

704Т>С в гене AGT: 1-я группа – 80,9%, 2-я группа – 63,6%; 1675G>A в гене AGTR2: 1-я группа – 88,9%, 2-я группа – 81,8%; 786 Т>С в гене NOS3: 1-я группа – 82,5%, 2-я группа – 68,2%. В 1-й группе по сравнению со 2-й достоверно чаще встречался аллель 704С гена AGT (80,8% против 63,4%;  $p < 0,05$ ), было отмечено увеличение частоты генотипа 704ТС (57% против 29%  $\chi^2=11,44$ ;  $p=0,003$ ; OR=3,28, CI 95%=1,64-6,59,  $p=0,003$ ) и генотипов 704ТС+704СС (59% против 39%;  $\chi^2=9,3$ ,  $p=0,002$ ; OR=3,87, CI 95%=1,60-9,35,  $p=0,002$ ). При этом во 2-й группе наоборот отмечалось статистически значимое увеличение частоты генотипа 704ТТ (42% и 26% соответственно;  $\chi^2=9,3$ ;  $p=0,002$ ; OR=0,26, CI 95%=0,62-0,11,  $p=0,002$ ). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об ассоциации генотипов 704ТС и 704СС гена AGT с риском развития гипертензивных расстройств у пациенток с ГСД (OR=3,87, CI 95%=1,60-9,35,  $p=0,002$ ). Частоты аллелей и генотипов по остальным исследуемым маркерам были примерно одинаковы в обеих группах и достоверных отличий и ассоциации с ГГ нам выявить не удалось.

**Выводы.** Проведенные исследования позволили выявить ассоциацию генотипа 704ТС гена AGT с риском развития гипертензивных расстройств у женщин с ГСД. Наличие аллеля 704С гена AGT в генотипе (704ТС+СС) в 3,87 раз увеличивает риск развития артериальной гипертензии при беременности на фоне ГСД. Генотип 704ТТ обладает протективным эффектом в отношении развития ГГ. Следовательно, наличие аллеля 704С гена AGT в генотипе позволит отнести пациентку в группу высокого риска по развитию ГГ.

### **СУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕВОТИРОКСИНОМ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Соколова А.Ю., Киселева Т.П., Сентюрина Л.Б., Сафонова Л.Б., Дубровина О.С.*

*ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»*

*Минздравсоцразвития России;*

*МАУ «Городская клиническая больница №40», г. Екатеринбург*

Супрессивная терапия левотиroxинoм (СТЛ) после оперативного лечения по поводу дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) назначается с целью коррекции гипотиреоза и, для подавления ТТГ-зависимого роста резидуальных раковых клеток.

Общая выживаемость пациентов, получивших современное лечение по поводу рака щитовидной железы (РЩЖ), в целом, составляет более 90 %, а по поводу папиллярного РЩЖ выживаемость достигает 99%. Однако, несмотря на высокую продолжительность жизни пациентов с ДРЩЖ, после проведенного лечения, на протяжении всей последующей жизни, у них имеется риск рецидива заболевания. Поэтому, данная категория больных требует пожизненного наблюдения [Мельниченко Г.А. и соавт., 2008]. Но, ни

одни из рекомендаций по лечению ВДРЩЖ не берут в расчет риск, который для отдельных пациентов имеет назначение супрессивных доз левотироксина.

Ретроспективные исследования [Baldini В. и др., 2008, Heemstra К.А. и др., 2006, Ito М. и др., 2006] показали, что осложнения СТЛ минимальны при правильно подобранной дозе, за исключением пожилых пациентов и пациентов с кардиальной патологией – даже при наличии персистенции заболевания необходимо избегать подавления уровня ТТГ. Основными осложнениями длительной супрессивной терапии левотироксином являются симптомы тиреотоксикоза, развитие сердечно-сосудистых нарушений и остеопороза. [Baldini В. и др., 2007, 2008, Faber J. и др., 1994, Шульгина В.Ю. и соавт., 2008, Карась А.С. и соавт., 2009]. Однако, результаты многочисленных исследований влияния СТЛ на сердечно-сосудистую систему, противоречивы. В большинстве работ [Bell et al., 1983, Biondi et al., 1996, 1999, 2000, 2005 и др.] было выявлено увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое или при физической нагрузке, в исследованиях Tseng et al., 1989, Ching et al., 1996, Mercurio et al., 2000 и др. не было выявлено изменения ЧСС при экзогенном субклиническом тиреотоксикозе. Нарушения ритма при экзогенном тиреотоксикозе выявлены в исследованиях Biondi et al., 1996 г. и 2000 г., но во многих работах не было обнаружено изменений сердечного ритма. По данным Фрамингемского исследования (2007 пациентов старше 60 лет) частота развития фибрилляции предсердий у пациентов с экзогенным и эндогенным субклиническим тиреотоксикозом оказалась в 3 раза выше.

