трансформация их в более крупные фолликулярные клетки, цитоплазма которых богата митохондриями, – в клетки Гюртле. Большинство вариантов ТХ в конечном итоге приводят к развитию гипотиреоза, несмотря на то, что на момент установки диагноза пациент может находиться

в состоянии эутиреоза или даже гипертиреоза. Диагноз ТХ устанавливают на основании обнаружения циркулирующих антитиреоидных антител, главным образом к тиреопероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ), и на основании снижения эхогенности щитовидной железы при ультразвуковом исследовании, при соответствующей клинической картине. Лечение остается симптоматическим и заключается в назначении синтетических гормонов щитовидной железы с заместительной целью в случаях, когда это необходимо. Оперативное лечение показано в случаях, когда увеличение щитовидной железы вызывает выраженную компрессию близлежащих органов, или когда в щитовидной железе обнаруживаются «псевдоузловые» образования, которые по результатам цитологического исследования не могут быть достоверно признаны доброкачественными. ТХ представляет собой сложное заболевание с окончательно не установленным патогенезом, распространенность которого растет, что требует разработки новых методов профилактики и способов эффективного лечения.

## Ключевые слова:

Хашимото, тиреоидит, аутоиммунная реакция

## Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria

P. Caturegli<sup>1,2</sup>, A. de Remigis<sup>1</sup>, N. R. Rose<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Pathology, the John Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

<sup>2</sup> Feinstone Department of Molecular Microbiology and Immunology, The John Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA

Hashimoto thyroiditis (HT), now considered the most common autoimmune disease, was described over a century ago as a pronounced lymphoid goiter affecting predominantly women. In addition to this classic form, several other clinico-pathologic entities are now included under the term HT: fibrous variant, IgG<sub>4</sub>-related variant, juvenile form, Hashitoxicosis, and painless thyroiditis (sporadic or post-partum). All forms are characterized pathologically by the infiltration of hematopoietic mononuclear cells, mainly lymphocytes, in the interstitium among the thyroid follicles, although specific features can be recognized in each variant. Thyroid cells undergo atrophy or transform into a bolder type of follicular cell rich in mitochondria called Hürthle cell. Most HT forms ultimately evolve into hypothyroidism, although at presentation patients can be euthyroid or even hyper-thyroid.

The diagnosis of HT relies on the demonstration of circulating antibodies to thyroid antigens (mainly thyroperoxidase and thyroglobulin) and reduced echogenicity on thyroid sonogram in a patient with proper clinical features. The treatment remains symptomatic and based on the administration of synthetic thyroid hormones to correct the hypothyroidism as needed. Surgery is performed when the goiter is large enough to cause significant compression of the surrounding cervical structures, or when some areas of the thyroid gland mimic the features of a nodule whose cytology cannot be ascertained as benign. HT remains a complex and ever expanding disease of unknown pathogenesis that awaits prevention or novel forms of treatment.

Autoimmun Rev. – 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007>

## Key words:

Hashimoto, thyroiditis, autoimmunity

**Т**иреоидит Хашимото (ТХ) – хроническое воспаление щитовидной железы, впервые описанное около века назад, однако этиология и патогенез данного заболевания до настоящего времени остаются точно не установленными. В настоящее время ТХ считается наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием [1, 2], наиболее распространенным заболеванием эндокринных органов [3], а также наиболее частой причиной гипотиреоза [4, 5]. В зависимости от вызвавшей его причины, ТХ подразделяется на первичный и вторичный (табл. 1).

*Первичный тиреоидит Хашимото* является наиболее распространенной формой тиреоидита и включает все случаи тиреоидита, причина развития которых в настоящее время не может быть установлена. Первичный ТХ охватывает спектр из 6 основных клинико-патологических вариантов: классическая форма [6], фиброзный вариант, IgG<sub>4</sub>-опосредованный вариант [7], ювенильная форма [8], хашитоксикоз и безболевого (латентный тиреоидит). Последний ассоциирован с послеродовым периодом, хотя может возникать и спорадически [9] (см. табл. 1). Клинически ТХ наиболее часто проявляется увеличением щитовидной железы (зоб) с сопутствующим гипотиреозом или без него. Патогистологически общим, характерным для всех перечисленных выше вариантов признаком является массивная лимфоцитарная инфильтрация щитовидной железы. Первичный ТХ может протекать как изолированно, так и в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями (сахарный диабет типа 1 или синдром Шегрена) или другими заболеваниями щитовидной железы. В последнем случае следует отметить связь ТХ с папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ), при этом распространенность ТХ среди пациентов с ПРЩЖ колеблется от 0,5 до 30% (обзор в [10] и обсуждение в [6]).

*Вторичный ТХ.* Данная форма ТХ описана сравнительно недавно и включает случаи заболевания, причина которых может быть достоверно установлена. Чаще всего вторичный ТХ имеет ятрогенную природу и развивается вследствие назначения иммуномодулирующей терапии. Так, например, известно, что назначение интерферона- $\alpha$  для лечения вирусного гепатита С может провоцировать развитие или усугублять течение тиреоидита [11]. Прорыв в области иммунотерапии раковых заболеваний, сделанный за последнее десятилетие, позволил выявить ряд нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией, в том числе тиреоидит, развитие которого было описано после терапии моноклональными антителами, блокирующими CTLA-4 [12], а также после введения противораковых вакцин [13].

ТХ является примером-прототипом органоспецифичных аутоиммунных заболеваний, часто он ассоциирован с другими аутоиммунными заболеваниями у данного пациента (коморбидность) или у членов его семьи (семейное бремя) [14], подтверждая тем самым существование общей генетической причины. Так, ТХ [15] и системная красная волчанка [16] – это первые аутоиммунные заболевания, природа которых еще в 1970-х гг. была ассоциирована с генетическими факторами, в частности с ге-

нами главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса. Несмотря на 4 десятилетия исследований, для ТХ были идентифицированы лишь несколько генов предрасположенности, причем каждый из них вносит небольшой вклад в фенотипические проявления болезни через пока неизвестные механизмы [17].

## ИСТОРИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ТХ впервые был описан доктором Хакару Хашимото в Японии в 1912 г., после изучения препаратов щитовидных желез 4 женщин среднего возраста, которым была выполнена тиреоидэктомия в связи с симптомами компрессии соседних органов [18]. История изучения и эволюция ТХ недавно были рассмотрены в статье, написание которой было приурочено к 100-летию юбилею описания данного заболевания [6], и поэтому здесь рассматриваться не будут. Достаточно упомянуть лишь, что до конца 1950-х гг. ТХ считался достаточно редким заболеванием, а в настоящее время считается наиболее часто встречающимся аутоиммунным заболеванием, с частотой развития около 1 случая на 1000 человек в год [19]. Распространенность, оцениваемая по данным опубликованной литературы [1], составляет 8 случаев на 1000 населения, а по результатам 3-го Национального исследования состояния здоровья и питания населения, критериями наличия ТХ, в котором были биохимические признаки гипотиреоза и наличие анти-тиреоидных антител, – 46 случаев на 1000 участников [20]. Предрасположенность к ТХ у женщин, по крайней мере, в 8 раз превышает таковую у мужчин, а также, выше у лиц европеоидной и азиатской расы, по сравнению с представителями афроамериканской расы. Курение и потребление йода – 2 экологических фактора, которые наиболее активно изучались в отношении ТХ. Курение оказывает неожиданно благоприятное влияние на течение ТХ, в противоположность тому негативному воздействию, которое оно оказывает при болезни Грейвса [21]. Курение табака снижает уровень анти-тиреоидных антител, а также риск развития гипотиреоза, что было продемонстрировано в 9 эпидемиологических исследованиях [22–30]. Механизм, лежащий в основе данного защитного влияния курения в отношении ТХ, до настоящего времени не установлен. Ранее нами было продемонстрировано, что анатабин, второстепенный алкалоид табака, в экспериментальных моделях способен смягчать течение аутоиммунного тиреоидита, вероятно, путем воздействия на инфламмосомопосредованные пути неспецифического (врожденного) звена иммунитета [31]. Существует прямая связь между количеством потребляемого йода и частотой развития ТХ в популяции. В одном исследовании, проводимом на территории 3-х областей Китая с низким, достаточным и избыточным потреблением йода, совокупная частота развития ТХ в них составила 0,2, 1 и 1,3% соответственно [32, 33]. Аналогичные результаты отмечены в Дании после сравнения данных, полученных до (1997–1998) и после (2008–2010) реализации программы обязательного йодирования соли. Дополнительное введение йода

в рацион привело к увеличению частоты выявления антител к тиреопероксидазе и частоты развития гипотиреоза [34]. Механизмы, лежащие в основе проиммуногенного влияния йода у человека, еще предстоит выяснить [35], однако у мышей введение в рацион йода приводило к повышению иммуногенности тиреоглобулина [36, 37].

## ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В патологический процесс при ТХ вовлекаются как интерстиций, окружающий тиреоидные фолликулы, так и непосредственно тиреоциты, при этом различные формы имеют свои характерные патогистологические особенности.

*Классическая форма ТХ*, особенностью которой является увеличенная, сероватая плотная щитовидная железа, характеризуется интерстициальной инфильтрацией гематопозитическими мононуклеарными клетками, главным образом представленными лимфоцитами с некоторым количеством плазматических клеток и макрофагов. Лимфоциты образуют истинные лимфоидные фолликулы (называемые третичными, или эктопическими) с четкой локализацией Т-клеток на периферии и В-клеток в центре, нередко образуя светлый герминативный центр. Лимфоциты тесно соприкасаются с тиреоцитами и, как полагают, являются медиаторами их деструкции. Изредка лимфоциты проникают в цитоплазму тиреоцитов; данный феномен известен как эмпериполез. Также в интерстиции обнаруживают фиброз в различной степени, что придает щитовидной железе плотную консистенцию. По выраженности степень поражения тиреоцитов варьирует в различных участках щитовидной железы. В некоторых участках наблюдаются атрофичные тиреоциты, которые образуют мелкие фолликулы, содержащие минимальное количество коллоида. В других участках щитовидной железы обнаруживаются крупные, увеличенные в размерах тиреоциты, которые имеют характерный внешний вид и называются клетками Гюртле (или оксифильные клетки, или онкоциты) [38]. Клетки Гюртле представляют собой тиреоциты увеличенных размеров с гиперхромными ядрами и, что наиболее характерно, с цитоплазмой, интенсивно окрашиваемой эозином в розовый цвет, в связи с высоким содержанием в ней митохондрий [39].

Особенность *фиброзного (или фиброзирующего) варианта ТХ* – увеличенная, твердая на ощупь, крупнобугристая щитовидная железа. Многие годы отмечалась путаница в терминологии в связи с тем, что интерстициальный фиброз отмечают также при тиреоидите Риделя, IgG<sub>4</sub>-опосредованном тиреоидите и классической форме ТХ. Однако при фибрознном варианте фиброзные изменения преобладают (в отличие от классической формы и IgG<sub>4</sub>-опосредованного варианта) и не распространяются за пределы капсулы щитовидной железы (что отличает данную форму ТХ от тиреоидита Риделя, при котором наблюдается образование соединительнотканых спаек с соседними органами). Фиброз приводит к образованию плотных келоидных тяжей, которые нарушают нормаль-

ную архитектуру щитовидной железы и придают железе бугристое строение, в некоторых случаях настолько выраженное, что пациентам выполняют тонкоигольную аспирационную биопсию в связи с предположением наличия узлов в щитовидной железе. В интерстиции также находят мононуклеарные клетки – клетки хронического воспаления, нередко заключенные в лимфоидных фолликулах. Патологические изменения тиреоцитов, включающие признаки фолликулярной атрофии и метаплазию клеток Гюртле, напоминают таковые при классической форме, а кроме того, в некоторых участках они имеют черты плоскоклеточной метаплазии. Фиброзный вариант тиреоидита составляет менее 10% всех форм ТХ и изначально был описан доктором Хашимото у одного из 4-х пациентов еще в 1912 г. [18]. Позже, в 1974 г., данная форма тиреоидита была заново описана Катцом и Викри [40]. На поздних стадиях и у пациентов пожилого возраста фиброзный вариант ТХ манифестирует идиопатической микседемой, при которой щитовидная железа представляет значительно уменьшенное в размерах фиброзное образование, определяемое с трудом, и то лишь благодаря своему расположению.

*IgG<sub>4</sub>-опосредованный вариант* впервые описан Ли и соавт. в Японии в 2009 г. [7], а позже уточнен [41, 42]. Патогистологически данный вариант характеризуется выраженной лимфоплазматической инфильтрацией, которая, в противоположность наблюдаемой при других формах ТХ богата плазматическими клетками, продуцирующими IgG<sub>4</sub> (>20 клеток в поле зрения) [42]. Четко определяется также интерстициальный фиброз, однако он не доминирует, как при фибрознном варианте, и нередко ассоциирован с облитерирующим флебитом [42].

Остальные 3 варианта ТХ (ювенильный тиреоидит, хашитоксикоз и безболевого тиреоидит) редко требуют тиреоидэктомии, поэтому информация об их патогистологических характеристиках довольно скудная. Они имеют гистологические признаки и характер лимфоцитарной инфильтрации, сходные с классической формой ТХ. Однако при этих вариантах формирование герминативных центров наблюдается очень редко или полностью отсутствует, фолликулярная атрофия отсутствует и возможна фолликулярная гиперплазия, метаплазия клеток Гюртле менее обширна, а фиброз менее выражен.

## ДИАГНОСТИКА

В настоящее время диагноз ТХ устанавливается на основании сочетания характерной клинической картины, выявления антител к тиреоидным антигенам в сыворотке (главным образом к тиреопероксидазе и тиреоглобулину) и изменений, выявляемых при ультразвуковом исследовании щитовидной железы. Реже для подтверждения диагноза используют исследование захвата радиоактивного йода щитовидной железой (тиреосцинтиграфия) и цитологическое исследование аспиратов щитовидной железы.

