слева – $7,0 \pm 0,4^\circ$. Боковой угол с НСА справа составил $178 \pm 1,2^\circ$, а с ВСА – $174 \pm 0,9^\circ$. Слева эти значения были в среднем $176 \pm 0,7^\circ$ и $175 \pm 0,5^\circ$ соответственно.

У группы мужчин с мезоморфной шейей ангиометрические показатели области БОСА имели промежуточные значения и располагались между значениями вышеописанных исследуемых групп. Так, длина участка БОСА в среднем составила $18,3 \pm 0,5$ мм справа и $19,5 \pm 0,5$ мм слева, а ее диаметр был $16,4 \pm 0,3$ мм и $16,8 \pm 0,6$ мм справа и слева соответственно. Угол ветвления ОСА у мужчин с мезоморфной формой шеи был равным в среднем $17,2 \pm 0,3^\circ$ справа и $19,5 \pm 0,6^\circ$ слева. Угол, образованный ОСА и НСА, справа был равен $176 \pm 1,6^\circ$, а слева он составлял $170 \pm 1,5^\circ$. Боковой угол ОСА с ВСА был равен $161 \pm 0,9^\circ$ справа и $162 \pm 1,3^\circ$ слева.

Гистологические исследования показали, что наибольшая толщина комплекса интима-медиа стенки БОСА была у группы мужчин с брахиморфной шейей и составляла в среднем $206,5 \pm 1,7$ мкм справа и $221,3 \pm 2,0$ мкм слева. Толщина внутренней оболочки стенки БОСА у данной группы равнялась $61,6 \pm 2,2$ мкм справа и $72,2 \pm 1,9$ мкм слева. Толщина ее средней оболочки составляла $144,3$ мкм справа и $153,4$ мкм слева.

Наименьшая толщина комплекса интима-медиа была обнаружена у группы мужчин с длинной и узкой шейей. Так, ее среднее значение было равно $78,4 \pm 2,6$ мкм справа и $81,5 \pm 2,1$ мкм слева. Среднее значение толщины интимы составляло справа $16,3 \pm 1,8$ мкм, а слева была $16,8 \pm 2,7$ мкм. Толщина средней оболочки стенки БОСА у исследуемых с длинной и узкой шейей составляла в среднем $61,1 \pm 1,3$ мкм справа и $65,6 \pm 1,7$ мкм слева.

Среднее значение толщины комплекса интима-медиа

стенки БОСА у мужчин с мезоморфной формой шеи было $161,2 \pm 1,8$ мкм справа и $177 \pm 2,5$ мкм слева. Значение толщины ее внутренней оболочки справа составило $33,7 \pm 1,1$ мкм, а средней $83,6 \pm 2,0$ мкм. Слева эти значения были равны в среднем $37,0 \pm 2,7$ мкм и $90,7 \pm 2,3$ мкм соответственно.

Таким образом, на основании проведенного исследования выявлены различия в топографии и строении БОСА у мужчин с разной формой шеи. У лиц с брахиморфным типом шеи чаще встречалась луковичная форма, а у объектов с долихоморфным типом – параллельная. Мужчины с мезоморфным типом шеи имели участок БОСА преимущественно виллообразной формы. У мужчин с брахиморфной формой шеи БОСА располагалась выше и отстояла дальше от белой линии шеи в сравнении с группой мужчин с длинной и узкой шейей. Установлено, что участок БОСА имел наибольший диаметр при одновременно малой длине у мужчин с короткой и широкой шейей, тогда как у лиц с долихоморфным типом шеи он был наиболее длинным и узким. Наименьший угол ветвления ОСА отмечался у мужчин с долихоморфной шейей, а ее боковые углы имели наибольшее значение, тогда как у лиц с брахиморфной формой шеи наоборот, угол ветвления ОСА был наибольшим, а боковые углы имели наименьшие значения. Гистологические исследования показали, что наибольшая толщина комплекса интима-медиа стенки БОСА была обнаружена у мужчин с брахиморфной формой шеи, а наименьшая – у мужчин с долихоморфной шейей. У исследуемых объектов с шейей средней длины и среднего диаметра вышеописанные показатели имели промежуточные значения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Кириллова И.В., Гуляев Ю.П. и др. Математическое моделирование бифуркации сонной артерии (к вопросу о распределении нагрузки в ассиметричных бифуркациях) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5. №1. – С.5-12.
2. Николаев В.Г., Николаева Л.В., Николаева Н.Н. Методология современной клинической антропологии // Сибирское медицинское обозрение. – 2006. – Т. 1. №38. – С.50-54.
3. Павлова О.Е., Иванов Д.В., Грамакова А.А. и др. Гемодинамика и механическое поведение бифуркации сонной артерии с патологической извитостью // Изв. Саратов. ун-та. Нов. Сер. Серия: Математика. Механика. Информатика. – 2010. – Т. 10. №2. – С.66-73.

