

НОВОСТИ МИРОВОЙ ТИРЕОИДОЛОГИИ

Перевод А.Е. Шведовой

1. Динамика уровня антител к тиреоидной пероксидазе и антител к рецептору ТТГ у пациентов с болезнью Грейвса

Guilhem I., Massart C., Poirier J.Y., Maugendre D. Differential evolution of thyroid peroxidase and thyrotropin receptor antibodies in Graves' disease: thyroid peroxidase activity reverts to pretreatment level after carbimazole withdrawal // Thyroid. 2006. V. 16. P. 1041–1045.

Для пациентов с тиреотоксикозом, вызванным болезнью Грейвса, типичны высокие концентрации, как стимулирующих антител к рецептору ТТГ (сАТ-рТТГ), так и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). В данном исследовании сывороточные концентрации сАТ-рТТГ и АТ-ТПО измерялись на протяжении тиреостатической терапии и после ее завершения у пациентов с болезнью Грейвса для установления различий в продукции этих антител. Исследование включало 75 пациентов (60 женщин, 15 мужчин; средний возраст больных — 39 лет; от 19 до 64 лет) с впервые установленным диагнозом болезнь Грейвса. Диагноз основывался на характерных симптомах и признаках тиреотоксикоза, диффузного зоба, офтальмопатии, высоких концентраций свободного тироксина (св.Т4) и свободного трийодтиронина (св.Т3) в сыворотке крови, а также на повышенном захвате радиоактивного йода при скинтиграфии ЩЖ. Пациенты получали карбимазол в дозе 60 мг/сут на протяжении 18 мес. После 1-го мес к терапии был добавлен L-T4, который назначался в дозах, необходимых для поддержания эутиреоидного статуса в течение последующих 17 мес. Затем карбимазол и L-T4 отменяли; пациенты наблюдались в течение 3 лет. Наблюдение включало клинический осмотр и определение уровня ТТГ, св.Т4, сАТ-рТТГ (с помощью биологического метода, нормальные уровни соответствовали менее чем 125% стимуляции содержания цАМФ в тиреоцитах) и АТ-ТПО (с помощью радиоиммунного анализа, нормальные уровни менее 60 ЕД/мл) в начале исследования, во время курса тиреостатической терапии и на протяжении всего трехлетнего периода, если пациент сохранял эутиреоидный статус.

Результаты исследования. В течение 3 лет после прекращения лечения рецидив тиреотоксикоза произошел у 35 из 75 пациентов (45%), у 13 — в течение

первого года, у 14 — на втором году, у 7 — на третьем году. Повышение концентрации сАТ-рТТГ было зарегистрировано у 74 пациентов (99%) в начале исследования и у 15 пациентов (20%) при прекращении лечения. Медиана стимуляции тиреоцитов уменьшилась с 359 до 111%. Двое из 15 пациентов (13%), имевших высокие уровни антител, сохранили эутиреоидный статус, тогда как у 13 (87%) произошел рецидив тиреотоксикоза. Из 60 пациентов с невысоким уровнем антител в сыворотке крови 39 человек (65%) сохранили эутиреоидное состояние, а у 21 пациента (35%) произошел рецидив заболевания. Средние значения уровня антител у тех пациентов, у которых впоследствии произошел рецидив, были выше по сравнению с теми, кто сохранил эутиреоидный статус к моменту окончания лечения и на протяжении периода наблюдения. Сывороточные концентрации АТ-ТПО оказались высокими у 64 пациентов (85%) в начале лечения и у 35 пациентов (47%) по завершении курса терапии, причем медиана значений уменьшилась с 816 до 91 мЕд/л. 18 из 35 пациентов (51%) с высоким уровнем АТ-ТПО к концу лечения сохранили эутиреоидный статус, как и 23 из 40 пациентов (58%), у которых уровень АТ-ТПО повышен не был. Медианы уровня АТ-ТПО в группах ремиссии и рецидива были одинаково высоки по окончании лечения и год спустя, а по прошествии 2 и 3 лет после лечения увеличивались в обеих группах. Авторы делают вывод о том, что у пациентов с тиреотоксикозом, вызванным болезнью Грейвса, в результате тиреостатической терапии сывороточные концентрации АТ-ТПО уменьшаются более значительно, чем уровень сАТ-рТТГ. Причем после прекращения лечения их уровень повышается более резко вне связи с рецидивом тиреотоксикоза.