*Клиническая картина.* Клинические признаки включают как местные, так и системные проявления, с харак-

**Таблица 1.** Клинико-патогистологический спектр тиреоидита Хашимото

Клинико-патогистологический спектр тиреоидита Хашимото
Первичные формы
Изолированный тиреоидит Хашимото
Классический вариант
Фиброзный (или фиброзирующий) вариант
IgG <sub>4</sub> -опосредованный вариант
Ювенильный вариант
Хашитоксикоз
Безболевого вариант
Спорадический
Послеродовой
Ассоциированный:
с другими заболеваниями щитовидной железы (папиллярный рак щитовидной железы)
другими аутоиммунными заболеваниями
Вторичные формы, связанные с терапией
Интерфероном-α по поводу гепатита С
Блокирующими антителами к CTLA-4 солидных опухолей
Противораковыми вакцинами

терными для каждой отдельной формы ТХ особенностями. Местные проявления обусловлены главным образом компрессией анатомически близко расположенных к щитовидной железе органов шеи и включают дисфонию (вследствие вовлечения возвратного гортанного нерва), диспноэ (вследствие сужения просвета трахеи) и дисфагию (вследствие давления на пищевод). Системные проявления связаны с гипофункцией щитовидной железы и последующим развитием первичного гипотиреоза. Учитывая важное и многообразное влияние гормонов щитовидной железы на большинство органов и тканей, признаки и симптомы гипотиреоза многочисленны и разнообразны.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.* Запор – наиболее часто сообщаемая жалоба при гипотиреозе. Перистальтика значительно угнетена, что в редких случаях может приводить к псевдообструкции или кишечной непроходимости. Гипотония желчного пузыря и изменения в составе желчи могут приводить к образованию конкрементов в желчном пузыре.

*Со стороны кожи и придатков кожи.* Кожа у пациентов с гипотиреозом обычно сухая, холодная на ощупь, субиктеричная и утолщенная. Данные изменения обусловлены накоплением гидрофильных мукопротеинов (например, гиалуроновой кислоты) в коже с последующим развитием микседемы, а также атрофией потовых желез. Наблюдаются грубость и выпадение волос. Ногти тонкие и ломкие.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы.* Брадикардия и снижение вольтажа зубцов ЭКГ являются классическими признаками гипотиреоза. Брадикардия, снижение сократительной способности желудочков и повышение периферического сосудистого сопротивления в конечном итоге приводят к снижению сердечного выброса. Возможно наличие кардиомегалии, в некоторых случаях в сочетании с выпотом в полость перикарда. У пациентов с гипотиреозом часто наблюдается ишемическая болезнь сердца, что, вероятно, бывает следствием влияния тиреоидных гормонов на обмен липидов. При гипотиреозе наблюдается повышение концентраций общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), известных атерогенных факторов.

*Со стороны скелетных мышц.* Наблюдается ложная гипертрофия мышц в связи с микседематозной инфильтрацией содержащейся в них соединительной ткани. Наблюдается также замедление времени сокращения и ослабления, что может быть причиной мышечных болей и судорог.

*Со стороны дыхательной системы.* Наиболее частые проявления гипотиреоза со стороны дыхательной системы – брадипноэ и гипоксия. Это обусловлено обструкцией верхних дыхательных путей микседематозными мягкими тканями, слабостью дыхательной мускулатуры, снижением податливости легких и стенок грудной клетки, повышением проницаемости капилляров и плевральным выпотом. У пациентов, находящихся в состоянии гипотиреоидной комы, возможно развитие дыхательной недостаточности.

*Со стороны органов кроветворения.* Анемия – частое проявление гипотиреоза. Она может быть нормоцитарной (в связи со снижением секреции эритропоэтина почками), гипохромной и микроцитарной (в связи со снижением всасывания железа) или мегалобластной (в связи с атрофией слизистой оболочки желудка и мальабсорбцией витамина В<sub>12</sub>).

*Со стороны репродуктивной системы.* Нередко гипотиреозу сопутствует олигоменорея и/или менометроррагия. Менструальные циклы, как правило, ановуляторны, что обусловлено нарушением метаболизма предшественников эстрогена. Гипотиреоз во время беременности ассоциирован с повышенной частотой невынашивания беременности.

*Со стороны мочевыделительной системы.* Описаны случаи задержки жидкости в связи со снижением скорости гломерулярной фильтрации.

*Нервно-психические проявления.* Пациенты с ТХ, как правило, предъявляют жалобы на неспособность сконцентрироваться, нарушение памяти и депрессию. Более неоднозначной является проблема так называемой энцефалопатии Хашимото, впервые описанной в 1966 г. [43]. Она манифестирует исподволь, с туловищной атаксии, симулируя спиноцереbellлярную дегенерацию [44], хотя описана манифестация в виде пароксизмальной дискинезии. Затем, как правило, присоединяются нарушения

когнитивных способностей в виде эпизодических нарушений памяти, внимания, исполнительных способностей и зрительно-пространственной ориентации, при сохранности номинативных способностей [46]. Четкие диагностические критерии для энцефалопатии Хашимото не определены, поэтому диагностика заключается в исключении у пациентов с ТХ других возможных причин энцефалопатии. Японская группа ученых указывает на возможность использования в качестве диагностического маркера наличие антител к N-концевым остаткам альфа-енолазы [44], однако данная гипотеза ждет подтверждения. У некоторых пациентов наблюдается ответ на терапию глюкокортикоидами, у других – дальнейшее прогрессирование заболевания, несмотря на проводимую терапию [47].

*Классическая форма* ТХ манифестирует обычно на 5-м десятилетии жизни и в преобладающем большинстве случаев встречается у женщин (табл. 2). Наблюдается увеличение в размерах щитовидной железы, которая приобретает плотную консистенцию. На момент постановки диагноза 75% пациентов находятся в состоянии эутиреоза, у остальных пациентов спектр нарушений функции щитовидной железы варьирует от субклинического гипотиреоза [повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальных уровнях тиреоидных гормонов] до явно гипотиреоза.

*Фиброзный вариант* ТХ тоже чаще наблюдается у женщин, но в более старшем возрасте. Он также представляет собой зоб, развитие которого, однако, часто сопровождается симптомами. Щитовидная железа приобретает дольчатую структуру, что создает ощущение образования в ней узлов. На момент установки диагноза большинство пациентов находятся в состоянии гипотиреоза, что требует немедленного начала заместительной терапии тиреоидными гормонами. В более пожилом возрасте фиброзная форма переходит в атрофию щитовидной железы, которая клинически манифестирует в виде идиопатической микседемы. Щитовидная железа не пальпируется, при этом у пациентов наблюдаются признаки гипотиреоза, которые, однако, труднее выявить в связи с тем, что они могут симулировать физиологический процесс старения.

*IgG<sub>4</sub>-опосредованный вариант* ТХ, как и классическая форма, чаще всего наблюдается на 5-м десятилетии жизни, но несколько раньше [42]. Как и при других IgG<sub>4</sub>-опосредованных заболеваниях, наблюдается относительно частое поражение лиц мужского пола, что несколько снижает соотношение частоты встречаемости у женщин и мужчин до 3:1, по сравнению с классической формой. IgG<sub>4</sub>-опосредованный вариант характеризуется более быстрым и агрессивным течением, в связи с этим у некоторых пациентов наблюдается субклинический гипотиреоз, несмотря на проводимую заместительную терапию тиреоидными гормонами. Данный вариант характеризуется наивысшими титрами антитиреоидных антител [41].

*Ювенильный вариант* ТХ – форма ТХ, манифестирующая в возрасте до 18 лет, при этом средний возраст манифестации составляет 11 лет [48]. Чаще наблюдается у девочек, при относительно меньшем соотношении частоты

поражения женщин и мужчин (см. табл. 2). У большинства пациентов можно обнаружить зоб при отсутствии каких-либо симптомов [49]. На момент установки диагноза 43% детей находятся в состоянии эутиреоза, у 24% наблюдается субклинический гипотиреоз, у 21% – явный гипотиреоз, у 9% – явный тиреотоксикоз и у 3% – скрытый гипертиреоз [48, 50]. Естественное течение заболевания варьируемо, описаны случаи ремиссии, рецидивирующего течения и эволюции в необратимый гипотиреоз.

*Хашитоксикоз* – вариант, впервые описанный Фатуреччи в 1971 г. [51], имеет клиническую картину болезни Грейвса и патогистологические признаки ТХ. Изначально развивающаяся фаза гипертиреоза практически неотличима от болезни Грейвса, в том числе характеризуется повышенным уровнем захвата радиоактивного йода и присутствием тиреоидстимулирующих антител. Однако гипертиреоз, как правило, транзиторный, и спустя 3–24 мес [52], переходит в необратимый гипотиреоз.

*Безболевогой (латентный) вариант* – лимфоцитарное воспаление щитовидной железы, которое может возникать спорадически или, что более часто, в течение 12 мес после родов. Обе формы неотличимы между собой, за исключением связи последнего варианта с беременностью, поэтому он и называется послеродовым тиреоидитом. Безболевогой тиреоидит, как правило, чаще встречается в областях с более высоким употреблением йода населением [53] и описывается как имеющий трехфазный характер изменения функции щитовидной железы: тиреотоксикоз, гипотиреоз и восстановление функции щитовидной железы. Послеродовой тиреоидит развивается примерно у 8% родивших женщин [9], однако оценки его распространенности зависят от исследуемой популяции и частоты контроля функции щитовидной железы [54]. Тиреотоксикоз, как правило, развивается через 2–5 мес после родов и длится около 1 мес. Чаще всего он имеет легкое течение и редко требует лечения, тем не менее возможно назначение β-адреноблокаторов. Учитывая, что механизм повышения уровней тиреоидных гормонов в сыворотке связан не столько с повышением их продукции щитовидной железой (гипертиреоз), сколько с высвобождением ранее синтезированных гормонов из фолликулов щитовидной железы, связанным с воспалительной их деструкцией; назначение антитиреоидных препаратов в данных случаях не показано. Данная фаза сменяется фазой гипотиреоза, которая, в свою очередь, длится от 2 до 6 мес. Симптомы гипотиреоза стерты и могут быть расценены как проявления послеродовой депрессии [55]. У большинства женщин (>80%) функция щитовидной железы возвращается к норме в течение одного года после родов. Необратимый гипотиреоз более вероятен у многократно рожавших женщин и у женщин с послеродовым тиреоидитом в анамнезе [56].

#### Антитиреоидные антитела

В настоящее время наиболее достоверный серологический маркер, позволяющий установить диагноз ТХ, – это циркулирующие антитела к тиреопероксидазе. Они обнаруживаются примерно у 95% пациентов с ТХ и редко у здоровых людей. Их обнаружение также играет особую

Таблица 2. Ключевые характеристики клинико-патогенетических форм тиреоидита

	Классический вариант	Фиброзный вариант	IgG <sub>4</sub> -опосредованный вариант	Ювенильный вариант	Хашитоксикоз	Послеродовой
Возраст манифестации, лет	40–60	60–70	40–50	10–18	40–60	20–40
Соотношение Ж: М	12:1	10:1	3:1	6:1	5:1	Не применимо
Функция ЩЖ на момент установки диагноза	У большинства эутиреоз	Гипотиреоз	Гипотиреоз	Нормальная/ субклинический гипотиреоз	Гипертиреоз	Гипертиреоз или гипотиреоз
Ультразвуковая картина	Гипоэхогенность	Гипоэхогенность с узловатостью	Выраженная гипоэхогенность	Гипоэхогенность	Гипоэхогенность	Гипоэхогенность
Захват радиоактивного йода щитовидной железой через 24 ч	Вариабелен	Снижен	Не установлено	Вариабелен	Повышен	Снижен
Фиброз	Да	Выраженный	Да	Нет	Нет	Нет

прогностическую роль в отношении развития послеродового тиреоидита. Так, у женщин с выявлением антител к тиреопероксидазе на ранних сроках беременности существует повышенный риск развития гипотиреоза в течение первого года после родов, а также долгосрочного нарушения функции щитовидной железы. Титр антител к тиреопероксидазе хорошо коррелирует с выраженностью инфильтрации ткани щитовидной железы аутореактивными лимфоцитами [57] и степенью гипоэхогенности при ультразвуковом исследовании.

Обнаружение антител к тиреоглобулину, наиболее распространенному белку щитовидной железы, обладает меньшей чувствительностью (обнаруживаются только у 60–80% пациентов с ТХ) и специфичностью (чаще обнаруживаются в популяции здоровых людей), чем обнаружение антител к тиреопероксидазе. Тем не менее они играют свою роль [58]. Хотя определение их уровня наряду с определением уровня анти-ТПО-антител устоявшееся, а также наблюдается параллельное изменение их уровней после терапевтических вмешательств, строгой корреляции между уровнями 2-х этих антитиреоидных антител не существует. Так, например, в группе из 145 пациентов с впервые выявленным аутоиммунным гипотиреозом Carle и соавт. отметили, что между уровнями антител к тиреоглобулину и анти-ТПО-антител наблюдалась статистически значимая ( $p < 0,001$ ) и положительная корреляция, но низкий (0,11) коэффициент детерминации ( $R^2$ ) [59]. В связи с этим мы проанализировали результаты эпидемиологического обсервационного исследования NHANES (2007–2008), последнего на данный момент, в рамках которого выполнялся весь спектр лабораторных исследований заболеваний ЩЖ, и сравнили уровни антител в 6200 образцах сыворотки. При этом мы получили аналогичное значение коэффициента детерминации (0,21). Кроме того, анализ около 5000 образцов сыворотки, выполненный в иммунологической лаборатории Университета Джона Хопкинса независимо от уровня клинической настороженности выявил статистически значимую ( $p < 0,0001$ ) и положительную (уровень бета – 0,83 единиц В03) корреляцию между уровнями антител к тиреоглобулину и тиреопе-

роксидазе, при этом значение коэффициента детерминации составило лишь 0,46 (см. рис.). В данной случайно сформированной выборке из 4977 образцов в 3424 из них (69%) не обнаружены антитела ни к тиреоглобулину (ТГ), ни к ТПО; в 642 (13%) были обнаружены антитела и к ТГ, и к ТПО; в 704 (14%) – только антитела к ТПО, и в 206 (4%) – только антитела к ТГ (см. рисунок).