4. Севрюгина Г.А., Буторина И.С. Бифуркация общих сонных артерий особенности формирования и гистоструктуры стенки // Морфологические ведомости. – 2009. – №3-4. – С.176-177.
5. Стародубцев В.Б., Власов Ю.А., Синцова О.А., Чернявский А.М. Основные принципы и уравнения, определяющие природу дихотомического ветвления магистральных артерий // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2008. – №4. – С.31-34.
6. Шевкуненко В.Н., Геселевич А.М. Типовая анатомия человека – Л.-М: Государственное издательство биологической и медицинской литературы, 1935. – С.150-155.
7. Aristokleous N., Seimenis I., Papaharilaou Y., et al. Effect of posture change on the geometric features of the healthy carotid bifurcation // IEEE Transactions On Information Technology In Biomedicine. – 2011. – Vol. 15. №1. – P.148-154.

Информация об авторах: Самогёсов Павел Афанасьевич – первый проректор, профессор кафедры, д.м.н., профессор; Левенец Анатолий Александрович – профессор кафедры-клиники, д.м.н.; Кан Иван Владимирович – аспирант, адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана-Железняка, д. 1з, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, тел. 8(391)-288-01-08, e-mail: Kan_Ivan@inbox.ru; Шнякин Павел Геннадьевич – докторант, ассистент кафедры, к.м.н.; Русских Андрей Николаевич – старший преподаватель, к.м.н.; Макаров Александр Фёдорович – ассистент кафедры, к.м.н.; Авдеев Александр Игоревич – студент 307 группа педиатрического факультета.

© НИКОЛАЕВА С.С., БУГАЕНКО А.Л. – 2012
УДК 616-056.3

НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Светлана Степановна Николаева, Анастасия Леонидовна Бугаенко
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

Резюме. Проведен анализ частоты встречаемости и характера непереносимости лекарственных средств у больных с патологией щитовидной железы. Всего обследовано 866 больных в возрасте от 18 до 81 года (средний возраст $53,3 \pm 3,4$ лет). Побочное действие лекарств аллергического и псевдоаллергического характера выявлено у 21% больных с патологией щитовидной железы, среди них непереносимости левотироксина отмечена у 2% больных, тиреостатиков – у 20%.

Ключевые слова: левотироксин, тиреостатики, непереносимость, аллергия, гипотиреоз, тиреотоксикоз.

INTOLERANCE OF MEDICATIONS IN PATIENTS WITH THYROID GLAND PATHOLOGY

S.S. Nikolaeva, A.L. Bugaenko
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The analysis of frequency of occurrence and character of intolerance of medications in patients with thyroid gland pathology has been carried out. In total 866 patients at the age from 18 to 81 years (average age $53,3 \pm 3,4$ years) have been surveyed. The side effect of medications of allergic and pseudo-allergic character has been revealed in 21% of patients with thyroid gland pathology, among them the intolerance of levothyroxine was noted in 2% of patients, antithyroid drugs – in 20% of ones.

Key words: levothyroxine, antithyroid drugs, intolerance, an allergy, a hypothyroidism, a hyperthyroidism.

Настоящая работа посвящена рассмотрению медицинской проблемы, которая долгое время оставалась и остается вне поля зрения отечественных врачей, о чем свидетельствует отсутствие публикаций по данной теме в отечественной литературе.

