

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.441-002-092:612.017.1

В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко, Г. А. Герасимов

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ. ПЕРВЫЙ ШАГ К КОНСЕНСУСУ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова, Международный совет по контролю за йоддефицитными заболеваниями (ICCID)

Миф и реальность. Такое название очень часто используется как в отечественных, так и в зарубежных публикациях. "Отечественная диабетология: мифы и реальность" — так называлась одна из глав изданной в 1994 г. книги "Практика инсулинотерапии" [7]. В этой небольшой главе был дан критический анализ типичных представлений отечественной диабетологии, начиная с топинамбура и гречки, заканчивая "рабочим уровнем гликемии", "препаратами для сосудов" и промыванием язв на стопах инсулином. Несмотря на то что остается много нерешенных и весьма серьезных проблем, отечественная диабетология за последние 10 лет шагнула далеко вперед. Этот шаг вперед можно связать с широким использованием накопленных во всем мире и созданных на принципах доказательной медицины знаний в этой области. К сожалению, подобного нельзя сказать о развитии тиреоидологии в нашей стране.

Настоящая статья посвящена критическому анализу сложившихся в нашей стране представлений об аутоиммунном тиреоидите (АИТ), который смело можно назвать главным "мифом отечественной тиреоидологии". Авторы также предлагают для дальнейшего обсуждения рабочий вариант алгоритма диагностики и лечения АИТ, который назван "первым шагом к консенсусу".

Определение: как корабль назовешь, так он и поплывет

С определения начинается изучение любого заболевания. Что же мы понимаем под термином АИТ? АИТ чаще всего определяется как органоспецифическое аутоиммунное заболевание щитовидной железы [1, 4]. Если проанализировать доступную отечественную литературу, в том числе и учебную, формулировки определений нередко углубляются в иммунологию заболевания, указывая, что его морфологическим субстратом является обширная лимфоидная инфильтрация [6, 7]. Ряд определений указывает на то, что это заболевание, как правило, заканчивается нарушением функции щитовидной железы [3].

В связи с этим нам хотелось бы обратить внимание на следующие аспекты. Во-первых, какой вывод может сделать клиницист из определения "органоспецифическое аутоиммунное заболевание"? В равной степени подобным образом можно сформулировать и определение сахарного диабета типа 1 (СД1). Для сравнения приведем наиболее распространенное определение гипотиреоза. Гипотиреоз — это клинический синдром, обусловленный хроническим дефицитом гормонов щитовидной железы в организме [3, 4]. В данном случае определение носит сугубо клинический характер и

фактически указывает на то, что собственно нужно делать — восполнять дефицит тиреоидных гормонов. Большинство определений упомянутого СД1 содержит указание на хроническую гипергликемию как важнейшее проявление заболевания и параметр, на нормализацию которого будет направлено лечение.

С АИТ дело обстоит значительно сложнее. Если АИТ не привел к нарушению функции щитовидной железы, то он в подавляющем большинстве случаев никак не проявится клинически и любое определение будет носить сугубо фундаментальный (иммунологический, иммуногенетический) характер. Таким образом, определение, вероятно, должно содержать указание на возможный, но далеко не обязательный исход заболевания — гипотиреоз.

Другой аспект этой проблемы состоит в следующем. Во всех изданных в нашей стране учебниках эндокринологии [1, 4, 6] в соответствии с нозологическим принципом АИТ всегда рассматривается в отдельном параграфе. После уже приведенного определения, как правило, следует принятая классификация (атрофическая и гипертрофическая форма). Далее обсуждается морфология щитовидной железы при АИТ и распространенность АИТ в популяции (хотя на самом деле речь при этом идет о распространенности носительства антитиреоидных антител). После этого авторы подходят к самому неоднозначному разделу — к клинической картине. Несмотря на то что первая фраза этого раздела может указывать на тот факт, что при отсутствии нарушения функции железы АИТ клинических проявлений не имеет, в дальнейшем в большинстве случаев идет описание клинических проявлений гипотиреоза. После главы, посвященной АИТ, как правило, следует глава непосредственно о гипотиреозе, которая зеркально отражает предыдущую. При этом в начале главы указывается, что наиболее частой причиной гипотиреоза является АИТ, а в дальнейшем дается описание клинической картины этого синдрома. Трудно возразить против такого порядка изложения материала. Авторы этой статьи сами сталкивались с подобной рода проблемой, работая над вышедшим недавно учебником [4].