2. Мнимый избыток минералокортикоидов у пожилой пациентки с гипотиреозом

Inagaki K., Otsuka F., Otani H. et al. Apparent mineralocorticoid excess manifested in an elderly patient with hypothyroidism // Am. J. Hypertens. 2007. V. 20. P. 104–107.

Одной из характерных особенностей гипотиреоза является увеличение периферического сосудистого сопротивления, в связи с чем у некоторых пациентов

развивается гипертензия, которая купируется на фоне заместительной терапии L-T4. Клиренс альдостерона и других компонентов ренин-ангиотензиновой системы при гипотиреозе замедлен, однако общее функционирование ее не нарушено даже у пациентов с гипертензией. Авторами представлено описание случая синдрома мнимого избытка минералокортикоидов (гипертензия и гипокалиемия) у пациентки с гипотиреозом, у которой было обнаружено высокое соотношение кортизол/кортизон в сыворотке крови, что указывает на уменьшение активности 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа и, таким образом, на увеличение минералокортикоидной активности кортизола.

Описание случая. Женщина, 84 лет, с гипертонией и атеросклеротизмом была направлена в клинику для выяснения причин повышения АД, гипокалиемического алкалоза, слабости и отеков. На фоне приема кандесартана уровень артериального давления пациентки составлял 180/80–90 мм рт. ст. Семейный анамнез по гипертензии или поражению канальцев почек неотягощен. Результаты биохимического анализа крови: натрий — 144 ммоль/л, калий — 2,6 ммоль/л, хлор — 100 ммоль/л, креатинин — 0,9 мг/дл (79 мкмоль/л). Клиренс креатинина составил 42 мл/мин, экскреция калия с мочой на фоне гипокалиемии — 25 ммоль/сут. Активность ренина плазмы оказалась менее 0,1 нг/мл/ч, концентрация альдостерона в плазме варьировала от неопределяемой до 0,9 нг/дл (25 пмоль/л). Концентрации АКТГ, кортизола, дезоксикортикостерона, кортикостерона и катехоламинов в плазме были нормальными. Визуализация надпочечников не выявила отклонений от нормы. Употребление лакрицы пациентка отрицала. Генетический анализ не выявил патологии в последовательности экзонов гена 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа. Уровень тиреотропного гормона в сыворотке крови был 109 мЕд/л, уровень свободного тироксина — 0,4 нг/дл (5 пмоль/л). Ультразвуковое исследование ЩЖ выявило ее атрофию; уровень антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину не превышал норму. Соотношение кортизол/кортизон составило 10 : 12 (нормальное среднее значение — 4,0). В течение 2 нед пациентка получала спиронолактон, препараты калия и тироксин. Наблюдалось клиническое улучшение, уровень АД пациентки снизился, а концентрация калия в сыворотке возросла. Улучшение сохранялось и после отмены спиронолактона и препаратов калия. Соотношение кортизол/кортизон постепенно снизилось до нормальных значений, а активность ренина плазмы и концентрация альдостерона постепенно возросли до нормы (около 0,4 нг/мл/ч и 7,5 нг/дл — 207 пмоль/л).

Таким образом, гипотиреоз может приводить к уменьшению активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа, что может способствовать развитию синдрома мнимого избытка минералокортикоидов.

3. Комбинация клинических, ультрасонографических и цитологических признаков позволяет предсказать вероятность злокачественности фолликулярных опухолей и опухолей из клеток Гюртля

Rago T., Di Coscio G., Basolo F. et al. Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hürthle cell thyroid lesions: results from a series of 505 consecutive patients // Clin. Endocrinol. 2007. V. 66. P. 13–20.

На основании цитологических особенностей клеток, полученных с помощью тонкоигольной биопсии, папиллярную карциному можно, с большой степенью вероятности, отличить от неопухолевых узловых образований. С другой стороны, хорошо известно, что с помощью цитологических методов весьма сложно отличить фолликулярные карциномы и карциномы из клеток Гюртля от фолликулярных аденом.