В целом, полученные данные указывают на то, что антитела к ТГ и антитела к ТПО отражают 2 независимых аутоиммунных ответа к ткани щитовидной железы. Появление антител к ТГ может отражать первичный (врожденный) иммунный ответ, в то время как появление антител к ТПО может быть отражением вторичного (приобретенного) иммунного ответа, своего рода эскалацией иммунного ответа [60]. В соответствии с данной гипотезой, антитела к ТГ должны обнаруживаться на начальных стадиях заболевания. Так, в действительности в экспериментальных моделях спонтанного аутоиммунного тиреоидита у мышей появление антител к ТГ предшествовало появлению антител к ТПО [61]. Характер течения аутоиммунных заболеваний у людей делает практически невозможным их обнаружение на ранних стадиях. Так, например, при ТХ среднее время от начала заболевания до установления диагноза составляет в среднем не менее 7 лет [62]. Таким образом, следует ожидать, что у пациентов с ТХ антитела к ТПО должны обнаруживаться чаще и в более высоких титрах, чем антитела к ТГ, что и описано [59].

#### Ультразвуковое исследование щитовидной железы

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов шеи стало наиболее широко используемым методом визуализации у пациентов с заболеваниями щитовидной железы [63]. Характерный ультразвуковой признак ТХ – снижение эхогенности щитовидной железы. В норме щитовидная железа, состоящая из тиреоидных фолликулов различных размеров, рассеивает ультразвуковое излучение таким образом, что ее доли выглядят яркими. Напротив, при ТХ тиреоидные фолликулы разрушаются и замещаются мелкими лимфоцитами, при этом эхогенность щитовидной железы значительно снижается и становится подобной эхогенности подподъязычных мышц.

Снижение экзогенности – характерная черта различных форм ТХ. Так, например, при IgG<sub>4</sub>-опосредованном варианте гипозоногенность наиболее выражена [41], а при фиброзном варианте гипозоногенность сочетается с неравномерной экзогенностью и узловатостью ткани щитовидной железы, что стало следствием отложения коллагеновых волокон. УЗИ щитовидной железы может дать информацию об объеме щитовидной железы, а также представляет быстро развивающуюся область. Предпринимаются попытки к объективизации (количественной градации) визуальных данных [64] и соответствующей их интерпретации хирургами и эндокринологами [65], а также их комбинированная оценка в сочетании с данными доплерографии и эластографии для получения дополнительной информации [66]. Наконец, в некоторых специализированных центрах ультразвуковое сопровождение используется в ходе выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы, что позволяет с большей точностью пунктировать интересующий узел.

*Исследование функции щитовидной железы, тиреоцинтиграфия, тонкоигольная аспирационная биопсия*

С целью определения функции щитовидной железы у пациентов с ТХ исследуют сывороточные концентрации ТТГ и свободного тироксина (fT<sub>4</sub>). ТТГ – наиболее важный показатель функции щитовидной железы, так как его уровень в сыворотке отражает даже минимальные изменения концентрации циркулирующих гормонов щитовидной железы. Ввиду вариабельности получаемых результатов исследование захвата радиоактивного йода щитовидной железой через 24 ч в настоящее время используется достаточно редко. Однако данное исследование имеет свою ценность у пациентов с безболевым вариантом тиреоидита. В фазе гипертиреоза данного варианта ТХ захват радиоактивного йода щитовидной железой в действительности снижается (<5%, см. табл. 2), а не повышается, как можно было бы ожидать при гипертиреозе. Как указано выше, причиной повышения концентраций циркулирующих тиреоидных гормонов в данном случае является не повышенная их выработка щитовидной железой (истинный гипертиреоз), а разрушение тиреоидных фолликулов и высвобождение ранее синтезированных тиреоидных гормонов (тиреотоксикоз).

Показание к тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы – наличие узла в щитовидной железе – встречается достаточно часто. Большинство узлов щитовидной железы имеют опухолевую природу, однако они доброкачественные. При фиброзном варианте ТХ возможно наличие «псевдоузлов», образование которых связано с грубым нарушением архитектоники щитовидной железы образующимися соединительнотканными тяжами, что придает щитовидной железе узловатую консистенцию. При наличии узла щитовидной железы и обнаружении анти-тиреоидных антител в крови достаточно трудно разграничить, в каких случаях пациент имеет 2 сосуществующих заболевания щитовидной железы, а в каких – фиброзный вариант ТХ. В данных случаях показана тонкоигольная аспирационная биопсия, но цитологическая интерпретация ее результатов также может вызывать трудности. ТХ характеризуется

присутствием полиморфной популяции клеток лимфоидного ряда (мелкие зрелые лимфоциты, крупные активированные лимфоциты и плазматические клетки) наряду с выявлением клеток Гюртле. Лимфоциты, как правило, находятся в тесном контакте с группами тиреоцитов, данный признак позволяет с определенной долей вероятности отличить ТХ от опухолей щитовидной железы [67]. В некоторых аспиратах клетки лимфоидного ряда вообще не выявляются, а присутствуют лишь клетки Гюртле. В данном случае трудность представляет определение, является ли их наличие признаком ТХ или онкологического процесса щитовидной железы, а именно онкоцитарным аденоматозным узлом, аденомой из клеток Гюртле или карциномы из клеток Гюртле [68]. Действительно, в недавно проведенном исследовании продемонстрировано, что присутствие клеток Гюртле влияло как на исходы, так и на распределение результатов биопсии по категориям в системе регистрации результатов цитологического исследования щитовидной железы Бетезда [69]. Для описания результатов исследования аспиратов, содержащих преимущественно клетки Гюртле, чаще использовалась категория «атипия с неопределенным прогнозом» [70], указывая на то, что выявленные изменения могут быть признаком как доброкачественного, так и злокачественного процесса. Несмотря на то что рекомендации системы Бетезда по ведению пациентов, результаты цитологического исследования у которых отнесены в данную категорию, указывают на целесообразность консервативного ведения [71], а также на то, что большинство данных образований из клеток Гюртле являются доброкачественными [72], многих пациентов направляют к хирургам, и им часто выполняется тиреоидэктомия.

## ЛЕЧЕНИЕ

ТХ лечат в основном консервативно. В настоящее время тиреоидэктомия при данном заболевании выполняется в случае выраженной компрессии соседних органов шеи, по эстетическим причинам или, что более часто, в случаях, когда при биопсии щитовидной железы получены сомнительные результаты, и врач не может достоверно определить, имеется ли у пациента только ТХ (что не требует оперативного лечения), или же у пациента сочетание ТХ с раком ЩЖ (что требует радикального оперативного вмешательства) [6]. Не вызывает сомнения, что случаи, когда окончательное патогистологическое заключение, полученное после оперативного вмешательства, указывает на доброкачественную природу заболевания, нежелательны в связи с инвазивным характером вмешательства и необходимостью в пожизненной заместительной терапии синтетическими гормонами щитовидной железы. Предотвращение необоснованных тиреоидэктомий имеет особую важность при ТХ ввиду того, что хирургические осложнения, как транзиторные, так и необратимые, при ТХ встречаются намного чаще, чем при тиреоидэктомии, выполняемой в связи с другими заболеваниями щитовидной железы [73].

Терапия первичного и необратимого гипотиреоза, наблюдаемого при многих формах ТХ, заключается в еже-

дневном пожизненном пероральном приеме синтетического левотироксина (L-T<sub>4</sub>) [74], который назначается в дозах 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела. Следовательно, данное лечение ТХ симптоматическое, а не патогенетическое. Такое лечение экономически не затратно: так, например, стоимость годового запаса L-тироксина из расчета 112 мкг/сут в США составляет около 320\$ для брендового препарата и 120\$ для генериков. Таким образом, наличие эффективного и экономически выгодного лечения не побуждает фармацевтические компании к разработке новых препаратов. Результатом этого стало то, что синтетический тироксин (впервые синтезированный Кендаллом в 1915 г., поступивший в продажу в 1930 г. и крупномасштабный выпуск которого был запущен в 1960 г.) остается единственным эффективным терапевтическим вариантом лечения ТХ. Данное лечение эффективно в большинстве случаев, однако оно остается предметом дискуссий.

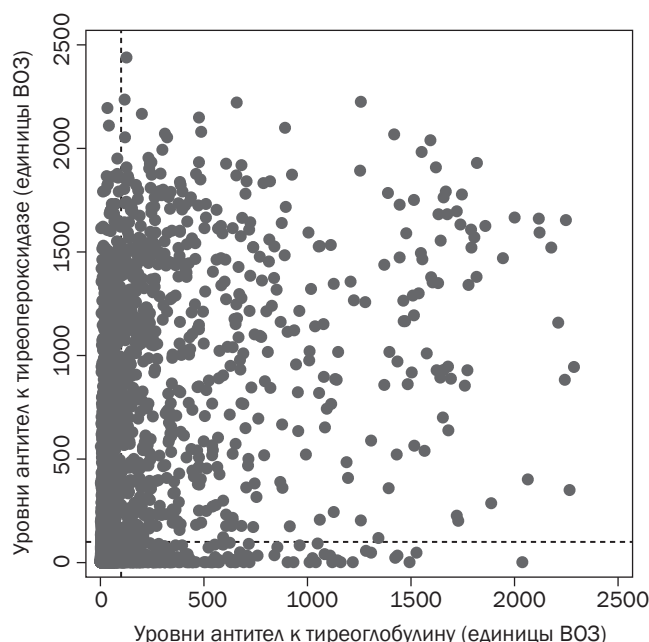
У пациентов с IgG<sub>4</sub>-опосредованным вариантом может быть целесообразным назначение короткого курса глюкокортикоидов ввиду того, что данная терапия может излечить заболевание, избавив от необходимости в пожизненной заместительной терапии тиреоидными гормонами [75].

Изучалась возможная защитная роль употребления селена в предотвращении развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [76], однако результаты проведенного рандомизированного клинического исследования неоднозначны [77].

Механистический подход к лечению исследовался при других аутоиммунных эндокринопатиях, клинически более значимых, чем ТХ. Так, например, при болезни Аддисона Pearce и соавт. продемонстрировали, что введение моноклональных антител к В-лимфоцитам человека приводило к длительной ремиссии [78], смещая приоритеты в лечении хронических, ранее не курабельных заболеваний от заместительной терапии гормонами к патогенетическому лечению. Не менее важно, что результаты данных исследований привели к новому патофизиологическому подходу – осознанию того, что гормон-продуцирующая функция надпочечников пластична и может восстанавливаться, несмотря на хронический характер заболевания.

## СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

**Катурегли Патрицио (Caturegli Patrizio)** – кафедра патологической анатомии и гистологии, Медицинский факультет университета Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США, кафедра молекулярной микробиологии и иммунологии, Факультет общественного здравоохранения университета Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США.  
E-mail: pcat@jhmi.edu



Корреляция между уровнями антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину в 4977 образцах сыворотки. Определение проводили в иммунологической лаборатории Университета Джона Хопкинса с 10 сентября 2008 г. по 7 мая 2013 г.

Поэтому угнетение выработки тропных гормонов гипофизом (АКТГ в случае болезни Аддисона и ТТГ в случае ТХ) в действительности губительно для потенциально восстанавливаемой функции пораженного органа.

Наконец, следует отметить, что у пациентов, функционально утративших щитовидную железу, окончательным методом лечения дефицита ее гормонов может стать ее трансплантация. Хотя это уже не представляется совсем неосуществимым, но пока остается перспективой будущего [79].

В заключение следует отметить, что ТХ остается сложным заболеванием, патогенез которого не установлен, и распространенность которого растет, что требует профилактики и разработки новых подходов к лечению.