Где же выход? СД1 также является аутоиммунным заболеванием и заканчивается недостаточностью продукции гормонов пораженной эндокринной железы. Однако нам не известны учебники и руководства для врачей, где бы СД1 и инсулит (инфильтрация островков Лангерганса лимфоцитами) рассматривались бы в отдельных главах. То же самое можно сказать и об аутоиммунном поражении коры надпочечников (аутоиммунном адреналите). Последний обсуждается исключительно вместе с надпочечниковой недостаточностью. Заметим, что

лечение СД1 и первичного гипокортицизма для клинициста значительно более проблематично, чем лечение гипотиреоза.

В зарубежных руководствах по клинической медицине практически никогда не существует специальный раздел, посвященный АИТ. Например, в выдержавшем 27 изданий и недавно переведенном на русский язык "Manual of Medical Therapeutics" (Справочник Вашингтонского университета) раздел "Болезни эндокринной системы" начинается с главы, посвященной гипотиреозу [8]. Вопрос диагностики собственно АИТ в этой книге не разбирается вообще! Напротив, глава, посвященная АИТ, в наиболее известном руководстве по заболеваниям щитовидной железы "Diseases of the Thyroid Gland" под редакцией Л. Бравермана [11] практически не содержит информации о лечении этого заболевания. Ее автор — известный иммунолог Роберт Вольпе (R. Volpe) указывает лишь на то, что лечение АИТ сводится к терапии гипотиреоза, если он уже развился, а специфические методы лечения пока отсутствуют.

Диагностика АИТ не рассматривается самостоятельно и в "Рекомендациях по выявлению нарушения функции щитовидной железы" Американской тиреоидологической ассоциации [12], при том что в них подробно рассматривается проблема скрининга гипотиреоза. В опубликованной в 1999 г. статье J. Arbelle и A. Porath [10], которая подробно анализирует и сравнивает рекомендации Американской ассоциации по клинической эндокринологии (AACE), Американской тиреоидологической ассоциации (ATA), Королевского колледжа врачей Великобритании (RCP) и Американского колледжа врачей (ACP), диагностика и лечение АИТ в фазе эутиреоза не обсуждаются.

Таким образом, в зарубежной научной литературе АИТ как самостоятельная клиническая проблема практически не рассматривается. В деталях обсуждается только наиболее важный исход АИТ — гипотиреоз. Вместе с тем в отечественной литературе АИТ "заявил о себе" и традиционно рассматривается как самостоятельная клиническая проблема. На практике это приводит к переоценке значимости проблемы АИТ в целом и гипердиагностике данного заболевания в частности.

Таблица 1

Распространенность антитиреоидных антител по данным эпидемиологических исследований

Авторы	Число обследованных	Женщины	Мужчины
		%	
M. Vanderpump и соавт., 1995	2779	26	9
B. Hawkins и соавт., 1980		10	3
J. Lazarus и соавт., 1984	414 (>70 лет)		15,4
L. Prentice и соавт., 1990	698	17,8	—
F. Aghini-Lombardi и соавт., 1999	1411	17,3	7
N. Knudsen и соавт., 1999	2656	16,9	6,6

Эпидемиология: от носительства антител к распространенности гипотиреоза

Прежде всего заметим, что говорить об эпидемиологии собственно АИТ невозможно, поскольку такие данные в мировой литературе фактически отсутствуют. Что же имеется? Существуют достаточно обширные сведения о распространенности в популяции носительства антител к ткани щитовидной железы и частоты гипотиреоза.