В последнее время имеет место как рост числа аллергических заболеваний, так и высокая распространенность тиреоидной патологии. Явный гипотиреоз и тиреотоксикоз имеют хорошо известные неблагоприятные последствия для здоровья, поэтому терапия левотироксином при гипотиреозе и тиреостатиками при тиреотоксикозе является жизненно необходимой. Кроме того, больные с заболеваниями щитовидной железы вынуждены принимать другие лекарственные средства для лечения осложнений и сопутствующих заболеваний.

В доступных отечественных источниках отсутствует информация о непереносимости левотироксина аллергического характера, а в зарубежной литературе опубликованы единичные статьи по данной проблеме [10-13]. Вероятность аллергии к препарату указана в аннотации и выпускаются тест-системы для выявления антител к тироксину [18].

Данные о непереносимости тиреостатиков (как метимазола, так и пропилтиоурацила) среди больных тиреотоксикозом противоречивы. По данным ряда авторов непереносимость тиреостатиков составляет от 3% до 12% [3,5,6,14,17]. Метимазол считается менее токсичным лекарственным средством, чем пропилтиоурацил (особенно в дозах менее 15 мг/сутки) [6,14,15].

К незначительным побочным эффектам, развивающимся у 1-5% больных, принимающих тиреостатики, относят кожные проявления, артралгию, лихорадку, желудочно-кишечные расстройства, сиалоаденит, нарушения вкуса и обоняния [5,14]. Одним из наиболее серьезных побочных явлений тиреостатических препаратов является их воздействие на костный мозг, приводящее к лейкопении, гранулоцитопении (количество нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$), агранулоцитозу (количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$). Механизм данной реакции был изучен учеными *in vitro*. Предполагается иммуноопосредованный механизм с образованием антител как против зрелых гранулоцитов, так и предшественников миелоидного ростка кроветворения [5,7,8,16]. По данным литературы частота возникновения данного нежелательного эффекта тиреостатиков составляет 0,4-1% [5,9,14].

Из других серьезных нежелательных эффектов тиреостатических препаратов описаны такие проявления как полиартрит (или так называемый «the antithyroid arthritis syndrome») у 1-2% больных, тромбоцитопения, апластическая анемия, панкреатит, инсулиновый аутоиммунный синдром с гипогликемией, ANCA – позитивный васкулит [5]. Описаны случаи холестатической желтухи (на фоне приема метимазола), иммуноаллергического гепатита (в том числе фульминантного и фатального), диффузного интерстициального пневмонита (на фоне приема пропилтиоурацила) [5,6,17].

Цель работы: изучение частоты встречаемости и характера непереносимости лекарственных средств у больных с патологией щитовидной железы, проживающих на территории Иркутской области.

Материалы и методы

Всего обследовано 866 больных с патологией щитовидной железы (767 женщин и 99 мужчин) в возрасте от 18 до 81 года (средний возраст $53,3 \pm 3,4$ лет), проходивших лечение и наблюдавшихся в ИОКБ г. Иркутска в период с 2008 по 2012 гг. Из них 51,7% больных проходили стационарное лечение, 48,3% – наблюдались амбулаторно.

Среди обследованных было 341 (39,4%) больных с гипотиреозом (средний возраст $54,6 \pm 2,8$ лет) и 525 (60,6%) больных с тиреотоксикозом (средний возраст $52,1 \pm 1,7$ лет). Диагноз заболевания щитовидной железы был им установлен ранее с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Больные с гипотиреозом принимали левотироксин, а больные с тиреотоксикозом тиреостатические препараты групп имидазола и тиоурацила.

Для выявления непереносимости лекарственных средств были проведены: сбор аллергологического анамнеза, анкетирование с использованием стандартизированного вопросника и шкалы Наранжо, кожные тесты с использованием стандартизированных наборов аллергенов, провокационные подъязычные пробы, определение АТ к левотироксину, определение уровня общего IgE в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программных пакетах Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что среди больных с гипотиреозом и тиреотоксикозом преобладали женщины. По половой принадлежности распределение больных с гипотиреозом имело следующую структуру: 90% составили женщины, 10% – мужчины. Согласно литературным данным гипотиреоз, в целом, в 10 раз чаще встречается среди женщин, чем среди мужчин. Так, по данным Викгемского исследования, суммарная распространенность впервые выявленного и уже известного гипотиреоза составила 14 случаев на 1000 женщин и 1 случай на 1000 мужчин. По результатам проведенных исследований в Северной Европе, Японии и США распространенность гипотиреоза составила 0,6-12 случаев на 1000 женщин и 1,3-4,0 случая на 1000 мужчин [1].