Цель исследования. Переоценка значения цитологических характеристик, а также клинических и ультрасонографических признаков для дифференцировки этих опухолей. В исследование было включено 505 пациентов (398 женщин, 107 мужчин; средний возраст — 45 лет) с узловыми образованиями ЩЖ, которые по данным ТАБ оказались фолликулярными опухолями или опухолями из клеток Гюртля. УЗИ было проведено двумя исследователями на предмет экзогенности, четкости границ, микрокальцификации и васкуляризации. Аспираты были исследованы цитологом и отнесены к одной из следующих категорий: фолликулярные опухоли без атипии (скудный коллоид, микрофолликулы и повышенная клеточность, аспират состоит из маленьких клеток с маленькими ядрами с диффузным распределением хроматина) или фолликулярные опухоли с атипией (отсутствие коллоида, множество скоплений клеток и изолированные клетки с большими ядрами, содержащими рассеянный хроматин и иногда — крупные ядрышки со случайными митозами). Аспираты, содержащие оксифильные клетки с обильной густой или мелкогранулярной цитоплазмой, были определены как клетки Гюртля. Такие аспираты были разделены на группы в соответствии с наличием или отсутствием атипии, как описано ранее. Из исследования были исключены узловые образования, имеющие

шие какие-либо ядерные признаки папиллярной карциномы, псаммозные тельца или псевдопапиллярные структуры. Всем пациентам была выполнена тиреоидэктомия.

Результаты. В 426 случаях (84%) цитологическим диагнозом была фолликулярная опухоль, а в 79 случаях (16%) — опухоль из клеток Гюртля. Из 426 фолликулярных опухолей 116 (27%) оказались карциномами, а карциномами из клеток Гюртля 9 из 79 опухолей (11%). В общей сложности 125 из 505 узловых образований (25%) были злокачественными опухолями. Большинство карцином оказались фолликулярным подтипом папиллярной карциномы. 288 из 380 доброкачественных опухолей (76%) были фолликулярными аденомами, включая 34 опухоли с менее чем 5-миллиметровыми фокусами папиллярной карциномы внутри аденомы, 52 образования (14%) оказались гиперпластическими узлами, 36 (9%) — оксифильными аденомами, а 4 (1%) — лимфоцитарным тиреоидитом. Цитологические признаки атипии были обнаружены в аспиратах из 101 узлового образования. 46 из этих образований (46%) оказались карциномами по сравнению с 79 из 404 узлов (20%) без признаков атипии ($p < 0,001$). Среди фолликулярных опухолей 40 из 83 аспиринов с признаками атипии (48%) и 76 из 343 аспиринов без таковых признаков (22%) оказались карциномами. Сопоставимые результаты получены и для опухолей из клеток Гюртля: 6 из 18 аспиринов с признаками атипии (33%) и 3 из 61 без признаков атипии (5%) были злокачественными опухолями. Не было обнаружено ассоциации с полом, возрастом, количеством или размером узловых образований и обнаружением карциномы. Из всех ультрасонографических признаков со злокачественностью были ассоциированы только микрокальцинаты.

Заключение. Около 25% узловых образований ЩЖ, отнесенных согласно цитологическим признакам к фолликулярным опухолям либо опухолям из клеток Гюртля, являются злокачественными. Вероятность злокачественности повышается при обнаружении в аспирате признаков атипии.

4. Мониторинг уровня тиреоглобулина с использованием высокочувствительных методов у пациентов после тиреоидэктомии по поводу рака

Smallridge R.C., Meek S.E., Morgan M.A. et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. V. 92. P. 82–87.

Наличие тиреоглобулина (ТГ) в сыворотке пациентов, получивших лечение по поводу высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ), указывает на персистирование или рецидив опухоли. Однако чувствительность многих методов для определения уровня ТГ в сыворотке весьма ограничена. При этом доказана более высокая чувствительность повышения уровня ТГ после стимуляции с помощью эндогенного или экзогенного ТТГ по сравнению с измерением базального уровня ТГ. В представленном исследовании оценивалась значимость определения базального уровня ТГ с помощью высокочувствительного метода в том плане, может ли измерение базального уровня ТГ вытеснить протоколы с эндогенной или экзогенной стимуляцией ТТГ. В исследование были включены 80 пациентов (59 женщин, 21 мужчина, средний возраст — 53 года), получавших лечение по поводу папиллярной (64 пациента), фолликулярной либо гюртлеклеточной карциномы (16 пациентов) с неопределяемыми концентрациями базального ТГ и антител к ТГ. Пациентам была предпринята тиреоидэктомия с последующим лечением радиоактивным йодом. На момент включения в исследование ни у одного из пациентов не было признаков рецидива заболевания. Все пациенты принимали L-T4 и, за редким исключением, имели низкие концентрации ТТГ в сыворотке.