В табл. 1 приведены данные некоторых эпидемиологических исследований о распространенности носительства антитиреоидных антител в популяции. Сразу оговоримся, что АИТ и наличие повышенного уровня антитиреоидных антител в крови не являются синонимами.

Таким образом, распространенность носительства антител достигает 26% у женщин и 9% у мужчин. Это вовсе не означает, что наиболее частым заболеванием щитовидной железы является АИТ, поскольку АИТ развивается лишь у незначительной части лиц с носительством антитиреоидных антител.

Частота носительства антитиреоидных антител совершенно не совпадает с распространенностью гипотиреоза, как манифестного, так и субклинического (табл. 2). В целом в популяции распространенность гипотиреоза у мужчин не превышает 1% (в среднем 0,2%), у женщин составляет 3—6%. Сопоставим: около 20% женщин имеют циркулирующие антитела к щитовидной железе и не более, чем у 3—6%, развивается гипотиреоз. Только у женщин

Таблица 2

Распространенность гипотиреоза по данным эпидемиологических исследований

Автор	Страна	Число обследованных	Распространенность (prevalence) на 1000 населения		Частота новых случаев (incidence) в год на 1000 населения		
			мужчины	женщины	длительность исследования, годы	мужчины	женщины
M. Vanderpump и соавт., 1995	Великобритания	2779	0	3,3	20	0,6	3,5
A. Gordin и соавт., 1972	Финляндия	3000		2,0	—	—	—
R. Eggertsen и соавт., 1988	Швеция	2000	1,3	12	—	—	—
F. Aghini-Lombardi и соавт., 1999	Италия	992	0	0,4	—	—	—
E. Nystrom и соавт., 1981	Швеция	1283*	0	6,4	4	—	1—2
J. Parle и соавт., 1991	Великобритания	1210*	7,8	20,5	1		11,1

* — В исследования включены лица старше 60 лет.

Таблица 3

Критерии отнесения того или иного состояния к патологическому на примере СД, гипотиреоза и носительства антитиреоидных антител

Критерий отнесения состояния к патологическому [9]	СД	Гипотиреоз	Носительство антител к ткани щитовидной железы
Патология — это необычное состояние	СД болеют около 5—6% населения	Уровень ТТГ более 10 мМЕ/л определяется у 2% людей	Антитела к ткани щитовидной железы определяют у 10—20% населения
Патология — это болезнь	При СД развиваются острые и поздние осложнения сахарного диабета	При низком уровне тиреоидных гормонов развиваются атеросклероз, анемия, миокардиодистрофия, энцефалопатия, репродуктивные расстройства и др.	Патологическое значение антител к щитовидной железе, при отсутствии нарушения ее функции отсутствует
Патология — значит поддающаяся лечению	Поддержание нормогликемии на фоне сахарпонижающей терапии предотвращает развитие поздних осложнений	Гипотиреоз эффективно, радикально и относительно просто корригируется заместительной терапией Т ₄ , которая предотвращает все его проявления	Доказательства эффективности какого-либо метода лечения в плане предотвращения гипотиреоза у лиц с антителами к щитовидной железе отсутствуют

старшей возрастной группы (старше 60 лет) распространенность гипотиреоза (включая субклинический), по данным отдельных исследований, может достигать 15—20%. Таким образом, далеко не всякое носительство антител завершается гипотиреозом.

Наиболее детально зависимость между наличием антитиреоидных антител и развитием гипотиреоза была изучена в Викгемском исследовании (Whickham Survey), в котором с 1972 по 1995 г. у 2779 человек оценивали функцию щитовидной железы [16]. Как следует из табл. 2, частота новых случаев гипотиреоза (заболеваемость) на 1000 человек составила около 3,5 случая в год для женщин и 0,6 случая в год для мужчин. При многофакторном анализе было показано, что риск развития гипотиреоза у женщин с изолированным повышением титров антител к щитовидной железе (т. е. без нарушения ее функции) составил всего 2,1% в год. Таким образом из 100 женщин с повышенными титрами антител к щитовидной железе гипотиреоз за год разовьется только у 2.