Аналогичное распределение выявлено нами и у больных тиреотоксикозом: 88% составили женщины, 12% – мужчины. По представленным в литературе материалам распространенность тиреотоксикоза среди женщин составляет 0,5-2%, а среди мужчин в 10 раз меньше. В Викгемском исследовании диагностированный тиреотоксикоз встречался у 20 на 1000 женщин, для мужчин эти показатели составили 1,6-2,3 на 1000. Другие доступные одномоментные исследования взрослой популяции обнаружили схожие данные [1].

Наиболее частыми причинами гипотиреоза у обследованных нами больных с патологией щитовидной железы были аутоиммунный тиреоидит (42%) и послеоперационный гипотиреоз (30%), что соответствует литературным данным [1].

У больных тиреотоксикозом наиболее частыми причинами явились диффузный токсический зоб (68%), смешанный токсический зоб (26%). Узловой зоб и другие причины составили 5 и 1% соответственно, что также соответствует литературным данным [1].

Побочное действие лекарств аллергической и псевдоаллергической природы выявлено нами у 21% больных с заболеваниями щитовидной железы, из них 10% больных имели непереносимость к препаратам, используемым для лечения осложнений и сопутствующих заболеваний (среди больных гипотиреозом – 14% случаев, с тиреотоксикозом – 7%). Среди лекарственных препаратов, к которым отмечалась непереносимость, преобладали антибиотики, витамины группы В, сульфаниламиды. Полученные данные соответствуют литературным о наибольшей распространенности лекарственной непереносимости данных групп [2]. Выявлено, что из клинических проявлений непереносимости лекарственных средств наиболее часто встречается крапивница и отек Квинке – 71%. Анафилактический шок был выявлен у 10%, риноконъюнктивит – у 6,8%, дерматит – у 6,8%, бронхиальная астма – у 4,5% больных.

В доступных отечественных и зарубежных источниках отсутствует информация об аллергии к левотироксину, при этом имеются указания на непереносимость наполнителей (лактозы, талька), входящих в состав лекарственных средств, выпускавшихся ранее. Современные формы выпускаются в виде максимально «очищенных» препаратов.

Мы наблюдали 6 больных с проявлениями непереносимости левотироксина, что составило 2% от всех обследованных больных с гипотиреозом. Из них у 66,7% больных были сопутствующие аллергические заболевания: бронхиальная астма, аллергический ринит, отек Квинке лица с сенсибилизацией к бытовым, инсектным аллергенам и лекарственным препаратам других групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вандерпамп М.* Эпидемиология нарушений функции щитовидной железы: гипо- и гипертиреоза // *Thyroid International* (на русском языке). – Дармштадт, 2009. – Вып. 2. – 16 с.
2. *Хаитов Р.М., Ильина Н.И.* Аллергология и иммунология: национальное руководство – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 636 с.
3. *Brent G.A.* Graves' disease // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. №24. – P.2594-2605.
4. *Bartalena L.* Hyperthyroidism due to Graves' disease – Is there an optimal pharmacological treatment regimen? // *European Endocrinology.* – 2008. – Vol. 4. №1. – P.63-65.
5. *Cooper D.S.* Antithyroid drugs // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. №9. – P.905-917.
6. *Cooper D.S., Rivkees S.A.* Putting Propylthiouracil in perspective // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P.1881-1882.
7. *Douer D., Eisenstein Z.* Methimazole-induced agranulocytosis: growth inhibition of myeloid progenitor cells by the patient's serum // *Eur. J. Haematol.* – 1988. – №40. – P.91-94.
8. *Fibbe W.E., Claas F.H., Van der Star-Dijkstra W., et al.* Agranulocytosis induced by propylthiouracil: evidence of a drug dependent antibody reacting with granulocytes, monocytes and haematopoietic progenitor cells // *Br. J. Haematol.* – 1986. – №64. – P.363-373.
9. *Huang C.H., Li K.L., Wu J.H., et al.* Antithyroid drug-induced agranulocytosis: report of 13 cases // *Chang Gung Med J.* – 2007. – Vol. 30. №3. – P.242-248.
10. *Inui A., Ishikawa K., Mizuno N., et al.* Case of Hashimoto's