После определения базального уровня ТГ каждому пациенту внутримышечно дважды был введен рекомбинантный ТТГ в дозе 0,9 мг с интервалом 24 ч, и уровень тиреоглобулина сыворотки был измерен вновь спустя 2–3 дня после последней инъекции. Большинству пациентов была выполнена сцинтиграфия с радиоактивным йодом (^{131}I) после введения ТТГ и УЗИ шеи. Уровень ТГ сыворотки был измерен с помощью иммунорадиометрического исследования с функциональной чувствительностью, равной 0,1 нг/мл. Результаты стимуляционного теста с ТТГ у этих 80 пациентов сравнивались с таковыми у 50 сходных пациентов с базальными уровнями ТГ от 0,1 до 2,0 нг/мл.

Результаты. После назначения ТТГ концентрация ТГ в сыворотке 47 (59%) пациентов были менее 0,1 нг/мл, у 29 пациентов (36%) менее 2,0 нг/мл и у оставшихся 4 пациентов (5%) — от 1,0 до 3,0 нг/мл. Напротив, среди 33 пациентов с похожими характеристиками и базальным уровнем сывороточного ТГ от 0,1 до 0,5 нг/мл у 8 (24%) пациентов уровень ТГ после стимуляции ТТГ был более 2 нг/мл, как и у 14 из 17 пациентов (82%) с базальным уровнем ТГ от 0,6 до 2,0 нг/мл. Сцинтиграфия с ^{131}I , проведенная у 77 пациентов с базальным уровнем сывороточного ТГ менее 0,1 нг/мл, не выявила захвата у 70 (91%) из

них. Ультразвуковое исследование шеи у 72 из этих пациентов не выявило каких-либо отклонений, подозрительных в отношении рецидива карциномы.

Последующее наблюдение спустя 1 год после первоначального обследования, включавшее стимуляционные тесты с ТТГ и визуализирующие исследования у пациентов с базальными концентрациями ТГ менее 0,1 нг/мл, выявило лишь небольшие изменения уровня ТГ после стимуляции при отсутствии каких-либо указаний на метастазы опухоли в лимфатические узлы шеи.

Заключение. Пациенты, получившие комплексную терапию по поводу ВДРЩЖ, у которых не определяется базальный уровень ТГ на фоне приема L-T4, имеют очень низкий риск рецидива опухоли. Использование высокочувствительных методов определения ТГ устраняет необходимость в проведении тестов с экзогенной либо эндогенной стимуляцией ТТГ.

5. Комбинированная терапия больших депрессий сертралином и лиотиронином

Cooper-Kazaz R., Apter J.T., Cohen R. et al. Combined treatment with sertraline and liothyronine in major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Arch. Gen. Psychiatry. 2007. V. 64. P. 679–688.

Проблема создания более эффективных антидепрессантов, обеспечивающих большую частоту ремиссий депрессивных расстройств, остается весьма актуальной. Как известно, трийодтиронин способен потенцировать эффект антидепрессантов.

Цель работы. Установление антидепрессивной активности и безопасности лиотиронина (L-T3) при одновременном назначении с селективным ингибитором обратного захвата серотонина у пациентов с большими депрессивными расстройствами.

Материал и методы. В 8-недельное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование на базе амбулаторных центров вошли 124 взрослых пациента, у которых по критериям DSM-IV было установлено большое депрессивное расстройство без психотических черт. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я — в течение 8 нед получала сертралин (50 мг/сут в течение 1-й нед, затем — 100 мг/сут) в сочетании с L-T3 (20–25 мкг/сут в течение 1-й нед, затем — 40–50 мкг/сут); 2-я группа получала сертралин в сочетании с плацебо. Основным изучаемым параметром был ответ на терапию (уменьшение уровня депрессии по шкале Гамильтона на 50% и более в конце исследования по сравнению с исходным результатом). Кроме того, оценивалась частота достижения ремиссии (результат по шкале Гамильтона, не превышающий 6 баллов).

тат по шкале Гамильтона, не превышающий 6 баллов).

Результаты. В зависимости от назначенного лечения ответ на терапию, оцененный по шкале Гамильтона, составил 70% в группе сертралин–L-T3 и 50% в группе сертралин–плацебо ($p = 0,02$; отношение шансов — 2,93; 95%-ный доверительный интервал — 1,23–7,35). Ремиссия была достигнута у 58% пациентов в группе сертралин–L-T3 и у 38% в группе сертралин–плацебо ($p = 0,02$; отношение шансов — 2,69; 95%-ный доверительный интервал — 1,16–6,49). Исходный уровень Т3 был ниже у тех пациентов, которые получали сертралин–L-T3 и достигли ремиссии по сравнению с теми, кто ее не достиг ($p < 0,002$). У пациентов из группы сертралин–L-T3 достижение ремиссии было ассоциировано со значимым уменьшением уровня ТТГ сыворотки. Добавление к лечению L-T3 не приводило к развитию побочных эффектов. Результаты исследования демонстрируют потенцирование антидепрессивного эффекта сертралина при одновременном назначении L-T3 без значимого увеличения количества побочных эффектов. Антидепрессивный эффект L-T3 может быть связан с функцией ЩЖ у отдельных пациентов.