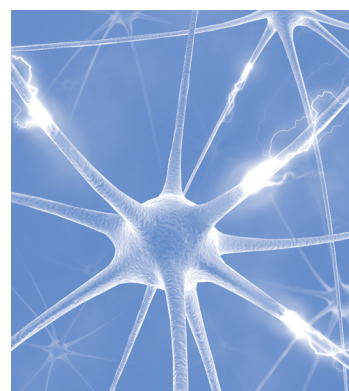


## ЛИТЕРАТУРА

1. Jacobson D.L., Gange S.J., Rose N.R., Graham N.M. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1997. – Vol. 84. – P. 223–243.
2. McLeod D.S., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity // Endocrine. – 2012. – Vol. 42. – P. 252–265.
3. Golden S.H., Robinson K.A., Saldanha I. et al. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94. – P. 1853–1878.
4. Delemer B., Aubert J.P., Nys P. et al. An observational study of the initial management of hypothyroidism in France: the ORCHIDEE study // Eur. J. Endocrinol. – 2012 Dec 3. – Vol. 167, N 6. – P. 817–823.
5. Vanderpump M.P. The epidemiology of thyroid disease // Br. Med. Bull. – 2011. – Vol. 99. – P. 39–51.
6. Caturegli P., De Remigis A., Chuang K. et al. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records // Thyroid. – 2013. – Vol. 23. – P. 142–150.
7. Li Y., Bai Y., Liu Z. et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis // Pathol. Int. – 2009. – Vol. 59. – P. 636–641.
8. De Luca F., Santucci S., Corica D. et al. Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time // Ital. J. Pediatr. – 2013. – Vol. 39. – P. 8.
9. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97. – P. 334–342.
10. Konturek A., Barczynski M., Wierchowski W. et al. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis // Langenbecks Arch. Surg. – 2013. – Vol. 398. – P. 389–394.
11. Mandac J.C., Chaudhry S., Sherman K.E., Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification // Hepatology. – 2006. – Vol. 43. – P. 661–672.
12. Corsello S.M., Barnabei A., Marchetti P. et al. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98. – P. 1361–1375.
13. Vita R., Guarneri F., Agah R., Benvenega S. Autoimmune thyroid disease elicited by NY-ESO-1 vaccination // Thyroid. – 2013. – April.
14. Cardenas-Roldan J., Rojas-Villarraga A., Anaya J.M. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis // BMC Med. – 2013. – Vol. 11. – P. 73.
15. Vladutiu A.O., Rose N.R. Autoimmune murine thyroiditis relation to histocompatibility (H-2) type // Science. – 1971. – Vol. 174. – P. 1137–1139.
16. Grumet F.C., Coukell A., Bodmer J.G. et al. Histocompatibility (HL-A) antigens associated with systemic lupus erythematosus. A possible genetic predisposition to disease // N. Engl. J. Med. – 1971. – Vol. 285. – P. 193–196.
17. Simmonds M.J., Gough S.C. The search for the genetic contribution to autoimmune thyroid disease: the never ending story? // Brief Funct. Genomics. – 2011. – Vol. 10. – P. 77–90.
18. Hahsimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) // Arch. Klin. Chir. Ver. Dtsch. Z Chir. – 1912. – Bd 97. – S. 219–248.
19. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 1995. – Vol. 43. – P. 55–68.
20. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 489–499.
21. Wiersinga W.M. Smoking and thyroid // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2013. – Vol. 79. – P. 145–151.
22. Andersen S.L., Olsen J., Wu C.S., Laurberg P. Smoking reduces the risk of hypothyroidism and increases the risk of hyperthyroidism: evidence from 450 842 mothers giving birth in Denmark // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2013. – July 1.
23. Belin R.M., Astor B.C., Powe N.R., Ladenson P.W. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 6077–6086.
24. Carle A., Bulow Pedersen I., Knudsen N. et al. Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism — a population-based, case-control study // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2012. – Vol. 77. – P. 764–772.
25. Effraïmidis G., Strieder T.G., Tijssen J.G., Wiersinga W.M. Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study // Eur. J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 164. – P. 107–113.
26. Effraïmidis G., Tijssen J.G., Wiersinga W.M. Discontinuation of smoking increases the risk for developing thyroid peroxidase antibodies and/or thyroglobulin antibodies: a prospective study // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94. – P. 1324–1328.
27. Mannisto T., Hartikainen A.L., Vaarasmaki M. et al. Smoking and early pregnancy thyroid hormone and anti-thyroid antibody levels in euthyroid mothers of the Northern Finland Birth Cohort 1986 // Thyroid. – 2012. – Vol. 22. – P. 944–950.
28. Mehran L., Amouzgar A., Delshad H., Azizi F. The association of cigarette smoking with serum TSH concentration and thyroperoxidase antibody // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2012. – Vol. 120. – P. 80–83.
29. Pedersen I.B., Laurberg P., Knudsen N. et al. Smoking is negatively associated with the presence of thyroglobulin autoantibody and to a lesser degree with thyroid peroxidase autoantibody in serum: a population study // Eur. J. Endocrinol. – 2008. – Vol. 158. – P. 367–373.

30. *Strieder T.G., Prummel M.F., Tijssen J.G. et al.* Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2003. – Vol. 59. – P. 396–401.
31. *Caturegli P., De Remigis A., Ferlito M. et al.* Anatabine ameliorates experimental autoimmune thyroiditis // *Endocrinology*. – 2012. – Vol. 153. – P. 4580–4587.
32. *Teng W., Shan Z., Teng X. et al.* Effect of iodine intake on thyroid diseases in China // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2783–2793.
33. *Teng X., Shan Z., Chen Y. et al.* More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 164. – P. 943–950.
34. *Bjergved L., Jorgensen T., Perrild H. et al.* Predictors of change in serum TSH after iodine fortification: an 11-year follow-up to the DanThyr study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 4022–4029.
35. *Carayanniotis G.* Molecular parameters linking thyroglobulin iodination with autoimmune thyroiditis // *Hormones (Athens)*. – 2011. – Vol. 10. – P. 27–35.
36. *Barin J.G., Talor M.V., Sharma R.B. et al.* Iodination of murine thyroglobulin enhances autoimmune reactivity in the NOD.H2 mouse // *Clin. Exp. Immunol.* – 2005. – Vol. 142. – P. 251–259.
37. *Kong Y.C., McCormick D.J., Wan Q. et al.* Primary hormonogenic sites as conserved autoepitopes on thyroglobulin in murine autoimmune thyroiditis. Secondary role of iodination // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 155. – P. 5847–5854.
38. *Guaraldi F., Zang G., Dackiw A.P., Caturegli P.* Oncocytic mania: a review of oncocytic lesions throughout the body // *J. Endocrinol. Invest.* – 2011. – Vol. 34. – P. 383–394.
39. *Caturegli P., Ruggere C.* Karl Hurthle! Now, who was he? // *Thyroid*. – 2005. – Vol. 15. – P. 121–123.
40. *Katz S.M., Vickery Jr A.L.* The fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis // *Hum. Pathol.* – 1974. – Vol. 5. – P. 161–170.
41. *Li Y., Nishihara E., Hirokawa M. et al.* Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of Hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 1309–1317.
42. *Li Y., Zhou G., Ozaki T. et al.* Distinct histopathological features of Hashimoto's thyroiditis with respect to IgG4-related disease // *Mod. Pathol.* – 2012. – Vol. 25. – P. 1086–1097.
43. *Brain L., Jellinek E.H., Ball K.* Hashimoto's disease and encephalopathy // *Lancet*. – 1966. – Vol. 2. – P. 512–514.
44. *Matsunaga A., Ikawa M., Fujii A. et al.* Hashimoto's encephalopathy as a treatable adult-onset cerebellar ataxia mimicking spinocerebellar degeneration // *Eur. Neurol.* – 2013. – Vol. 69. – P. 14–20.
45. *Liu M.Y., Zhang S.Q., Hao Y., Zheng H.M.* Paroxysmal kinesigenic dyskinesia as the initial symptom of Hashimoto encephalopathy // *CNS Neurosci. Ther.* – 2012. – Vol. 18. – P. 271–273.
46. *Wang J., Zhang J., Xu L. et al.* Cognitive impairments in Hashimoto's encephalopathy: a case-control study // *PloS One*. – 2013. – Vol. 8. – P. e55758.
47. *Tang Y., Xing Y., Lin M.T. et al.* Hashimoto's encephalopathy cases: Chinese experience // *BMC Neurol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 60.
48. *Demirbilek H., Kandemir N., Gonc E.N. et al.* Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 20. – P. 1199–1205.
49. *Rallison M.L., Dobyns B.M., Keating F.R. et al.* Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood // *J. Pediatr.* – 1975. – Vol. 86. – P. 675–682.
50. *Wasniewska M., Corrias A., Salerno M. et al.* Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhood and adolescence are mainly conditioned by patients' age // *Horm. Res. Paediatr.* – 2012. – Vol. 78. – P. 232–236.
51. *Fatourechi V., McConahey W.M., Woolner L.B.* Hyperthyroidism associated with histologic Hashimoto's thyroiditis // *Mayo Clin. Proc.* – 1971. – Vol. 46. – P. 682–689.
52. *Wasniewska M., Corrias A., Salerno M. et al.* Outcomes of children with hashitoxicosis // *Horm. Res. Paediatr.* – 2012. – Vol. 77. – P. 36–40.
53. *Nishimaki M., Isozaki O., Yoshihara A. et al.* Clinical characteristics of frequently recurring painless thyroiditis: contributions of higher thyroid hormone levels, younger onset, male gender, presence of thyroid autoantibody and absence of goiter to repeated recurrence // *Endocr. J.* – 2009. – Vol. 56. – P. 391–397.
54. *Man E.B., Jones W.S., Holden R.H., Mellits E.D.* Thyroid function in human pregnancy. 8. Retardation of progeny aged 7 years; relationships to maternal age and maternal thyroid function // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1971. – Vol. 111. – P. 905–916.
55. *Glinoe D., Delange F.* The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny // *Thyroid*. – 2000. – Vol. 10. – P. 871–887.
56. *Lazarus J.H., Ammari F., Oretti R. et al.* Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis // *Br. J. Gen. Pract.* – 1997. – Vol. 47. – P. 305–308.
57. *Pandit A.A., Vijay Warde M., Menon P.S.* Correlation of number of intrathyroid lymphocytes with antimicrosomal antibody titer in Hashimoto's thyroiditis // *Diagn. Cytopathol.* – 2003. – Vol. 28. – P. 63–65.
58. *McLachlan S.M., Rapoport B.* Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? // *Thyroid*. – 2004. – Vol. 14. – P. 510–520.
59. *Carle A., Laurberg P., Knudsen N. et al.* Thyroid peroxidase and thyroglobulin auto-antibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism // *Autoimmunity*. – 2006. – Vol. 39. – P. 497–503.

60. *Rose N.R.* Autoimmune escalation: through the crystal ball // *Clin. Exp. Immunol.* – 2007. – Vol. 147. – P. 9.
61. *Chen C.R., Hamidi S., Braley-Mullen H. et al.* Antibodies to thyroid peroxidase arise spontaneously with age in NOD.H-2h4 mice and appear after thyroglobulin antibodies // *Endocrinology.* – 2010. – Vol. 151. – P. 4583–4593.
62. *Hutfless S., Matos P., Talor M.V. et al.* Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. E1466–E1471.
63. *Lee J.H., Anzai Y.* Imaging of thyroid and parathyroid glands // *Semin. Roentgenol.* – 2013. – Vol. 48. – P. 87–104.
64. *Koprowski R., Zieleznik W., Wrobel Z. et al.* Assessment of significance of features acquired from thyroid ultrasonograms in Hashimoto's disease // *Biomed. Eng. Online.* – 2012. – Vol. 11. – P. 48.
65. *Beggs A.D., Thomas P.R.* Point of use ultrasound by general surgeons: review of the literature and suggestions for future practice // *Int. J. Surg.* – 2013. – Vol. 11. – P. 12–17.
66. *Carneiro-Pla D.* Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid nodules for thyroid cancer // *Curr. Opin. Oncol.* – 2013. – Vol. 25. – P. 1–5.
67. *Harvey A.M., Truong L.D., Mody D.R.* Diagnostic pitfalls of Hashimoto's/lymphocytic thyroiditis on fine-needle aspirations and strategies to avoid over diagnosis // *Acta Cytol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 352–360.
68. *Yang G.C., Schreiner A.M., Sun W.* Can abundant colloid exclude oncocyctic (Hurthle cell) carcinoma in thyroid fine needle aspiration? Cytohistological correlation of 127 oncocyctic (Hurthle cell) lesions // *Cytopathology.* – 2013. – Vol. 24 (3). – P. 185–193
69. *Yazgan A., Balci S., Dincer N. et al.* Hurthle cell presence alters the distribution and outcome of categories in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology // *Cytopathology.* – 2014. – Vol. 25 (Is. 3). – P. 185–189.
70. *Cibas E.S., Ali S.Z.* The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2009. – Vol. 132. – P. 658–665.
71. *Baloch Z.W., LiVolsi V.A., Asa S.L. et al.* Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference // *Diagn. Cytopathol.* – 2008. – Vol. 36. – P. 425–437.
72. *Rossi E.D., Martini M., Straccia P. et al.* The cytologic category of oncocyctic (Hurthle) cell neoplasm mostly includes low-risk lesions at histology. An institutional experience // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 169. – P. 649–645.
73. *McManus C., Luo J., Sippel R., Chen H.* Is thyroidectomy in patients with Hashimoto's thyroiditis more risky? // *J. Surg. Res.* – 2012. – Vol. 18. – P. 529–532.
74. *Wiersinga W.M.* Thyroid hormone replacement therapy // *Horm. Res.* – 2001. – Vol. 56, suppl. 1. – P. 74–81.
75. *Watanabe T., Maruyama M., Ito T. et al.* Clinical features of a new disease concept, IgG4-related thyroiditis // *Scand. J. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 42. – P. 325–330.
76. *Kohrle J.* Selenium and the thyroid // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2013. – Vol. 20. – P. 441–448.
77. *Eskes S.A., Endert E., Fliers E. et al.* Selenite supplementation in euthyroid subjects with thyroid peroxidase antibodies // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* – 2014 Mar. – Vol. 80, N 3. – P. 444–451.
78. *Pearce S.H., Mitchell A.L., Bennett S. et al.* Adrenal steroidogenesis after B lymphocyte depletion therapy in new-onset Addison's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. E1927–E 1932.
79. *Davies T.F.* Is thyroid transplantation on the distant horizon? // *Thyroid.* – 2013. – Vol. 23. – P. 139–141.



# Показатели липидного профиля и функциональное состояние миокарда у женщин с гипотиреозом

И.Ю. Капралова

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

В данной статье представлены данные исследования показателей липидного профиля и функционального состояния миокарда у женщин с гипотиреозом, в том числе на фоне избыточной массы тела и выявленных признаков гипертрофии левого желудочка.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, женщины, миокард, холестерин, триглицериды, избыточная масса тела, липидный профиль

Indexes of lipid pattern and functional status of myocardium in women with hypothyroidism

I.Yu. Kapralova

Samara State Medical University

This article presents data from study of lipid pattern and functional status of myocardium in women with hypothyroidism, including cases with overweight and revealed signs of left ventricular hypertrophy.