В контексте обсуждаемой темы следует обратиться к определению таких общемедицинских понятий, как норма и патология [9]. Разберем их подробнее, сопоставив по этим критериям 3 состояния: гипотиреоз, СД и изолированное, без нарушения функции щитовидной железы, повышение титров антитиреоидных антител (табл. 3).

Во-первых, с позиции медицинской статистики норма рассматривается как наиболее часто встречающееся или обычное состояние. Если, согласно приведенным эпидемиологическим работам, антитела к щитовидной железе выявляются у 20%, т. е. у $\frac{1}{5}$ населения, такую ситуацию вряд ли можно назвать редкой или необычной. В противоположность этому наиболее значимое в клинической эндокринологии заболевание — СД — встречается только у 5% населения, а гипотиреоз — только у 2%.

Во-вторых, патология — это болезнь, т. е. состояние, которое может повлечь за собой физические страдания, боль, дискомфорт, инвалидность, смерть. Очевидно, что при СД и гипотиреозе имеют место все перечисленные явления. Это болезни. Наличие антител к щитовидной железе в ситуации, когда функция ее не нарушена, не влечет за собой

ничего, кроме некоторого риска развития гипотиреоза через неопределенный срок.

В-третьих, патология — это то, что в принципе поддается лечению. Например, патологическим является уровень гликемии натощак более 6,1 ммоль/л, при этом ликвидация этого фактора, т. е. нормализация гликемии, предотвратит развитие поздних осложнений СД. Уровень ТТГ, превышающий 10 мМЕ/л, свидетельствует о явном гипотиреозе, причем нормализация уровня ТТГ на фоне заместительной терапии тироксином предотвращает симптомы и проявления гипотиреоза. Как указано в табл. 3, доказательства эффективности какого-либо терапевтического вмешательства по поводу изолированного носительства антитиреоидных антител отсутствуют. Назначение тироксина при повышении уровня антител к щитовидной железе — это по сути попытка воздействия на возможный исход заболевания, который совершенно необязательно настанет.

Что диагностировать?

Как уже указывалось, понятие "диагностика" скорее всего следует использовать, когда речь идет о каких-то заболеваниях. Если в качестве основного диагностического критерия АИТ рассматривать антитела к щитовидной железе, то перед нами лишь фактор риска заболевания, а не оно само. Заболеванием в соответствии с приведенными критериями является гипотиреоз.

В связи с этим весьма актуальной представляется схема формулировки диагнозов. Нередко приходится встречаться с таким диагнозом, как "аутоиммунный тиреоидит в фазе эутиреоза". Рассмотрим ситуационную задачу. Перед нами молодая пациентка (32 года), не предъявляющая никаких жалоб, у которой при УЗИ щитовидной железы (сделанном "для профилактики") обнаружено снижение ее эхогенности при нормальном объеме. Дополнительное гормональное обследование не обнаружило нарушения функции щитовидной железы. Если в этой ситуации мы ставим вышеупомянутый диагноз и говорим об этой пациентке, было бы странно не назначить ей лечение. Если лечение назначено не будет, пациентка этого не поймет и, как показывает практика, найдет врача, который какое-нибудь лечение все же назначит. А как лечить

АИТ в фазе эутиреоза, а точнее, стоит ли вообще его лечить?

Сам факт постановки диагноза — это большой стресс для пациента. С одной стороны, диагноз поставлен, с другой стороны — мы знаем, что риск развития гипотиреоза у нашей пациентки не превышает 2% в год, т. е. только через 10 лет у нее появится ощутимый (20%) риск гипотиреоза, а к 100% вероятность возникновения гипотиреоза, возможно, приблизится только через 50 лет.