6. Эффективность монотерапии левотироксином и комбинированной терапии LT4/LT3 у пациентов после тиреоидэктомии по поводу дифференцированного рака

Regalbuto C., Maiorana R., Alagona C. et al. Effects of either LT4 monotherapy or L-T4/L-T3 combined therapy in patients totally thyroidectomized for thyroid cancer // Thyroid. 2007. V. 17. P. 323–331.

Всем пациентам, перенесшим тотальную тиреоидэктомию по поводу рака ЩЖ, требуется пожизненная терапия препаратами тиреоидных гормонов; препаратом выбора является синтетический L-T4. На вопрос о том, является ли комбинированная терапия L-T4 в сочетании с лиотиронином (L-T3) предпочтительной для таких пациентов, разные исследователи давали противоречивые ответы. **Цель работы.** Сравнение эффектов комбинированной терапии L-T4/L-T3 в низком молярном соотношении с монотерапией L-T4; изучение эффектов на различные ткани и органы-мишени у пациентов, перенесших тиреоидэктомию по поводу рака ЩЖ. Клинические показатели, а также периферические маркеры функции ЩЖ изучались во время двух различных режимов терапии у 20 пациентов. Средние уровни аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и остеокальцина сыворотки были значимо выше на фоне комбинированной терапии. При ис-

пользовании двух различных режимов терапии не было обнаружено достоверных различий в результатах тестирования пациентов на предмет различных симптомов и самочувствия, систолической и диастолической функций сердца, а также результатов неврологического и нейропсихологического обследования. Более того, у пациентов, получавших комбинированную терапию, не было обнаружено изменений, связанных с субклиническим тиреотоксикозом или колебаниями сывороточного уровня Т3. Авторы не получили каких-либо данных за то, что комбинированная терапия с низким молярным соотношением L-T4/L-T3 приводила к улучшению самочувствия или когнитивной функции пациентов либо к увеличению эффектов тиреоидных гормонов в периферических тканях по сравнению с монотерапией L-T4. Таким образом, монотерапия L-T4 должна оставаться стандартным лечением для пациентов, получавших комплексную терапию по поводу рака ЩЖ до тех пор, пока крупные проспективные рандомизированные исследования не докажут обратного.

7. Амбулаторная хирургия щитовидной железы безопасна и предпочтительна

Terris D.J., Moister B., Seybt M.W. et al. Outpatient thyroid surgery is safe and desirable // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 2007. V. 136. P. 556–559.

Хирургические операции на ЩЖ традиционно проводятся в условиях стационара. С появлением техник минимального доступа постановка дренажей зачастую не требуется, и тиреоидэктомия возможно проводить в амбулаторных условиях. Данная работа была выполнена как проспективное, нерандомизированное исследование. Авторами были проанализированы пациенты, которым тиреоидэктомия была выполнена в промежуток между 12.01.04 и 10.31.05; регистрировались демографические данные и исходы лечения.

Результаты. Хирургическое вмешательство было выполнено у 91 пациента. 52 операции сделаны амбулаторно, за 26 пациентами наблюдение велось в течение 23 ч, остальные 13 пациентов поступали в стационар. В амбулаторной группе зарегистрированы 2 осложнения, в стационарной — одно ($p = 1,0$). Стоимость лечения значимо отличалась (\$ 7,814 — в амбулаторной группе; \$ 10,288 — в стационарной; $p < 0,0001$).

Таким образом, в тщательно отобранной группе пациентов, предпочитающих восстановление в домашних условиях, амбулаторная тиреоидэктомия безопасна и сопровождается меньшими затратами, особенно при условии профилактического назначения препаратов кальция для предупреждения транзиторной постоперационной гипокальциемии.

8. Эффективность тотальной тиреоидной абляции по сравнению с предельно субтотальной резекцией щитовидной железы у пациентов с эндокринной офтальмопатией легкой и умеренной тяжести

Menconi F., Marin 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. V. 92. P. 1653–1658.