**Key words:** hypothyroidism, women, myocardium, cholesterolin, triglycerids, overweight, lipid pattern

Распространенность манифестного первичного гипотиреоза в популяции достигает 3,7%, при этом данное заболевание преимущественно встречается у женщин. Его наиболее частые причины – аутоиммунный тиреоидит, хирургическое вмешательство на щитовидной железе и лечение радиоактивным йодом [5, 6]. С гипотиреозом ассоциированы атерогенные изменения липидного спектра и нарушения функции сердечно-сосудистой системы (ССС) [1, 4, 11].

**Цель** исследования – оценить показатели липидного профиля и функциональное состояние миокарда у женщин с гипотиреозом.

## Материал и методы

Обследованы 30 женщин с гипотиреозом, средний возраст которых составил  $55,2 \pm 2,2$  года, длительность те-

чения гипотиреоза –  $8,53 \pm 0,84$  года. В контрольную группу вошли 40 женщин, средний возраст –  $51,30 \pm 2,03$  года.

О компенсации гипотиреоза судили по уровню тиреотропного гормона (ТТГ), средний показатель которого составил  $5,08 \pm 1,50$  мМЕ/л. У всех обследованных измеряли антропометрические показатели, наличие ожирения и характер распределения жировой массы определяли по индексу массы тела (ИМТ) и отношению объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ). С помощью полуавтоматического анализатора «Screen master plus», Hospitex (Швейцария) измеряли уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), кроме того, рассчитывали коэффициент атерогенности (КА). Эхо-КГ выполняли на аппарате «Sonoace X8» в В-, М- и D-режимах, в стандартных позициях. Количественную оценку структуры и функции камер сердца

проводили согласно совместным рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской эхокардиографической ассоциации [12]. Морфометрические показатели левого желудочка (ЛЖ) оценивали по толщине межжелудочковой перегородки в диастолу и систолу (МЖП<sub>д</sub>, МЖП<sub>с</sub>), толщине задней стенки ЛЖ в диастолу и систолу (ЗСЛЖ<sub>д</sub>, ЗСЛЖ<sub>с</sub>), конечному систолическому и конечному диастолическому размерам ЛЖ (КСР, КДР), предсердно-желудочковому соотношению (ЛП/КДР), индексу относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС).

Объемно-функциональные показатели ЛЖ оценивали по массе миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индексу ММЛЖ (ИММЛЖ), конечному систолическому и диастолическому объемам (КСО, КДО), отношению КДО/ММЛЖ и степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (% DS). Критерием гипертрофии ЛЖ являлось наличие 2 из 3 показателей: гипертрофия стенок ЛЖ (МЖП<sub>д</sub> и/или ЗСЛЖ<sub>д</sub>), увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ > 95 г/м<sup>2</sup>.

По фракции выброса (ФВ) судили о сократительной способности миокарда ЛЖ. В норме ФВ > 55%. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по совокупности изменений соотношения величин максимальных скоростей раннего (VE) и позднего (VA) наполнения. Отношение скоростей VE/VA менее 1,0 принимали за признак диастолической дисфункции ЛЖ.

Результаты исследования были обработаны с применением различных методов параметрической и непараметрической статистики. Математическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS 21 (лицензия № 20130626–3, SPSS Inc., США). Рассчитывали среднее арифметическое значение (M), среднюю ошибку среднего арифметического ( $\pm m$ ). Достоверность различий средних величин между группами оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (Oneway ANOVA-test), критерия Манна–Уитни–Вилкоксона и анализа Краскела–Уоллиса. Для анализа связи 2 признаков использовали анализ ранговой корреляции по Спирмену. Статистически значимыми считали различия между выборками  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

ИМТ у женщин с гипотиреозом составил  $28,76 \pm 0,69$  кг/м<sup>2</sup>, что соответствовало избыточной массе тела. Соотношение ОТ/ОБ ( $0,83 \pm 0,01$ ) недостоверно выше, чем в контроле, но значения, характерного для абдоминального типа распределения жировой массы, не достигло.

У обследованных на фоне избыточной массы тела выявлена тенденция к повышению общего холестерина, холестерина ЛПНП, значимое повышение ТГ ( $p < 0,005$ ) и снижение холестерина ЛПВП ( $p < 0,001$ ). Как следствие, статистически значимо увеличен и коэффициент атерогенности у женщин с гипотиреозом (табл. 1). Описанные изменения показателей липидного обмена соответствуют атерогенной дислипидемии.

У пациенток не было выявлено значимых корреляций показателей липидного профиля и уровня ТТГ. Хотя, по данным литературы, увеличение уровня ТТГ даже в рамках ре-

ференсных значений может ассоциироваться с изменениями липидного спектра [7]. При оценке морфометрических показателей ЛЖ (табл. 2) было выявлено, что показатели толщины миокарда задней стенки ЛЖ в систолу и межжелудочковой перегородки как в систолу, так и в диастолу у женщин с гипотиреозом значимо не отличались от контрольных ( $p > 0,05$ ). Достоверно, по сравнению с группой контроля, у пациенток с гипотиреозом была больше только толщина миокарда задней стенки ЛЖ в диастолу ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1.** Показатели липидного спектра у женщин с гипотиреозом

Показатель	Группа контроля	Пациентки с гипотиреозом
Холестерин, ммоль/л	$5,21 \pm 0,29$	$5,85 \pm 0,12$ $p > 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	$1,24 \pm 0,04$	$1,78 \pm 0,08$ $p < 0,005$
ЛПВП, ммоль/л	$1,20 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,01$ $p < 0,001$
ЛПНП, ммоль/л	$3,44 \pm 0,30$	$3,97 \pm 0,10$ $p > 0,05$
КА	$3,40 \pm 0,35$	$4,79 \pm 0,21$ $p < 0,05$

**Примечание.**  $p$  – достоверность различий между данными группы контроля и группы пациенток с гипотиреозом.

**Таблица 2.** Морфометрические показатели левого желудочка у женщин с гипотиреозом

Показатель, см	Группа контроля	Пациентки с гипотиреозом
МЖП <sub>д</sub>	$0,97 \pm 0,03$	$1,01 \pm 0,04$ $p > 0,05$
МЖП <sub>с</sub>	$1,49 \pm 0,03$	$1,46 \pm 0,03$ $p > 0,05$
ЗСЛЖ <sub>д</sub>	$0,92 \pm 0,03$	$1,00 \pm 0,04$ $p < 0,05$
ЗСЛЖ <sub>с</sub>	$1,47 \pm 0,03$	$1,53 \pm 0,04$ $p > 0,05$
КСР	$2,75 \pm 0,38$	$2,92 \pm 1,07$ $p < 0,01$
КДР	$4,69 \pm 0,05$	$4,70 \pm 0,06$ $p > 0,05$
ИОТС	$0,40 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,02$ $p > 0,05$

**Примечание.**  $p$  – достоверность различий между данными группы контроля и группы пациенток с гипотиреозом.

Было выявлено значимое увеличение КСР ( $2,92 \pm 1,07$  см;  $p < 0,01$ ), по сравнению с контрольной группой ( $2,75 \pm 0,38$  см). Конечный диастолический размер и индекс относительной толщины стенок ЛЖ у женщин с гипотиреозом и в контроле не отличался ( $p > 0,05$ ).

Корреляционный анализ Спирмена выявил прямые корреляции МЖП<sub>д</sub> ( $r = 0,392$ ,  $p < 0,05$ ) и МЖП<sub>с</sub> ( $r = 0,400$ ,  $p < 0,05$ ) с возрастом, а также ИМТ с ЗСЛЖ<sub>д</sub> ( $r = 0,375$ ,  $p < 0,05$ ), МЖП<sub>д</sub> ( $r = 0,449$ ,  $p < 0,02$ ) и МЖП<sub>с</sub> ( $r = 0,407$ ,  $p < 0,05$ ). Такие изменения морфометрических показателей свидетельствуют о гипертрофии миокарда ЛЖ, в формировании которых, возможно, определенную роль играют возраст и избыточный вес. Подобные результаты были получены и в работе А.Н. Шишкина и соавт. [9].

Анализ объемно-функциональных показателей ЛЖ (табл. 3) у пациенток с гипотиреозом показал статистически недостоверное увеличение ММЛЖ и существенное повышение ИММЛЖ ( $p < 0,005$ ), по сравнению с данными группы контроля. Увеличение ММЛЖ даже в пределах диапазона нормальных значений, а также дислипидемия и некоторые другие факторы могут играть роль в нарушении релаксации сердца при гипотиреозе [3, 11].

**Таблица 3.** Объемно-функциональные показатели левого желудочка у женщин с гипотиреозом

Показатель	Группа контроля	Пациентки с гипотиреозом
ММЛЖ, г	177,69±7,04	195,66±9,65 $p > 0,05$
ИММЛЖ	83,41±2,81	104,85±5,20 $p < 0,005$
КСО, мл	29,07±0,87	36,00±2,42 $p < 0,01$
КДО, мл	106,21±2,49	105,13±4,70 $p > 0,05$
КДО/ММЛЖ, мл/г	0,62±0,02	0,59±0,05 $p > 0,05$
% DS	41,18±0,86	36,57±1,05 $p < 0,005$

**Примечание.**  $p$  – достоверность различий между данными группы контроля и группы пациенток с гипотиреозом.

Если КДО достоверно не отличался от контроля, то КСО у пациенток с гипотиреозом был повышен (36,00±2,42 мл;  $p < 0,01$ ). Соотношение КДО/ММЛЖ, хотя и не достоверно, было ниже, чем в контроле, т.е. наблюдалось увеличение массы ЛЖ при сохранении исходного объема полости в диастолу, что подтверждает наличие гипертрофии миокарда ЛЖ без признаков его дилатации. Степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ – % DS была достоверно снижена ( $p < 0,005$ ) по отношению к контрольным показателям, из чего следует, что для женщин с гипотиреозом характерно нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ.

Установлены прямые корреляция ММЛЖ с возрастом ( $r = 0,475$ ,  $p < 0,01$ ) и ИМТ ( $r = 0,482$ ,  $p < 0,002$ ), а также отрицательная корреляция возраста с соотношением КДО/ММЛЖ ( $r = -0,543$ ,  $p < 0,05$ ).

Как правило, увеличению левого предсердия и повышению давления в легочной артерии способствуют гипертрофия миокарда ЛЖ и развивающаяся в дальнейшем дилатация его полости. Несмотря на отсутствие признаков дилатации ЛЖ, у пациенток с гипотиреозом было выявлено достоверное по сравнению с контролем (34,52±0,62), увеличение левого предсердия (36,55±0,71,  $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Установлены: отрицательная корреляция уровня ЛПВП с ЛП/КДР ( $r = -0,350$ ,  $p < 0,05$ ); прямые корреляции между ИМТ и объемом ЛП ( $r = 0,421$ ,  $p < 0,02$ ), ЛП/КДР ( $r = 0,360$ ,  $p < 0,05$ ) и объемом ПЖ ( $r = 0,377$ ,  $p < 0,05$ ); а также соотношение ОТ/ОБ с объемом ЛП ( $r = 0,424$ ,  $p < 0,02$ ).

Дилатация левого предсердия в результате нарушения процессов диастолического наполнения ЛЖ и снижения насосной функции сердца является одним из факторов риска развития сердечной недостаточности [8]. Таким образом, можно сделать вывод, что у пациенток с гипо-

тиреозом наряду с начальными признаками ремоделирования миокарда ЛЖ увеличен объем левого предсердия, что может способствовать более раннему развитию у этих больных признаков сердечной недостаточности.

**Таблица 4.** Показатели объемов правого желудочка и левого предсердия у женщин с гипотиреозом

Показатель	Группа контроля	Пациентки с гипотиреозом
ЛП	34,52±0,62	36,55±0,71 $p < 0,05$
ЛП/КДР 1	7,37±0,15	7,79±0,16 $p > 0,05$
ПЖ	28,05±0,63	25,85±0,44 $p < 0,01$

**Примечание:**  $p$  – достоверность различий между данными группы контроля и группы пациенток с гипотиреозом.

Увеличение размеров ЛП неизбежно приводит к повышению давления в легочной артерии, а длительная хроническая гипертензия в легочной артерии способствует увеличению нагрузки на правые отделы сердца и развитию гипертрофии ПЖ. Авторы не выявили у пациенток изменений в ПЖ, при сравнении с данными, полученными в группе здоровых людей.

Ремоделирование миокарда ЛЖ способствует развитию его дисфункции. Авторы оценили показатели систолической и диастолической функций ЛЖ. Как видно из табл. 5, у женщин с гипотиреозом была выявлена достоверно низкая ФВ (65,53±1,04%;  $p < 0,001$ ), по сравнению с контролем (71,73±0,87%).

**Таблица 5.** Показатели систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у женщин с гипотиреозом

Показатель	Группа контроля	Пациентки с гипотиреозом
ФВ, %	71,73±0,87	65,53±1,04 $p < 0,001$
Е	0,78±0,02	0,60±0,06 $p < 0,01$
А	0,69±0,03	0,63±0,04 $p > 0,05$
VE/VA	1,16±0,03	0,97±0,08 $p < 0,02$

**Примечание:**  $p$  – достоверность различий между данными группы контроля и группы пациенток с гипотиреозом.

При этом нужно отметить, что ФВ у пациенток с гипотиреозом хотя и были ниже контроля, находились в границах нормы.

Наиболее ранним и часто выявляемым нарушением при гипотиреозе считают изменение диастолической функции сердца [2, 10]. Анализируя показатели трансмитрального кровотока, авторы обнаружили статистически значимое снижение показателя Е (0,60±0,06,  $p < 0,01$ ) и снижение соотношения величин максимальных скоростей раннего и позднего наполнения VE/VA (0,97±0,08,  $p < 0,02$ ) при гипотиреозе, по сравнению с данными контрольной группы. Уменьшение соотношения VE/VA ниже 1,0 свидетельствует о замедлении релаксации ЛЖ и нарушении диастолической функции у женщин с гипотиреозом.