К чему же приводит постановка такого по меньшей мере преждевременного диагноза? Только к развитию так называемого "феномена ярлыка" (labeling), т. е. к психологическому воздействию результатов теста или диагноза на пациента. Поскольку работы, изучающие "феномен ярлыка" при АИТ, отсутствуют, приведем пример из другой области медицины. Исследование группы женщин с ложноположительными результатами маммографии (сомнительный результат, который при дальнейшем более глубоком обследовании по поводу рака молочной железы был отвергнут) показало, что через несколько месяцев 47% пациенток продолжали испытывать тревогу в связи с результатами маммографии, 41% женщин боялись заболеть раком молочной железы, причем 17% сообщили, что это состояние мешало вести обычный образ жизни и работать [13]. Заметим, что в данном случае какой-либо диагноз не был установлен, а пациенткам просто сказали, что результат исследования сомнителен.

Несмотря на отсутствие специальных работ, на основании ежедневной клинической практики можно сделать заключение о том, что "феномен ярлыка" имеет в отечественной тиреологии колоссальное значение. Можно посчитать экономический ущерб от углубленной диагностики и лечения "аутоиммунного тиреоидита в фазе эутиреоза", который измеряется тысячами бессмысленных гормональных и ультразвуковых исследований. Возвращаясь к приведенному клиническому случаю, мы вовсе не утверждаем, что такую пациентку нужно полностью выпускать из поля зрения — необходимо простое наблюдение через рациональные промежутки времени (1–2 года).

Проанализируем формулировку другого диагноза: "аутоиммунный тиреоидит в фазе гипотиреоза". Возникает вопрос, почему собственно АИТ поставлен на первое место? Потому, что это причина гипотиреоза и только? Но какое клиническое значение имеет факт наличия АИТ, если у пациента уже развился гипотиреоз? Заместительная терапия тироксином практически не зависит от причины гипотиреоза, будь то АИТ или последствия резекции щитовидной железы, или терапия радиоактивным йодом.

Любопытно: когда АИТ еще не привел к гипотиреозу, этот диагноз, как показано выше, еще не имеет особого смысла, а его постановка в ряде случаев может даже принести определенный вред. С другой стороны, когда гипотиреоз уже развился, наличие АИТ в клиническом диагнозе никак не отразится на действиях врача и, таким образом, уже практически не имеет никакого клинического

смысла или по крайней мере никак не является лидером при его формулировке.

Вернемся к проблеме диагностики АИТ, а точнее к разбору типичных ошибок этой диагностики. Самым первым и крайне распространенным представлением является тот факт, что для диагноза АИТ якобы достаточно обнаружить наличие антител к щитовидной железе. Так ли это?

Можно смело сказать, что АИТ в этом плане уникален. Обсуждая этот вопрос со специалистами в различных областях клинической медицины, нам не удалось обнаружить ни одного заболевания, для постановки диагноза которого было бы достаточно обнаружения одних только органоспецифических антител при отсутствии каких-либо других изменений. Можно приводить примеры с антинуклеарными и любыми другими антителами, которые используются в ревматологии, с абсолютно любыми антителами, которые используются в клинике инфекционных болезней. Более того, выявление этих антител чаще всего имеет второстепенное, лишь подтверждающее диагноз значение. При этом речь идет о тяжелейших заболеваниях, таких как системная красная волчанка, аутоиммунный и вирусный гепатиты, острые и хронические инфекции. Имунная система человека способна синтезировать более 10^7 антител, концентрация антител в организме человека составляет около 15 мг/мл, а всего в организме человека циркулирует около $3 \cdot 10^{20}$ молекул иммуноглобулинов. Трудно предположить, какие антитела и по каким причинам могут определяться в плазме. Наверняка о большей части этих антител современной науке пока не известно. Вновь проводя параллель с СД-1, трудно себе представить, чтобы этот клинический диагноз ставили только на основании наличия антител к β -клеткам островков Лангерганса поджелудочной железы.