В изученной литературе, имеются спорные данные о наличии метаболических нарушений у пациентов, принимающих супрессивные дозы левотироксина (изменений углеводного, липидного обменов, уровня контринсулярных гормонов, веса и др.) [Chrisoulidou и соавт., 2006, Heemstra и соавт., 2006, Е.Б.Моргунова и соавт., 2010] В экспериментальных работах на животных [Kliererik I.P. и соавт., 2009], показано влияние тиреоидных гормонов на увеличение продукции глюкозы печенью, что в свою очередь, может приводить к более раннему истощению  $\beta$ -клеток с развитием сахарного диабета.

В клинической практике достаточно трудно длительно удерживать уровень супрессии ТТГ ниже 0, 1 мЕд/л. Batrinovs M.L. (2006 г.) выделяет несколько причин, которые следует принимать во внимание при регулировании дозы левотироксина: 1) индивидуальную потребность в тироксине в зависимости от пола, возраста, наличия сердечно-сосудистых заболеваний и другой сопутствующей патологии; 2) небольшие изменения в сыворотке крови уровня тироксина, логарифмически сказываются на уровне ТТГ; 3) наличие у людей различной изменчивости взаимодействия оси СТ4-ТТГ; 4) нестабильность препаратов левотироксина и их различной биодоступно-

сти; 5) следует учитывать сывороточные значения сТ4 и сТ3, которые подавляют уровень ТТГ.

**Цель.** Ретроспективно оценить последствия проводимой СТЛ на сердечно-сосудистую систему и углеводный обмен у пациентов после оперативного лечения по поводу ДРЩЖ.

**Задачи:**

1. Оценить степень супрессии ТТГ у данной категории больных.
2. Изучить характер нарушений ритма у пациентов на фоне проведения СТЛ и возможность его восстановления в эутиреоидном состоянии.
3. Выявить распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов, получающих или получавших в анамнезе ТТГ-супрессивную терапию после первичного лечения по поводу дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ).

**Методы.** Проведен ретроспективный анализ 56 амбулаторных карт пациентов, получивших первичное лечение по поводу ДРЩЖ (хирургическое или сочетанное – хирургическое и лечение радиоактивным йодом) и, принимающих супрессивные дозы левотироксина более 1 года, или, получающих данный вид лечения в прошлом. При анализе учитывались уровень ТТГ (исследования проводились различными методами, что зависит от давности наблюдений и обследования пациента в разных лабораториях), результаты ультразвукового исследования щитовидной железы, гистологических и цитологических исследований, заключения ЭКГ. Диагноз сахарного диабета (СД), нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушения гликемии натощак (НГН) устанавливался на основании критериев ВОЗ (1999 год). Диагноз избыточная масса тела/ожирение ставился при наличии индекса массы тела (ИМТ)  $\geq 25/30$  кг/м<sup>2</sup> (индекс Кетле).

**Результаты.** Проанализировано 56 амбулаторных карт пациентов, после хирургического или комбинированного (хирургическое и лучевое) лечения по поводу ДРЩЖ (с 1967г. по 2010г.), получающих или принимавших в анамнезе супрессивные дозы левотироксина (55 женщин/ 1 мужчина). Возраст на момент первичного оперативного лечения был от 22 до 74 лет: до 45 лет – 24 чел. (42,9%), старше 45 лет – 32 чел. (57,1%). По морфологии: доля папиллярного рака составила 0,73 (41 чел., из них в 29 случаях описан как папиллярный процесс, в 12 случаях как фолликулярно-папиллярный), соответственно доля фолликулярного рака – 0,27 (15 чел.). Постоянное подавление уровня ТТГ менее 0,1 мМЕ/л после первичного лечения на протяжении длительного времени наблюдалось лишь у 4 пациентов (7,14%), чаще уровень ТТГ был в пределах до 0,4 мМЕ/л «мягкая» супрессия) или имела место «периодическая» супрессия уровня ТТГ. Послеоперационные рецидивы ДРЩЖ возникли у 8 человек (14,28%), а у 8 человек (14,28%) обнаружены рецидивы других узловых форм зоба (подтвержденные цитологически и/

или гистологически). У этой группы пациентов не было подавления уровня ТТГ менее 0,1 мМЕ/л.

Для оценки влияния СТЛ на сердечно-сосудистую систему было отобрано 36 историй болезней (35 женщин, 1 мужчина). Исключались пациенты с предшествующими изменениями на ЭКГ, тиреотоксикозом до оперативного лечения; 9 человек, получавшие СТЛ имели возраст старше 60 лет, так как относились в группу высокого риска (с учетом стадии заболевания, наличия региональных метастазов и рецидивов опухоли).