Были выявлены отрицательные корреляции между длительностью гипотиреоза и ФВ ( $r=-0,434$ ,  $p<0,02$ ), а также между соотношением VE/VA и возрастом пациенток ( $r=-0,398$ ,  $p<0,05$ ).

## Выводы

У пациенток с гипотиреозом на фоне избыточной массы тела выявлена атерогенная дислипидемия.

У женщин с гипотиреозом на фоне признаков гипертрофии ЛЖ без признаков дилатации отмечена тенденция увеличения линейных и объемных показателей ремоделирования миокарда ЛЖ. В формировании гипертрофии левого желудочка определенную роль играют возраст и избыточный вес.

У женщин с гипотиреозом выявлена диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка при относительно сохраненной его сократительной способности.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Капралова Ирина Юрьевна** – врач-эндокринолог, аспирант ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России  
E-mail: info@samsmu.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Килейников Д.В., Орлов Ю.А., Горбачев С. А. и др. Особенности центральной и периферической гемодинамики у больных артериальной гипертензией при первичном гипотиреозе и сахарном диабете 2 типа. // Терапевт. – 2012. – № 5. – С. 15–17.
2. Килейников Д.В., Семенычев Д.Г., Мазур В.В., Мазур Е.С. Влияние компенсации тиреоидного статуса на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных первичным гипотиреозом // Терапевт. – 2014. – № 1. – С. 25–30.
3. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В., Казакова Л.В. Особенности диастолической функции сердца при аутоиммунном тиреоидите с разной степенью минимальной тиреоидной недостаточности // Клин. и экспер. тиреологика. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 42–46.
4. шК вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы // Фарматека. – 2007. – № 3. – С. 51–56.
5. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Болезни щитовидной железы. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 216 с.
6. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Гипотиреоз // Рус. мед. журн. – 2013. – Т. 21, № 12. – С. 664–666.
7. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Оценка динамики показателей липидного спектра и ранних предикторов эндотелиальной дисфункции при первичном гипотиреозе в зависимости от уровня ТТГ в пределах референсного диапазона // Клин. и экспер. тиреологика. – 2010. – № 3. – С. 54–59.
8. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Маренич А.В. и др. Современная терапия артериальной гипертензии. Рекомендации Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов // Кардиология. – 2003. – № 12. – С. 91–103.
9. Шишкин А.Н., Худяков Н.В., Темная Н.В., Смирнов В.В. Влияние ожирения на ремоделирование миокарда у женщин в перименопаузу // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2013. – № 4. – С. 13–22.
10. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction // Eur. J. Endocrinol. – 2012. – Vol. 167, N 5. – P. 609–618.
11. Hueston W.J., Pearson W.S. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia // Ann. Fam. Med. – 2004. – Vol. 2. – P. 351–355.
12. Roberto M. Lang, Michelle Bierig, Richard B. Devereux et al. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // Рос. кардиол. журн. Приложение. – 2012. – № 3. – 28 с.



# Полиморфизм генов *FTO*, *LEP* и *LEPR* у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в малых этнических подгруппах Республики Азербайджан

З.Г. Ахмедова,  
С.С. Фараджева

Азербайджанский государственный институт  
усовершенствования врачей им. А.А. Алиева, Баку

**Цель.** Определить этнические различия распространенности генетических полиморфизмов rs9939609 гена *FTO*, ассоциированного с избыточным весом и ожирением, rs7799039 гена, кодирующего лептин *LEP*, и rs1137101 гена, кодирующего рецептор к лептину *LEPR* у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2) различных этнических подгрупп Республики Азербайджан, и оценить их корреляцию с выраженностью висцерального ожирения и артериальной гипертензии (АГ).

**Материал и методы.** Обследованы 86 представителей 3 этнических подгрупп Республики Азербайджан с СД2, (31 азербайджанец, 27 талышей, 28 лезгин: 32 мужчины и 54 женщины) в возрасте 50,1±0,5 года со стажем заболевания СД2 6,8±1,5 года. Были проведены общеклиническое и антропометрическое обследования. Полиморфизм генов *LEP* и *FTO* исследовали методом масс-спектрометрии MALDI-TOF на генетическом анализаторе «MassARRAY» (Sequenom, США). Полученные данные обработаны с помощью статистической программы Statistica 6.0.

**Результаты.** Выявлены этнические различия в степени выраженности висцерального ожирения и АГ у про-

живающих в Азербайджане пациентов с СД2. Накопление мутантного аллеля А полиморфизма rs9939609 гена *FTO* характеризуется повышением индекса массы тела и уровня артериального давления. Наиболее значимо данный эффект проявляется у этнических жителей Республики Азербайджан. Накопление мутантных аллелей G полиморфизма rs7799039 гена лептина *LEP* и G полиморфизма rs1137101 гена рецептора к лептину *LEPR* чаще встречается у пациентов с СД2, развившемся на фоне висцерального ожирения и АГ (сравнение проходило с данными нормотензивных пациентов с СД2 без ожирения).

**Заключение.** Этнические различия частоты распространенности однонуклеотидных полиморфизмов генов *FTO*, *LEP* и *LEPR* у пациентов с СД2 в Республике Азербайджан определяются накоплением мутантных аллелей и эпигенетическими факторами. Более выраженные фенотипические проявления генетических полиморфизмов отмечаются в этнической подгруппе жителей Республики Азербайджан, у которых СД2 сочетается с более выраженным висцеральным ожирением и более высокой степенью АГ.

## Ключевые слова:

сахарный диабет типа 2, ожирение, ген *LEP*, ген *LEPR*, ген *FTO*, полиморфизм, артериальная гипертензия, азербайджанцы, лезгины, талыши

The polymorphisms of the gene associated with fat mass and obesity, the leptin gene and the receptor to leptin gene among the patients with diabetes mellitus type 2 in the minor ethnic subgroups of the Azerbaijan population

Z.G. Akhmedova, S.S. Faradzheva

Azerbaijan State Institution of Postgraduate Training named after A.A. Aliiev, Baku

**Aim.** The aim is to identify ethnic differences of rs9939609 gene *FTO* genetic polymorphisms associated with overweight and obesity, rs7799039 leptin encoding gene *LEP* and rs1137101 leptin receptor gene *LEPR* prevalence in patients with diabetes mellitus type 2 from different ethnic subgroups of the Republic of Azerbaijan and evaluate their correlation with the severity of visceral adiposopathy and arterial hypertension.

**Materials and Methods.** 86 representatives from three ethnic subgroups of Azerbaijan Republic with diabetes mellitus type 2 (31 azerbaijanianis, 27 talyshes, lezgians 28: 32 men and 54 women) aged 50,1±0,5 years with 6,8±1,5 years length of diabetes mellitus type 2 were examined. General clinical and anthropometric examination was conducted. *LEP* and *FTO* genes polymorphism was investigated by mass spectrometry MALDI-TOF (genetic analyzer «Mass-ARRAY», Sequenom, USA). Data have been analyzed using Statistica 6.0.

**Results.** Ethnic differences in the severity of visceral adiposopathy and arterial hypertension in patients living

in Azerbaijan with diabetes mellitus type 2 were identified. Accumulation of the mutant allele polymorphism rs9939609 *FTO* gene is characterized by increased body mass index and blood pressure levels. Most significantly this effect manifests itself in Azerbaijani ethnic group. Accumulation of mutant alleles G polymorphism rs7799039 *LEP* and leptin gene rs1137101 G polymorphism of *LEPR* leptin receptor gene is more common in patients with diabetes mellitus type 2 associated with visceral adiposopathy and arterial hypertension (comparison with data from normotensive patients with diabetes mellitus type 2 without obesity).

**Conclusion.** Ethnic differences in the frequency of prevalence of *FTO*, *LEP* and *LEPR* single nucleotide polymorphisms in azerbaijanianis patients with diabetes mellitus type 2 are determined by the accumulation of mutant alleles and epigenetic factors. More significant genetic polymorphisms associated traits were in ethnic subgroup of Azerbaijan Republic citizens with diabetes mellitus type 2 associated with more pronounced visceral adiposopathy and stronger arterial hypertension.

## Key words:

diabetes mellitus type 2, obesity, gen *LEP*, gen *FTO*, gen *LEPR*, polymorphism, arterial hypertension, Azerbaijanian, Lezghin, Talysh



В последние два десятилетия патогенез сахарного диабета типа 2 (СД2) рассматривается в неразрывной связи с генетикой. Установлено, что на развитие и прогрессирование СД2 и его осложнений влияет совокупность генов, также оказывающих влияние на инсулинорезистентность, адипогенез и развитие провоспалительных процессов. Не вызывает сомнения тот факт, что генетика СД2 тесно связана с генетикой висцерального ожирения – основного фактора риска развития СД2 и сердечно-сосудистой патологии.

Достижения в области клинической генетики позволили выявить гены – кандидаты развития нарушений углеводного обмена и кардиометаболических нарушений. Были выявлены гены и генетические ансамбли, вносящие вклад в клинический фенотип пациента с СД2 и висцеральным ожирением из различных стран мира. Показано, что на развитие СД2 и висцерального ожирения влияет носительство полиморфизмов гена, ассоциированного с избыточной массой тела и ожирением, *FTO*  $g6591126 G>A$  rs9939609 и гена лептина *LEP*  $g6591126 G>A$  rs7799039. Таким образом, гены *FTO* и *LEP* рассматриваются как синтропные для СД2 и ожирения.

В популяции жителей Республики Азербайджан клинико-генетическое исследование ассоциации полиморфизмов генов *FTO* и *LEP* с СД2 и висцеральным ожирением было проведено впервые. Необходимо отметить, что данная популяция является полиэтнической. Главной этнической подгруппой являются азербайджанцы, проживающие на равнинной местности в более развитых социально-экономических условиях, с более высокой степенью урбанизации. Генетический анализ был выполнен также у представителей двух других этнических подгрупп – талышей и лезгин, проживающих в горных районах, расположенных соответственно в южном и северном регионах Азербайджана.

**Цель** исследования – выявить этнические различия распространенности генетических полиморфизмов rs9939609 гена *FTO*, ассоциированного с избыточной массой тела и ожирением, а также rs7799039 гена лептина *LEP* и rs1137101 гена рецептора к лептину *LEPR* и оценить уровень корреляции с выраженностью висцерального ожирения и артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с СД2 в популяции жителей Республики Азербайджан.

## Материал и методы

Обследованы 86 больных с СД2, находившихся на лечении в Республиканской клинической больнице им. акад. Мир-Касымова, в ЦРБ г. Ленкорань и эндокринологическом диспансере г. Гусары (31 азербайджанец, 28 лезгин, 27 талышей). У всех пациентов (32 мужчины, 54 женщины) было получено информированное согласие. Средний возраст больных на момент обследования составил  $50,1 \pm 0,51$  года. Длительность СД2 с момента установления диагноза в среднем –  $6,8 \pm 1,5$  года.

Всем больным выполнены общеклиническое и антропометрическое обследования – определение окружности талии (ОТ), объема бедер (ОБ), оценка соотношения ОТ/ОБ и расчет индекса массы тела (ИМТ).

Определение полиморфизма гена лептина ( $g6591126G>A$ ) и гена *FTO*, ассоциированного с избыточной массой тела и ожирением ( $C46-23525T>A$ ), проводили методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (с разделением ионов) с помощью генетического анализатора «MassARRAY» (фирма Sequenom Inc., США). Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи статистического пакета Statistica 6.0 для Windows. Статистически достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

У пациентов с СД2, проживающих на территории Азербайджана, были выявлены висцеральное ожирение, либо избыточная масса тела (табл. 1). Жировое депо в подгруппе азербайджанцев с нарушением углеводного обмена распределено по абдоминальному типу не только у мужчин, но и у женщин (индекс ОТ/ОБ  $OT>0,85$ ). Характерно, что у представителей обоих полов ОТ превышала рекомендуемые критерии АТР III (Adult Treatment Panel III) (80 см у женщин и 94 см у мужчин). В подгруппах талышей и лезгин общая ОТ превышала ОТ, измеренный у мужчин. Были выявлены статистически более высокие показатели ОТ у этнических жителей Азербайджана, нежели у талышей и лезгинов. Это касалось как этнических подгрупп в целом, так и мужчин в частности.

ИМТ был достоверно выше в подгруппе этнических жителей Азербайджана. У большинства пациентов с избыточной массой тела ( $ИМТ < 30,0$   $кг/м^2$ ) независимо от принадлежности к какой-либо этнической подгруппе диагноз «ожирение» был подтвержден в соответствии с критериями АТР. Таким образом, был продемонстрирован статистически более высокий уровень висцерального ожирения в главной этнической подгруппе Республики Азербайджан. Кроме того, в данной этнической подгруппе было диагностировано более тяжелое течение АГ, проявляющееся статистически достоверным повышением систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), по сравнению с показателями талышей и лезгин, средний уровень САД и ДАД у которых соответствовал норме. Доказан более высокий уровень диагностирования АГ в группе этнических жителей Азербайджана по сравнению с талышами и лезгинами (51,5, 22,2 и 42,9% соответственно).

Определение генетического профиля у азербайджанцев и 2 других этнических подгрупп в соответствии с полиморфизмом гена лептина *LEP* ( $g6591126G>A$ ) rs7799039 и гена *FTO* ( $C46-23525T>A$ ) rs9939609, ассоциированного с избыточной массой тела и ожирением, позволило количественно оценить их корреляцию с прогрессированием висцерального ожирения и утяжелением течения АГ у пациентов с СД2.