Примерно то же самое можно сказать о постановке диагноза АИТ на основании его косвенных признаков, выявляемых при УЗИ. Распространенность такого рода диагностики достигает просто рекордного уровня.

Новый виток гипердиагностики принесло представление о необходимости проведения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) для постановки диагноза АИТ. При этом авторы таких предложений во главу угла ставят тот факт, что существуют так называемые серонегативные случаи АИТ, когда циркулирующие антитела не определяются. Если следовать этой логике, ТАБ щитовидной железы необходимо будет провести либо всему населению, либо той его части, которая имеет увеличение щитовидной железы, т. е. для йоддефицитного региона это 20–30% населения.

При этом нужно отдавать себе отчет в том, во имя чего применяются все указанные дорогостоящие, требующие квалифицированных специалистов, исследования. Всего лишь для того, чтобы установить наличие или отсутствие АИТ — одного из самых безобидных состояний, которое является лишь фактором риска гипотиреоза. Гипотиреоз же при наличии современных препаратов L-тироксина и при условии их регулярного приема практически выходит из категории "болезнь", а становится образом жизни пациентов. Вряд ли в полном смысле

болезнью является состояние, при котором больной практически ничем не ограничен и может вести обычный образ жизни.

Йод и АИТ

Несмотря на то что этой проблеме мы уже посвящали ряд ранних публикаций [3], к ней приходится возвращаться вновь и вновь. Так может ли повышенное поступление йода способствовать развитию АИТ? Все зависит от уровня потребления этого микроэлемента. Имеются физиологические дозы йода. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) совместно с другими международными организациями установила, что суточная потребность в йоде составляет 100–200 мкг. Полностью безопасной является суточная доза йода до 1000 мкг (1 мг). Более высокие дозы йода называются фармакологическими. Как правило, такое количество йода человек может получить только с лекарственными препаратами, например, смазывая царапину спиртовым раствором йода или используя в качестве наружного средства раствор Люголя. Некоторые отхаркивающие средства содержат огромное количество йода (граммы!). Каждая таблетка амиодарона (кордарона) содержит 60 мг йода, что эквивалентно годовой физиологической потребности в этом микроэлементе. Много йода в рентгеноконтрастных средствах, используемых, в частности, при коронарографии.

В целом йод обладает очень низкой токсичностью и лишь в довольно редких случаях и только в фармакологических дозах способен вызвать реакцию, подобную аллергической. В экспериментальных исследованиях на линейных животных, имеющих генетическую предрасположенность к развитию аутоиммунной патологии щитовидной железы, было показано, что фармакологические дозы йода способны индуцировать аутоиммунный процесс. Есть сведения, что у лиц с генетической предрасположенностью к развитию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы избыточное поступление йода (в фармакологических дозах!) также способно индуцировать аутоиммунные реакции в щитовидной железе, стимулировать образование антител и даже развитие гипотиреоза. Однако риск этого побочного явления сравнительно невелик. Так, развитие гипотиреоза зарегистрировано лишь примерно у 3% пациентов, постоянно и длительно получающих фармакологические дозы йода при приеме амиодарона (кордарона). При этом в большинстве случаев после отмены данного препарата функция щитовидной железы восстанавливается [14].

Что же касается физиологических доз йода (100–300 мкг в день), то они не способны вызвать развитие аутоиммунного гипотиреоза. С другой стороны, если гипотиреоз на фоне АИТ уже развился, то физиологические дозы йода не способны принести дополнительный вред. Разумеется, нет смысла назначать препараты йода при увеличении щитовидной железы, вызванном АИТ. Это лечение не будет эффективным. Вместе с тем нет ни малейшей необходимости ограничивать потребление продуктов, потенциально более богатых йодом (например, морской рыбы или йодированной соли).