Прервано лечение у одного человека вследствие острого коронарного синдрома. У 8 пациентов по ЭКГ не выявлено существенных отклонений, синусовая тахикардия периодически возникала у 15 человек (41,7%), у 2 женщин (5,5%) синусовая брадикардия (ЧСС 55-58 в минуту) без назначения  $\beta$ -блокаторов, синусовая аритмия выявлена у 2 пациенток (5,5%), блокада ножек пучка Гиса на фоне синусового ритма у 6 человек (16,7%), 1 чел. (2,8%) с желудочковой экстрасистолией, у 1 (2,8%) синусовая аритмия и замедление атриовентрикулярной проводимости и у 1 (2,8%) по ЭКГ синусовая аритмия, признаки ранней реполяризации желудочков. После окончания СТЛ ритм восстановился у 8 человек из 28 с различными нарушениями ритма и проводимости (28,6%), в том числе у пациентов с синусовой брадикардией. Для восстановления ритма при проведении СТЛ эффективно использовались  $\beta$ -блокаторы (селективные, в одном случае неселективные), проводилась метаболическая терапия. При наличии артериальной гипертензии использовались недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, мочегонные препараты.

Конечными точками при выявлении нарушений углеводного обмена были манифестация сахарного диабета, наличие нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушение гликемии натощак (НГН). На момент проведения ретроспективного исследования нарушения углеводного обмена проявились у 57,1% (32/56), из этого числа: СД 2 типа выявлен у 15 чел. (46,9%, 15/32), у 6 чел. – НТГ (18,7%, 6/32), НГН имеют 11 чел. (34,4%, 11/32). У 25 человек (78,1%) с нарушениями углеводного обмена имеет место ожирение от I до III степени или избыточная масса тела, в 7 случаях (21,9%) наблюдается нормальная масса тела. Данные нарушения углеводного обмена выявлялись на протяжении первого года от начала проведения супрессивной терапии, так и после завершения СТЛ.

#### **Выводы:**

1. У большинства пациентов имела место «периодическая» или «мягкая» супрессия ТТГ, длительное целевое значение уровня ТТГ ниже 0,1 мЕд/л было достигнуто лишь у 7, 14% пациентов.
2. По данным ретроспективного исследования у пациентов, получающих СТЛ, не выявлено случаев возникновения мерцательной аритмии, в том числе у категории старше 60 лет. Возможно

$\beta$ -блокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов нивелировали нарушения ритма при экзогенном субклиническом тиреотоксикозе, а также большинство больных имели «мягкую» супрессию ТТГ.

- У пациентов, оперированных по поводу ДРЩЖ, и получавших в дальнейшем СЛ, в 57,1% случаях (32/56) выявлены нарушения углеводного обмена, из них 78,1% (25/32) имели ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, что требует проведение сравнительного анализа и разработки профилактических мероприятий.

## **ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ У ПАЦИЕНТОВ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

*Соколова О.М., Киселева Т.П., Дубровина О.С., Сафронова Л.Б., Соколова А.Ю.  
ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»  
Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург*

**Цель.** Проанализировать особенности клинического течения субклинического гипотиреоза (СГ) на фоне терапии левотироксином и без лечения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 185 амбулаторных карт пациентов, состоящих на диспансерном учете у эндокринолога, в поликлинике МАУ ГКБ №40, города Екатеринбурга.

**Результаты.** В исследование включено 65 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и субклиническим гипотиреозом – 59 (90,7%) женщины и 6 (9,23%) мужчины. Средний возраст пациентов  $62 \pm 10,82$ . Индекс массы тела:  $32,1 \pm 5,26$  кг/м<sup>2</sup>. Общий холестерин:  $6,3 \pm 1,53$  ммоль/л. HbA1c:  $6,625 \pm 1,40\%$ . У 15 (23,07%) пациентов сахарный диабет 2 типа был компенсирован диетой, 34 (52,3%) получали терапию пероральными сахароснижающими препаратами, 14 (21,5%) больных находились на комбинированном лечении: сульфонилмочевина (СМ)+бигуаниды 11 (16,92%), агонисты глюкагоноподобного пептида-1 + бигуаниды 1 (1,53%), СМ+бигуаниды+ингибиторы дипептидил-пептидазы IV 4 1 (1,53%), СМ+инсулин 1 (1,53%), у 2 (3,07%) пациентов проводилась инсулинотерапия. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у мужчин  $5,48 \pm 1,85$  мМЕ/л, ТТГ у женщин  $5,68 \pm 1,75$  мМЕ/л. По данным амбулаторных карт сопутствующая патология была следующая: у 10 (27%) пациентов ИБС, 16 (44%) гипертоническая болезнь, 7 (19,5%) ангиопатия сетчатки, 5 (13,8%) хронический панкреатит.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – 40 больных с сахарным диабетом и СГ без лечения (ТТГ  $5,22 \pm 1,62$  мМЕ/л), 2 группа – 25 пациентов, получающие заместительную терапию (ТТГ  $6,70 \pm 1,72$  мМЕ/л).