Предполагается, что причиной возникновения эндокринной офтальмопатии (ЭОП) являются аутоиммунные реакции против аутоантигенов, общих для ЩЖ и орбиты, которые опосредуются интратиреоидными аутореактивными Т-лимфоцитами, инфильтрирующими ткани орбиты. В связи с этим можно предположить, что тотальная абляция (ТАЩЖ) может быть предпочтительна при ЭОП, так как при этом удаляются общие антигены и аутореактивные Т-лимфоциты, однако рандомизированные исследования на этот счет отсутствуют.

Цель исследования. Анализ результатов ТАЩЖ у пациентов с ЭОП, получающих глюкокортикоиды внутривенно. В специализированном центре было выполнено проспективное, одностороннее слепое рандомизированное исследование. 60 пациентов с ЭОП легкой и средней степени тяжести были рандомизированы в 2 группы: 1-я — предельно субтотальная тиреоидэктомия (ПСТ), 2-я — предельно субтотальная тиреоидэктомия в сочетании с абляцией с использованием ^{131}I . После лечения больные обеих групп получали глюкокортикоиды внутривенно. Пациенты были обследованы спустя 3 и 9 мес после внутривенной терапии ГК. Главным исходом считалось улучшение течения ЭОП спустя 9 мес после терапии ГК.

Результаты. Клинические исходы спустя 9 мес после лечения были гораздо более благоприятными в группе абляции ЩЖ по сравнению с группой ПСТ ($p = 0,0014$). Было выявлено статистически значимое ($p = 0,0054$) различие между 2 группами через 3 и 9 мес после лечения. Тест с захватом радиоактивного йода и измерение уровня тиреоглобулина свидетельствовали о полной абляции у большинства пациентов из группы ТАЩЖ, но не у пациентов из группы ПСТ.

Выводы. Тотальная тиреоидная абляция приводит к улучшению клинических исходов ЭОП у пациентов, пролеченных глюкокортикоидами, и имеет преимущество перед тиреоидэктомией без радиоiodтерапии. Требуются дальнейшие исследования для выяснения вопроса о том, сохраняется ли это преимущество при долгосрочном наблюдении.

9. Левотироксин при аутоиммунном тиреоидите в фазе эутиреоза в сочетании с сахарным диабетом 1-го типа

Karges B., Muche R., Knerr I. et al. Levothyroxine in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: a randomized, controlled trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. V. 92. P. 1647–1652.

Пациенты с сахарным диабетом 1-го типа (СД-1) имеют повышенный риск развития аутоиммунного тиреоидита (АИТ).

Цель исследования. Определить, может ли назначение L-T4 предотвратить клиническую манифестацию АИТ у лиц с СД-1 без нарушения функции ЩЖ. Было проведено проспективное рандомизированное открытое контролируемое исследование на базе специализированных детских эндокринологических центров. Из 611 детей и подростков с СД-1 у 89 человек (14,5%) были обнаружены повышенный уровень АТ-ТПО и/или АТ-ТГ. Из них 30 детей (средний возраст — $13,3 \pm 2,1$ года) удовлетворяли критериям включения в исследование, и они были рандомизированы в 2 группы: 1-я — получала L-T4 ($n = 16$), пациенты 2-й не получали лечения ($n = 14$). Суточная доза L-T4 составила 1,3 мкг/кг в сут, лечение продолжалось в течение 24 мес, затем последовал период наблюдения (6 мес для обеих групп). Каждые 6 мес на протяжении 2,5 лет дети проходили обследование: определялись объем ЩЖ по данным УЗИ, сывороточные уровни ТТГ, тиреоидных гормонов, АТ к ТПО и АТ к ТГ.

Результаты. Средний объем ЩЖ уменьшился в группе лечения спустя 24 мес терапии и увеличился в группе наблюдения ($p = 0,02$). Между двумя группами не было зарегистрировано значимых различий в уровнях ТТГ, св.Т4, АТ-ТПО и АТ-ТГ на протяжении всего исследования. Гипотиреоз развился у 3 пациентов из группы L-T4 и у 4 — из группы наблюдения (вероятность развития 9,3% в год).

Таким образом, в данном исследовании назначение L-T4 пациентам с АИТ и СД-1 приводило к уменьшению объема ЩЖ, но не оказывало влияния на функцию ЩЖ или уровни аутоантител в сыворотке крови.

10. Благоприятный эффект заместительной терапии L-тироксином на факторы сердечно-сосудистого риска и качество жизни пациентов с субклиническим гипотиреозом

Razvi S., Ingoe L., Keeka G. et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism:

randomized, crossover trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. V. 92. P. 1715–1723.