**Полиморфизм rs9939609 гена *FTO*.** Было выявлено, что в популяции жителей Азербайджана носительство генотипа АТ данного полиморфизма может приводить к более высокому значению ИМТ по сравнению с гомозиготным носительством полиморфизма, при этом носительство нормального варианта полиморфизма в гомо-

**Таблица 1.** Этнические различия индексов висцерального ожирения и артериальной гипертензии у этнических жителей Азербайджана с СД2 (уровень значимости рассчитан с помощью *t*-критерия Стьюдента)

Показатель	Этнические подгруппы			<i>p</i>		
	этнические жители Азербайджана (э. аз)	талыши (т)	Лезгины (л)	<i>p</i> (э. аз–т)	<i>p</i> (э. аз–л)	<i>p</i> (л–т)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,6±7,0	29,7±4,8	30,6±4,6	0,0026	0,0103	0,48
ОТ, см						
Все	108,5±13,1	99,3±11,5	103,9±11,0	0,0062	0,0062	0,14
Женщины	106,2±13,2	100,4±11,5	105,0±13,6	0,1668	0,7510	0,29
Мужчины	112,2±19,6	96,9±11,6	102,5±7,3	0,0105	0,0269	0,18
ОТ/ОБ						
Все	0,94±0,11	0,92±0,09	0,95±0,10	0,96	0,99	0,96
Женщины	0,88±0,09	0,91±0,06	0,94±0,05	0,32	0,06	0,17
Мужчины	1,01±0,09	0,95±0,05	0,97±0,07	0,06	0,15	0,49
САД, мм рт.ст.	148,9–23,6	130,0–20,1	135,8–26,2	0,0005	0,0270	0,33
ДАД, мм рт.ст.	90,0–8,8	81,8–8,9	82,5–8,7	0,0001	0,0003	0,72

**Примечание.** ОТ – окружность талии; ОТ/ОБ – соотношение окружности талии и объема бедер; САД ± систолическое артериальное давление; ДАД ± диастолическое артериальное давление.

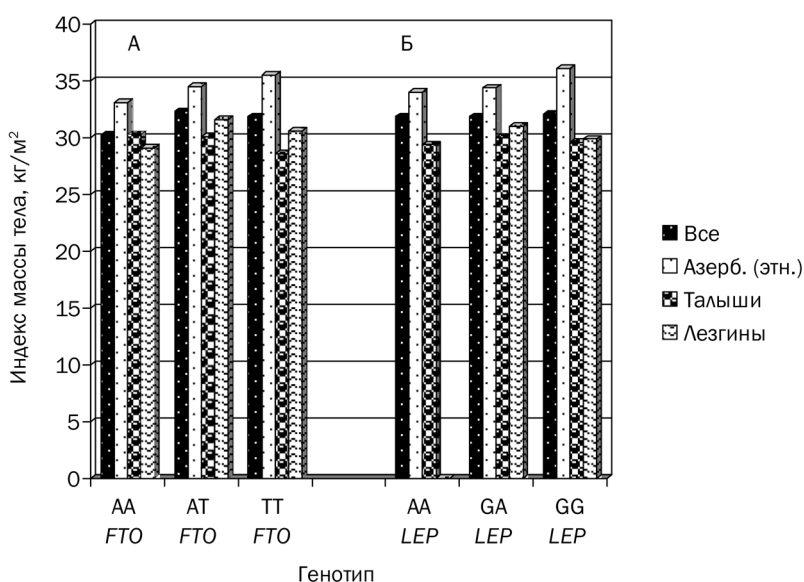
зиготной форме (генотипа AA) обладает протективным характером (рис. 1).

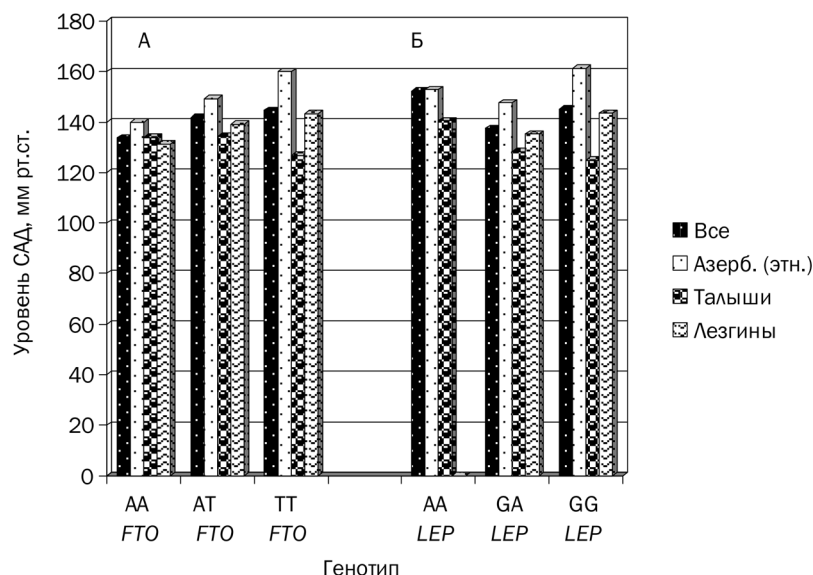
Этнические различия демонстрируют превышение ИМТ в подгруппе этнических жителей Азербайджана при всех рассмотренных генотипах, более выраженное у носителей мутантного аллеля T, особенно – варианта полиморфизма в гомозиготной форме (генотипа TT).

Аналогичная зависимость прослеживается при рассмотрении другого фенотипического проявления – АГ (рис. 2). Носительство аллеля A (нормального варианта полиморфизма) у большинства пациентов с СД2 характеризуется протективными свойствами в отношении развития и прогрессирования АГ. Более высокий уровень ДАД отмечен в группе этнических жителей Азербайджана. При этом у этнических азербайджанцев, носителей генотипов AA, AT и TT (нормального варианта полиморфизма в гомозиготной форме и мутантного – в гетеро- и гомо-

зиготной форме) наблюдается средний уровень САД, соответствующий 140, 149 и 160 мм рт.ст. и повышающийся при накоплении мутантного варианта аллеля. Аналогичная зависимость прослеживается и для уровня САД. В этнической подгруппе талышей с СД2 заметна тенденция к развитию менее выраженной формы висцерального ожирения и АГ.

**Полиморфизм rs7799039 гена LEP.** У выбранной популяции жителей Азербайджана с СД2 не выявлено достоверно значимых различий в отношении ИМТ в зависимости от носительства генотипов AA, GA и GG (см. рис. 1). У этнических жителей Азербайджана в сравнении с талышами и лезгинами выявлен более высокий ИМТ, повышающийся у носителей мутантного аллеля G в гетерозиготной форме и в более значительной степени – у носителей его гомозиготного варианта. Более высокие значения уровня САД у этнических жителей Азербайджана

**Рис. 1.** Средний индекс массы тела у этнических жителей Азербайджана и в подгруппах талышей и лезгин в зависимости от носительства полиморфизмов генов *FTO* rs9939609 и *LEP* rs7799039



**Рис. 2.** Средний уровень систолического артериального давления у этнических жителей Азербайджана и в подгруппах талышей и лезгин в зависимости от носительства полиморфизмов генов *FTO* rs9939609 и *LEP* rs7799039

на вносили определяющий вклад в общепопуляционный подъем САД (см. рис. 2). Между тем у талышей, носителей генотипов GA и GG, при сопоставимом среднем ИМТ, соответствующем классификационной границе между избыточной массой тела и ожирением 1-й степени, выявлена тенденция к снижению САД по сравнению с параметрами, полученными в этнической подгруппе лезгин.

**Полиморфизм rs1137101 гена рецептора к лептину *LEPR*** может оказывать влияние на фенотипические проявления гена лептина. Изучение полиморфизма гена рецептора к лептину *LEPR* и генного ансамбля *LEP-LEPR* было исследовано в группе этнических жителей Азербайджана. Достоверно значимых различий в распределении данных генов не выявлено (табл. 2). Тем не менее прослеживается тенденция к развитию стойкой АГ у носителей полиморфизмов rs7799039 гена *LEP* и rs1137101 гена рецептора к лептину *LEPR*: GG-AG и AA-AA.

## Обсуждение

В работе исследованы однонуклеотидные полиморфизмы генов, ответственных за развитие висцерального ожирения, – *FTO* (гена, ассоциированного с избыточной массой тела и ожирением), *LEP* (гена лептина) и *LEPR* (гена рецептора лептина) у этнических азербайджанцев с СД2. В настоящее время получены убедительные данные о влиянии данных генов на пищевое поведение. Расстрой-

ство пищевого поведения в виде переедания, развивающееся вследствие нарушения центральных регуляторных механизмов, способствует предпочтению гиперкалорийного питания и опосредованному им увеличению массы тела [1].

Полиморфизм rs9939609 гена *FTO* стал первым однонуклеотидным полиморфизмом, открытым в исследованиях, посвященных генетике СД2, и прежде всего тех исследованиях, в которых оценивалась генетическая предрасположенность к развитию ожирения и СД2. Установлено, что ген *FTO* имеет аутосомно-доминантный тип наследования (гендерные различия отсутствуют) и кодирует альфа-кетоглутаратзависимую деоксигеназу, регулирующую процесс липолиза. Кроме того, он контролирует дифференцировку адипоцитов, энергетический гомеостаз, чувство голода и насыщения, а также лептин-независимый контроль аппетита. Было установлено, что белок *FTO* участвует в эпигенетическом регулировании деметилирования ДНК. Молекулярный эффект мутации заключается в ассоциации полиморфного аллеля А гена *FTO* со снижением интенсивности липолиза, нарушением контроля аппетита и отсутствием чувства насыщения после адекватного приема пищи. Так, в исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) носительство аллеля А представителями белой расы коррелировало с повышением риска развития СД2 (относительный риск

**Таблица 2.** Распространенность артериальной гипертензии у носителей различных генных ансамблей *LEP-LEPR* (rs7799039 гена *LEP* и rs1137101 гена рецептора к лептину *LEPR*)

Исследуемые сочетания полиморфизмов		Полиморфизм rs1137101 гена <i>LEPR</i>		
		AA	AG	GG
Полиморфизм rs7799039 гена <i>LEP</i>	AA	0/0/50/50	0/66/33/0	0/0/100/0
	AG	25/50/25/0	25/37/25/13	50/0/0/50
	GG	100/0/0/0	0/17/33/50	0/0/0/0

**Примечание.** Данные представлены в виде частоты распространенности (%) при уровне систолического артериального давления: <140/140–159/160–179/>180 мм рт.ст.

OR=1,19,  $p<0,001$ ) и ожирения (OR=1,22,  $p<0,001$ ) [2]. Кроме того, установлено, что пациенты с генотипом AA (независимо от ИМТ) имеют более высокую квоту жировой составляющей пищевого рациона и употребляют меньшее количество пищевых волокон [3]. Результаты данных исследований подтверждают патогенетическую связь между развитием висцерального ожирения и СД2. Профильный анализ данных (рис. 3, 4) подтверждает общую генетическую природу развития висцерального ожирения и АГ (достоверно значимые различия отсутствуют,  $p>0,05$ ). Кроме того, при рассмотрении генетических вариантов полиморфизмов у пациентов с СД2 и висцеральным жи-

рением и пациентов с АГ при сравнении с данными, полученными от пациентов без ожирения, прослеживается накопление мутантных аллелей полиморфизмов генов *FTO*, *LEP* и *LEPR* в гетерозиготной и/или гомозиготной форме.

Лептин, гликопротеин с молекулярной массой 16 кДа, экспрессируется преимущественно (>95%) адипоцитами. Первоначально изучение лептина ограничивалось исключительно оценкой его роли в развитии ожирения. В дальнейшем внимание было переключено на исследование корреляции экспрессии гена *LEP* и энергетического баланса организма. В настоящее время установлено влияние гиперлептинемии на усиление инсулинорезистентно-

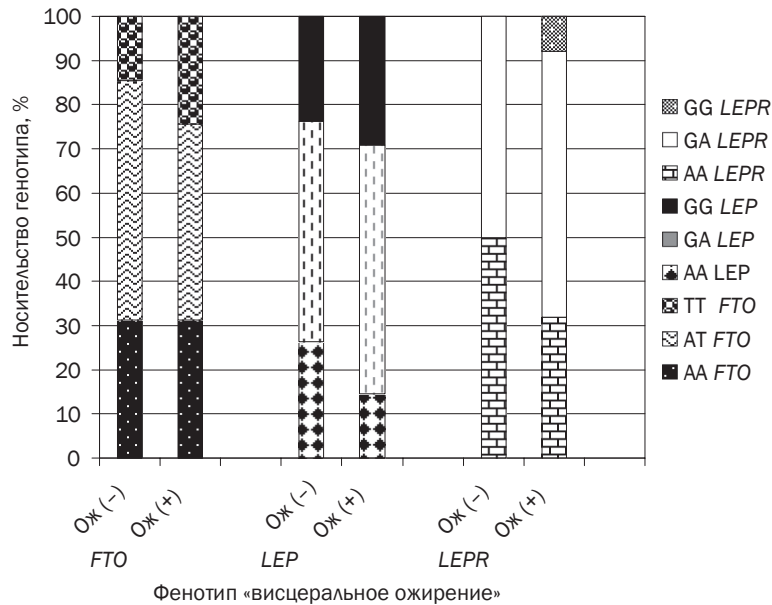


Рис. 3. Фенотипическое проявление висцерального ожирения в популяции жителей Азербайджана в зависимости от носительства полиморфизмов генов *FTO* rs9939609, *LEP* rs7799039 и *LEPR* rs1137101

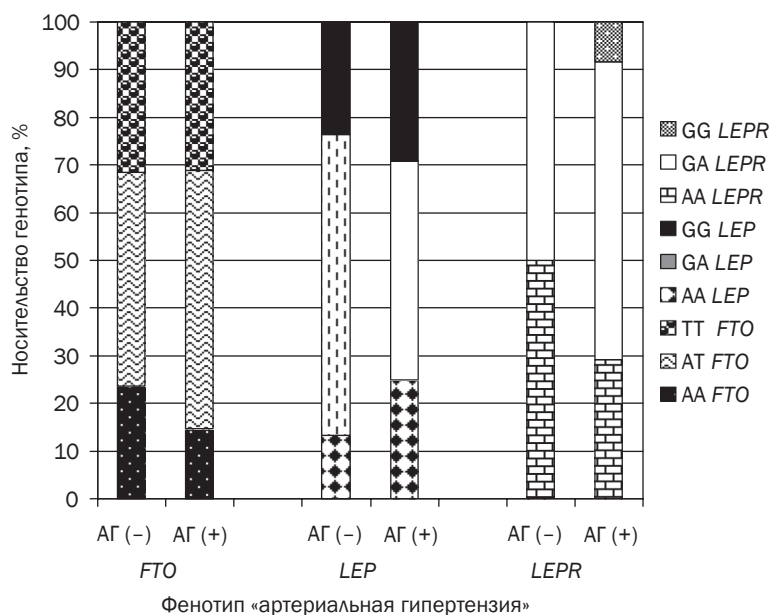


Рис. 4. Фенотипическое проявление артериальной гипертензии в популяции жителей Азербайджана в зависимости от носительства полиморфизмов генов *FTO* rs9939609, *LEP* rs7799039 и *LEPR* rs1137101

сти, провоспалительного ответа, степени выраженности АГ (лептин-опосредованная активация симпатической системы), проявление нейроэндокринных нарушений. Накопление мутантного аллеля G в популяции жителей Азербайджана способствует неблагоприятному течению АГ и более выраженному висцеральному ожирению.