Все больные с непереносимостью левотироксина имели клинические проявления в виде крапивницы и отека Квинке, при этом у 50% из них выявлены IgE-антитела к тироксину, что указывает на участие реакции немедленного (реагинового) типа в патогенезе аллергии к левотироксину. Лекарственная непереносимость клинически проявлялась на препараты группы левотироксина разных фармацевтических фирм, следовательно, имела место непереносимость основного вещества, а не наполнителей. В связи с тем, что больные нуждались в заместительной терапии левотироксином, одной больной была проведена десенсибилизация данным препаратом, у других прием левотироксина проводился на фоне антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов.

По нашим данным, непереносимость тиреостатиков у больных с тиреотоксикозом составила 8,4%. Клинически непереносимость проявлялась крапивницей и отеком Квинке у 36%, аллергическим дерматитом – у 8%, анафилактическим шоком – у 1%, лейкопенией и нейтропенией – у 55% больных. Лекарственные пробы с антитиреоидными препаратами, подтверждающие лекарственную непереносимость, при возможности замены тиреостатиков группы имидазола на препараты другой группы – тироурацила не проводились. Об аллергической природе лекарственной непереносимости тиреостатиков судили по клиническим проявлениям, по высокому уровню общего IgE у 80% больных, по сопутствующей эозинофилии крови – у 11,3%. Корреляция клинико-анамнестических данных наличия аллергических заболеваний с высоким уровнем Ig E выявлена у 35,3% больных.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об относительно высокой частоте случаев непереносимости лекарственных средств аллергического характера у больных с патологией щитовидной железы, проживающих в Иркутской области.

disease with thyroxine induced allergic hepatitis // *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* – 1983. – №72. – P.1407-1413.

11. *Kawakami T., Tanaka A., Negoro S., et al.* Liver injury induced by Levothyroxine in a patient with primary hypothyroidism // *Internal Medicine.* – 2007. – Vol. 46. №14. – P.1105-1108.
12. *Ohmori M., Harada K., Tsuruoka S., et al.* Levothyroxine-induced liver dysfunction in a primary hypothyroid patient // *Endocr. J.* – 1999. – №46. – P.579-583.
13. *Shibata H., Hayakawa H., Hirukawa M., et al.* Hypersensitivity caused by synthetic thyroid hormones in a hypothyroid patient with Hashimoto's thyroiditis // *Arch. Intern. Med.* – 1986. – №146. – P.1624-1625.
14. *Szabo G., Cooper D.S.* Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease // *Endocrinology.* – 2005. – Vol. 5. №5. – P.242-248.
15. *Takata K., Kubota S., Fukata S., et al.* Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily // *Clinical Thyroidology.* – 2009. – Vol. 21. №7. – P.7-8.
16. *Wall J.R., Fang S.L., Kuroki T., et al.* In vitro immunoreactivity to propylthiouracil, methimazole, and carbimazole in patients with Graves' disease: a possible cause of antithyroid drug-induced agranulocytosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1984. – №58. – P.868-872.
17. *Leslie J., DeGroot L.J.* Diagnosis and treatment of Graves' disease. *Thyroid Disease Manager.* <http://www.thyroidmanager.org/chapter/diagnosis-and-treatment-of-graves-disease/> Началo формы
18. <http://fooke.ru/allergensCatalog/id/15>

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии, тел. (3952) 407926, e-mail: s.s.nikolaeva@mail.ru, Николаева Светлана Степановна – к.м.н., ассистент; Бугаенко Анастасия Леонидовна – ординатор.