Субклинический гипотиреоз (СГ) определяется как повышение уровня ТТГ сыворотки в сочетании с уровнями циркулирующих тиреоидных гормонов, не выходящих за пределы референсных значений. До сих пор не ясно, может ли лечение СГ L-T4 снизить кардиоваскулярный риск и улучшить качество жизни. Авторы представленного исследования поставили целью оценить факторы СС риска и их динамику на фоне заместительной терапии. Было проведено рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование (L-T4 против плацебо). В исследование было включено 100 амбулаторных пациентов, средний возраст — 53,8 (12) года, из них 81 женщин, с СГ (средний уровень ТТГ 6,6 (1,3) мЕд/л), ранее не получавших лечения по поводу тиреоидной или сердечно-сосудистой патологии. Вмешательство представляло собой назначение 100 мкг L-T4 или плацебо. И то и другое назначалось ежедневно на протяжении 12 нед. Изучались уровни общего холестерина и показатели эндотелиальной дисфункции (поток-опосредованная дилатация плечевой артерии (ПОД), являющаяся ранним маркером атеросклероза).

Результаты исследования. Лечение L-T4 в отличие от плацебо приводило к значимому снижению уровня общего холестерина с 231,6 до 220 мг/дл ($p < 0,001$); липопротеинов низкой плотности с 142,9 до 131,3 мг/дл ($p < 0,05$); соотношение талия/бедро с 0,83 до 0,81 ($p < 0,006$), и улучшало ПОД с 4,2 до 5, % ($p < 0,001$). Мультивариантный анализ показал, что увеличение концентрации fT4 в сыворотке крови было наиболее значимо для прогноза уменьшения уровня общего холестерина и улучшения ПОД. Кроме того, терапия L-T4 уменьшала ощущение слабости, однако другие симптомы после внесения поправки на множественные сравнения значимо не отличались.

Был сделан вывод о том, что лечение СГ L-T4 приводит к значимому улучшению факторов сердечно-сосудистого риска и симптомов усталости. Снижение факторов сердечно-сосудистого риска связано с повышением концентрации св.Т4 в сыворотке крови.

11. Профилактическое назначение тиреоидных гормонов недоношенным новорожденным

Osborn D.A., Hunt R.W. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. V. 1. CD005948.

Результаты обсервационных исследований указывают на существование связи между транзиторным

снижением концентрации тиреоидных гормонов у недоношенных новорожденных в первые недели жизни (транзиторной гипотиреоксинемией) и отклонениями в последующем неврологическом развитии. Заместительная терапия может предотвратить такие отклонения.

Цель работы. Получение ответа на вопрос, способно ли профилактическое назначение тиреоидных гормонов недоношенным новорожденным без врожденного гипотиреоза приводить к клинически значимым изменениям в отношении состояния новорожденных и долгосрочного прогноза.

Для поиска была использована стандартная стратегия систематических обзоров (Neonatal Review Group). Стратегия подразумевала поиск по Кохрейновскому регистру контролируемых исследований (CENTRAL, The Cochrane Library, Issue 1, 2006), а также по базам данных MEDLINE (1966 – March 2006), EMBASE, PREMEDLINE, тезисов конференций, опубликованных статей и экспертной информации. Были отобраны исследования с использованием случайной или псевдослучайной выборки пациентов, в которых профилактическое назначение тиреоидных гормонов недоношенным младенцам сравнивалось с группой контроля. Оценка качества проведения исследований, сбора и синтеза данных, применения относительного риска (ОР) и средневзвешенной разности (СВР) проводилась с использованием стандартных методов Кохрейновского сотрудничества. В обзор вошли 4 исследования, включающие 318 новорожденных. Все исследования определяли недоношенность на основании срока гестации. Во всех исследованиях лечение начиналось в течение первых 48 ч жизни, однако использовались разные режимы дозирования и продолжительности лечения. Для терапии использовался L-T4. В исследовании Valerio (2004) одна из групп пациентов получала в начале лечения короткий курс терапии L-T3, затем, на протяжении 6 нед, – L-T4. Лишь 2 исследования с последующим наблюдением за неврологическим развитием имели хорошую методологическую базу (van Wassenae, 1997; Vanhole 1997). Все работы включали небольшие группы пациентов. (Самое крупное из исследований van Wassenae (1997) проводилось на 200 новорожденных.) Не было обнаружено значимых различий в смертности, заболеваемости и последующих показателях неврологического развития между новорожденными, получавшими тиреоидные гормоны, и контрольной группой. В своей работе van Wassenae (1997) сообщил об отсутствии значимых различий в отклонениях интеллектуального развития детей через 6, 12, 24 мес (отношение шансов – 0,67; 95%-ный доверительный интервал – 0,28,