Рецептор лептина, относящийся, как и интерлейкин-6, к семейству цитокиновых рецепторов, опосредует действие лептина. Присоединение лептина к своему рецептору приводит к активации тирозинкиназы JAK2 (Янускиназы 2) и последующей активации STAT-факторов (signal transducers and activators of transcription), регулирующих ядерную транскрипцию генов [4]. У пациентов с СД2 важную роль в энергетическом обмене играет глюкоза, метаболизирующаяся в процессах гликолиза и цикле трикарбонных кислот Кребса. Глюкоза и ее метаболиты также служат клеточным сигналом в процессах ингибирования К-зависимых АТФ-каналов гипоталамических нейронов и стимуляции энергетического сенсора 59-АМФ-активируемой протеинкиназы АМПК [5]. В популяции жителей Азербайджана у пациентов с СД2, развившемся на фоне висцерального ожирения, и имеющих АГ, выявляются случаи носительства мутантного аллеля в гомозиготной форме и увеличение числа носителей его гетерозиготного варианта.

Необходимо отметить, что этнические генотипические различия пациентов с СД2, относящихся к различным этническим подгруппам азербайджанской популяции, могут быть усилены или нивелированы влиянием условий внешней среды и эволюционно сложившимися национальными особенностями, включающими факторы пищевого поведения, степень урбанизации и уровень физической активности.

## ВЫВОДЫ

1. В популяции жителей Азербайджана накопление мутантных вариантов полиморфизмов rs9939609 гена *FTO*, rs7799039 гена *LEP* и rs1137101 гена рецептора к лептину *LEPR* коррелирует с более выраженным развитием висцерального ожирения и усугублению течения АГ.

2. Более выраженное фенотипическое проявление однонуклотидных полиморфизмов гена, ассоциированного с ожирением, гена лептина и гена рецептора к лептину отмечается в основной этнической подгруппе жителей Азербайджана при сравнении данных с показателями талышей и лезгинов, проживающими в менее урбанизированных горных регионах.

3. Совокупность генетических и эпигенетических факторов усугубляет неблагоприятное течение висцерального ожирения и АГ у этнических жителей Азербайджана.

## СВЕДЕНИЯ О ВЕДУШЕМ АВТОРЕ

**Ахмедова З.Г.** – доцент кафедры терапии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А.А. Алиева, Баку  
E-mail: nauchnaya@rambler.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Church C., Moir L., McMurray F. et al. Overexpression of *Fto* leads to increased food intake and results in obesity // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42, N 12. – P. 1086–1092.
2. Bressler J., Kao W.H., Pankow J.S., Boerwinkle E. Risk of type 2 diabetes and obesity is differentially associated with variation in *FTO* in whites and African-Americans in the ARIC study // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, N 5. – P. e10521.
3. Steemburgo T., Azevedo M.J., Gross J.L. et al. The rs9939609 polymorphism in the *FTO* gene is associated with

fat and fiber intakes in patients with type 2 diabetes // *J. Nutrigenet. Nutrigenomics.* – 2013. – Vol. 6, N 2. – P. 97–106.

4. Wauman J., Tavernier J. Leptin receptor signaling: pathways to leptin resistance // *Front. Biosci.* – 2011. – Vol. 16. – P. 2771–2793.

5. Su H., Jiang L., Carter-Su C., Rui L. Glucose enhances leptin signaling through modulation of AMPK activity // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 2. – P. e31636.

3–6 сентября 2014 г.  
Торонто (Канада)  
[http://www.ispad.org/  
2014/home](http://www.ispad.org/2014/home)

**40-я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПЕДИАТРИИ И ДИАБЕТА У ПОДРОСТКОВ – 2014 (INTERNATIONAL SOCIETY FOR PEDIATRIC AND ADOLESCENT DIABETES – ISPAD 40<sup>TH</sup> ANNIVERSARY CONFERENCE)**

**Программа включает следующие симпозиумы:**

- Проблемы и возможности в лечении диабета
- От клинических испытаний к практике: Процесс запущен
- Совместный симпозиум ESPE / ISPAD: Аутоиммунность эндокринной системы: Механизмы и последствия аутоиммунных нарушений
- Диабет – травма?
- Культурное разнообразие 101: предоставление оптимальной медицинской помощи в многонациональном мире
- Раннее выявление заболеваний почек и глаз у пациентов с диабетом 1 типа: современные знания и будущие направления
- Внимательный взгляд на помощь при диабете
- Влияние окружающей среды на риск развития диабета
- Стремление к совершенству в области преподавания вопросов, связанных с диабетом
- Симпозиум JDRF: популяции с высоким уровнем заболеваемости и высокой степенью риска
- Разнообразие питания и здоровье детей
- Дебаты: новая технология, улучшающая процесс лечения диабета у детей и подростков

6–10 сентября 2014 г.  
Сантьяго-де-Компостела  
(Испания)  
<http://www.eta2013.org/>

**38-й СЪЕЗД ЕВРОПЕЙСКОЙ ТИРЕОИДОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (38<sup>TH</sup> EUROPEAN THYROID ASSOCIATION MEETING – 2014)**

**Научная программа:**

- Спорные вопросы в лечении рака щитовидной железы
- Продвинутое методика УЗИ щитовидной железы и УЗИ-ассистированные процедуры
- Новые достижения в области диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы
- Ось «гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа» в норме и при патологии
- Индивидуальный подход к лечению гипотиреоза: Один размер подходит не всем
- Будущее уже наступило: оптимизация лечения ваших пациентов с радиоiod-рефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы
- Сердечно-сосудистые осложнения: токсические узлы и аутоиммунные заболевания щитовидной железы
- Сердечно-сосудистая смертность и отдаленные результаты при заболеваниях щитовидной железы
- Резистентность к гормонам щитовидной железы и сердечно-сосудистые заболевания
- Митохондриальная активность гормонов щитовидной железы
- Центральные роли сигнализации гормонов щитовидной железы в термогенезе в бурой жировой ткани
- Гормоны щитовидной железы и терморегуляция
- Трансформация медицинской помощи на поздних стадиях медуллярного рака щитовидной железы: выбор правильного метода лечения для соответствующего пациента в нужное время
- Применение ритуксимаба при заболеваниях щитовидной железы – ситуация на сегодняшний день
- Врожденный гипотиреоз
- Таргетная терапия при прогрессирующем медуллярном раке щитовидной железы: новый альтернативный метод лечения
- Эпидемиология спорадического и наследственного рака щитовидной железы
- Регуляция работы генов рецепторами гормонов щитовидной железы
- Тканеспецифическое действие гормонов щитовидной железы

- Гипотиреоз: Новые разработки в области заместительной терапии заболеваний щитовидной железы
- Новые идеи в лечении офтальмопатии Грейвса
- Структурная и функциональная связь переносчиков тиреоидных гормонов
- Руководство по лечению субклинического гипотиреоза во время беременности
- Модели позвоночных для изучения метаболизма и действия тиреоидных гормонов
- Дефицит йода во время беременности и развитие нервной системы
- Болезнь Грейвса у детей
- Узловой зоб и дифференцированный рак щитовидной железы у детей
- Риски заместительной гормональной терапии заболеваний щитовидной железы
- Тенденции в назначении гормонов щитовидной железы, мальабсорбция и непереносимость гормонов щитовидной железы
- Как выявлять, наблюдать и оценивать целевые поражения при раке щитовидной железы

19–21 сентября 2014 г.  
Хидерабад (Индия)  
<http://iciem2014.isiem.org/>

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО ВРОЖДЕННЫМ НАРУШЕНИЯМ МЕТАБОЛИЗМА – 2014 И 3-я НАЦИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ИНДИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ВРОЖДЕННЫМ НАРУШЕНИЯМ МЕТАБОЛИЗМА (INTERNATIONAL CONFERENCE ON INBORN ERRORS OF METABOLISM AND 3<sup>RD</sup> NATIONAL CONFERENCE OF INDIAN SOCIETY FOR IN-BORN ERRORS OF METABOLISM – ISIEM)**

**Научная программа:**

- Эпидемиология врожденных нарушений обмена веществ
- Пероксисомные заболевания
- Нарушения метаболизма витамина B6
- Нарушения обмена органических кислот
- Фенилкетонурия – новые методы лечения
- Клиническое значение метаболизма кетоновых тел и его нарушений
- Нарушения метаболизма серина и глицина
- Нарушения метаболизма гомоцистеина
- Лечение врожденных нарушений обмена веществ при острых заболеваниях
- Спектр мутация при дефиците бета кетотилазы
- МРТ и МРС при врожденных нарушениях обмена веществ
- Нарушения метаболизма креатина
- Врожденные нарушения обмена веществ при детской эпилепсии
- Нарушения обмена желчных кислот
- Трансплантации печени у пациентов с врожденными нарушениями обмена веществ
- Врожденные нарушения гликозилирования
- Техника выявления врожденных нарушений гликозилирования
- Нейромедиаторные нарушения
- Митохондриальные болезни
- Почечный тубулярный ацидоз при врожденных нарушениях обмена веществ
- Лечение и прогноз у пациентов с гликогенозами
- Врожденная гиперплазия надпочечников
- Цикл мочевины и органических кислот
- МДБ I и II и болезнь Ниманна-Пика

22–25 октября 2013 г.  
Бостон (США)  
<http://www.cardiometabolichealth.org/>

**КОНГРЕСС «КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ» – 2014 (THE 2014 CARDIOMETABOLIC HEALTH CONGRESS – CMHC)**

**Программа:**

- Сдвиг парадигмы в лечении сахарного диабета типа 2
- Долгосрочная оптимизация массы тела с помощью таргетной фармакотерапии
- Триглицеридная головломка
- Практическое клиническое руководство по снижению остаточного сердечно-сосудистого риска

- Борьба с расовой и этнической несправедливостью у пациентов с кардиометаболическими заболеваниями
- Обновление руководства по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: клиническое значение и спорные вопросы
- Понимание значения высокого уровня триглицеридов
- Расширенное определение биомаркеров: выявления скрытых рисков развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний
- Лечение ожирения 2014: новые перспективы и возможности для лечения растущей проблемы
- Сокращение разрывов в непрерывной медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом: результаты оптимального применения антитромбоцитарных препаратов
- Дебаты экспертов в области антитромботической терапии
- Последствия последних генетических открытий для контроля сердечно-сосудистого риска
- Клинические дискуссии о лечении липидных нарушений: презентации и обсуждение случаев
- Оптимизация антигипертензивной терапии в группах высокого риска и у пациентов с гипертонией, трудно поддающейся лечению
- Инновации в области применения агонистов GLP-1 рецептора: индивидуализированные стратегии лечения, преодолевающие барьеры и снижающие кардиометаболический риск у пациентов с сахарным диабетом типа 2
- Широкий спектр наследственных гиперхолестеринемий: выявление пациентов с самым высоким риском и оптимизации лечения
- Новые и разрабатываемые комбинации для контроля гликемии и уменьшения кардиометаболического риска: Фокус на инкретиновую терапию и ингибиторы SGLT2
- Низкое диастолическое АД и прогрессирование ХБП
- Применение специальных устройств и устойчивая к лечению артериальная гипертензия
- Новые методы лечения гиперкалиемии при заболеваниях почек
- Адипоциты, альдостерон и артериальная гипертензия
- Клиническая дискуссия о лечении артериальной гипертензии
- Триглицериды и смешанное лечение дислипидемии: изменение картины снижения сердечно-сосудистого риска
- Новые рубежи в лечении ожирения: достижения в области нейробиологических подходов
- Индивидуализация терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: лечение полного спектра сопутствующих заболеваний и контроль кардиометаболических факторов риска
- Болезнь Альцгеймера – диабет типа 3?
- Лечение сахарного диабета типа 2–2014
- Начало и мониторинг инсулинотерапии
- Бионическая поджелудочная железа
- Повышение осведомленности и улучшение результатов лечения липодистрофических синдромов: клинические проявления, диагностика и эволюция терапевтических стратегий
- Преодоление препятствий при лечении ожирения: новые инструменты, методы и стратегии лечения
- Влияние микрофлоры кишечника на ожирение и риск развития ССЗ
- Отдаленные результаты метаболических операций
- Апноэ сна и нарушения сна: влияние на кардиометаболическое здоровье
- Длительное применение препаратов для лечения ожирения: как поддерживать низкий вес
- Поведенческие стратегии в лечении ожирения
- Роль физических упражнений в модуляции нетрадиционных факторов риска ИБС