Ведь в большинстве стран мира (уже не только развитых, но и самых бедных) более не существует йодного дефицита, и потребление йода с продуктами питания (в том числе с йодированной солью) находится на оптимальном уровне. При этом нет никаких доказательств того, что это как-либо негативно отразилось на здоровье пациентов с аутоиммунной патологией щитовидной железы.

Итак, физиологические дозы йода не способны индуцировать развитие АИТ и не влияют отрицательно на функцию щитовидной железы при уже существующем гипотиреозе. Что касается фармакологических доз йода, то риск всегда следует соотносить с пользой. Следует ли отказаться от использования таких мощных и доступных антисептиков, как спиртовой раствор йода или раствор Люголя, ради призрачной цели "профилактики АИТ"? При назначении препаратов, содержащих большое количество йода, следует помнить о возможном риске развития гипотиреоза и контролировать функцию щитовидной железы.

Так что же лечить?

Пожалуй, это наиболее драматичный аспект разбираемой нами темы. Здесь можно выделить 2 подраздела: 1) назначение по поводу АИТ препаратов тироксина; 2) назначение по поводу АИТ любых других препаратов. Начнем с последнего.

Прежде всего нам хотелось бы привести результаты анализа электронной базы данных "Metlis" (Merck thyroid literature service 2000), в которую вошли рефераты 133 295 статей, посвященных патологии щитовидной железы и опубликованных в мировой научной печати с 1963 по 2000 г. Заметим, что в указанную базу данных входят и отечественные работы из рецензируемых научных журналов. Например, в этой базе данных существует 1167 статей из журнала "Проблемы эндокринологии". Ключевым словам "аутоиммунный тиреоидит (Хашимото)" отвечали 4536 статей. На сочетание слов "АИТ + глюкокортикоиды" мы получили 18 статей, 4 из которых были отечественные; на сочетание терминов "АИТ + плазмаферез (гемосорбция)" из всех 133 295 статей мы нашли только 1 статью, которая была опубликована в отечественном журнале. Таких терминов, как "Т-активин", "тималин", "левамизол", "гомеопатия", "массаж", "эфферентная терапия", "янтарь" и др., поисковая система не распознала.

В настоящее время не существует научно обоснованных и доказанных методов лечения АИТ, за исключением заместительной терапии уже развившегося гипотиреоза. Не существует также методов воздействия, которые бы доказанно предотвращали или снижали риск развития гипотиреоза при изолированном повышении титров антител к щитовидной железе. Использование методов лечения АИТ, которые сами по себе опаснее гипотиреоза (а при условии адекватной терапии он практически безопасен), в частности, глюкокортикоидов, плазмафереза, гемосорбции и др., категорически противопоказано.

При развитии гипотиреоза проблемы лечения АИТ вообще не существует: пациент будет пожиз-

ненно получать заместительную терапию L-тироксина. Но как следует поступать, если функция щитовидной железы при АИТ еще не нарушена? С какой целью следует назначать L-тироксин? Ответ, казалось бы, ясен — для заместительной терапии гипотиреоза, целью которой является возмещение дефицита тиреоидных гормонов в организме, а основным контрольным параметром будет стойкое поддержание уровня ТТГ в пределах нормальных значений. Для АИТ в фазе эутиреоза этот вариант терапии не подходит. Рассуждения о том, что у пациента с антителами к щитовидной железе имеет место некий "скрытый гипотиреоз", практически лишены оснований. Гипотиреоз бывает манифестным (повышен уровень ТТГ, снижен уровень T_4) и субклиническим (повышен уровень ТТГ, уровень T_4 в норме). При нормальном уровне ТТГ первичный гипотиреоз до такой степени скрыт, что его просто не существует.