1,56) либо через 5 лет (отношение шансов – 0,66; 95%-ный ДИ – 0,22, 1,99) либо в возникновении ДЦП при обследовании в возрасте 5 лет (отношение шансов – 0,72; 95%-ный ДИ – 0,28, 1,84). Метаанализ 2 исследований (van Wassenae, 1997; Vanhole, 1997) не показал достоверной разницы в индексе психического развития по Бэйли (СВР – 1,14, 95%-ный ДИ – 5,46, 3,19) и индексе психомоторного развития (СВР – 0,22; 95%-ный ДИ – 4,80, 5,24) через 7–12 мес. Van Wassenae (1997) сообщает об отсутствии значимых различий в индексе психического (MD – 3,5; 95%-ный CI – 11,21, 4,21) и психомоторного (MD – 3,10; 95%-ный CI – 3,31, 9,51) развития по Бэйли через 24 мес, а также в результатах оценки IQ в возрасте 5 лет (MD – 2,10; 95%-ный CI – 7,91, 3,71) и у детей из специальных школ в возрасте 10 лет (RR – 0,88, 95%-ный CI – 0,43, 1,83). Метаанализ всех четырех исследований не выявил достоверной разницы в смертности новорожденных до выписки из клиники (ОР – 0,76; 95%-ный ДИ – 0,46, 1,24). Также автор говорит об отсутствии достоверных различий в смертности или развитии ДЦП при оценке через 5 лет (ОР – 0,70; 95%-ный ДИ – 0,43, 1,14). Не было обнаружено значимых различий в необходимости искусственной вентиляции легких и ее продолжительности, утечки воздуха из легких, возникновения хронической болезни легких в возрасте 28 дней или 36 нед, а также внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции, открытого артериального протока, сепсиса, некротизирующего энтероколита или ретинопатии недоношенных.

Выводы. Данный обзор указывает на отсутствие оснований для профилактического назначения тиреоидных гормонов недоношенным новорожденным с целью уменьшения неонатальной смертности и заболеваемости либо для улучшения показателей нейropsychологического развития. Требуется адекватно разработанное клиническое исследование назначения тиреоидных гормонов при их выраженной недостаточности у детей с высокой степенью недоношенности.

12. Симвастатин улучшает функцию эндотелия при субклиническом гипотиреозе

Duman D., Sahin S., Esertas K., Demirtunc R. Simvastatin improves endothelial function in patients with subclinical hypothyroidism // Heart Vessels. 2007. V. 22. P. 88–93.

У пациентов с субклиническим гипотиреозом (СГ) наблюдается нарушение функции эндотелия, возможно, связанное с дислипидемией. В ходе данного исследования сравнивались эффекты симвастатина

против L-T4 на липидный профиль и эндотелиальную функцию у пациентов с СГ.

Материал и методы. В исследование были включены 59 пациентов с впервые установленным диагнозом СГ. Пациенты были рандомизированы в 3 группы. 1-я группа не получала никакого лечения ($n = 19$), 2-я — получала L-T4 ($n = 20$), 3-я — получала симвастатин ($n = 20$). Авторы измеряли эндотелий-зависимую (ЭЗВ) и эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНВ) в начале исследования и через 8 мес. В группе симвастатина были зарегистрированы значимо более низкие сывороточные уровни общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП. ЭЗВ достоверно увеличилась в группе симвастатина

($7,5 \pm 3,3\%$ против $14,0 \pm 4,5\%$; $p < 0,01$). Улучшение показателей ЭЗВ коррелировало с процентным снижением ЛПНП ($n = 0,68$; $p < 0,01$). Несмотря на то, что в группе L-T4 обнаружилась тенденция к увеличению ЭЗВ по сравнению с показателями в начале исследования, эти различия не были значимыми. ЭНВ осталась прежней во всех трех группах. Авторы делают вывод о том, что симвастатин в отличие от L-T4 значимо улучшает ЭЗВ плечевой артерии и показатели липидного спектра у пациентов с СГ. Улучшение эндотелиальной функции плечевой артерии может быть частично связано с гиполипидемическим действием симвастатина.