В зарубежной литературе в последние годы очень активно обсуждается вопрос о том, следует ли проводить заместительную терапию при субклиническом гипотиреозе. Результаты многочисленных исследований пока не позволили дать окончательный ответ на вопрос, следует ли назначать L-тироксин в том случае, если имеет место только повышение уровня ТТГ при еще нормальной концентрации T_4 в крови. Проблема же назначения "заместительной терапии" при АИТ в случае нормального уровня ТТГ даже никогда не рассматривалась. Действительно, зачем назначать тироксин извне, когда своего собственного гормона в организме достаточно. На фоне обсуждения проблемы "лечить или не лечить субклинический гипотиреоз" несколько странно выглядят предложения проводить тест с тиролиберином пациентам с нормальным уровнем ТТГ и повышенными титрами антител к щитовидной железе [15]. Зачем это бессмысленное и дорогостоящее исследование? Ведь пока окончательно не ясно даже то, что следует ли назначать тироксин пациентам при уже явном и стойком изолированном повышении уровня ТТГ.

Еще одним вопросом, который обсуждается в связи с лечением АИТ, является некий "иммуносупрессивный" эффект L-тироксина. Однако если у пациента имеется эутиреоз, то почему его собственный тироксин не дает такого же эффекта? Ведь L-тироксин, назначаемый *per os*, ничем не отличается от гормона человека.

Высказано предположение о том, что подавление уровня ТТГ, которое происходит при назначении L-тироксина пациентам с эутиреозом и циркулирующими антителами, уменьшает презентацию антигенов щитовидной железы и, таким образом, замедляет аутоиммунный процесс. В данном случае речь идет о так называемой супрессивной терапии L-тироксином, целью которой является подавление уровня ТТГ. Давайте посмотрим на эту проблему с позиции клинициста. Перед нами пациент с нормальным уровнем ТТГ, т. е. эутиреозом, нормальным объемом щитовидной железы и с повышенными титрами антитиреоидных антител. Мы решили назначить L-тироксин, поставив при этом цель снизить уровень ТТГ. Для того чтобы подавить уровень ТТГ у взрослого человека до ниж-

ней границы нормы, ему необходимо назначить около 75 мкг препарата. Прежде всего следует иметь в виду, что подобного рода терапия сопряжена с определенным риском развития медикаментозного тиреотоксикоза и применяется только по особым показаниям. Назначение L-тироксина при исходно низком уровне ТТГ противоречит поставленной исходно цели и лишено всякого смысла. Назначение тироксина в дозе 12,5 мкг или 25 мкг не приведет к подавлению секреции ТТГ и имеет лишь символическое значение, не достигая поставленной исходно цели.

Всякое лечение должно иметь смысл, а польза от него существенно превосходить возможный вред (побочные явления). Назначение супрессивной дозы тироксина на протяжении многих лет требует частого определения уровня ТТГ. Минимальная цена 1 исследования уровня ТТГ составляет около 5 долларов США. В год надо делать 3—4 подобных исследования. С какой целью? Чтобы предотвратить развитие гипотиреоза? А стоимость самого препарата тироксина? А затраты времени врача и лаборанта? Мы даже не упоминаем о возможности крайне негативного действия тиреотоксикоза на сердечную и костную систему больных.

Допустим, мы все-таки решили назначить супрессивную дозу L-тироксина (75—100 мкг/сут), и пациент будет годами ее получать, чтобы "предотвратить развитие гипотиреоза". Что же случится, если произойдет "непоправимое", т. е. гипотиреоз все-таки разовьется? Да, собственно, ничего и не случится: пациент продолжит прием L-тироксина, может быть, только в большей дозе. Иными словами, если мы осознанно назначаем L-тироксин при АИТ в фазе эутиреоза, мы сразу обрекаем пациента на тот единственный дискомфорт, которым ему грозит явный гипотиреоз. — ежедневный прием лекарственного препарата. При этом заметим, что риск развития гипотиреоза у описанного пациента составляет не более, чем 2% в год, т. е. у него значительно больше шансов на то, что этот гипотиреоз никогда не разовьется.

АИТ является фактором риска гипотиреоза, а попытка назначения по поводу фактора риска лечения, аналогичного тому, которое назначается, если событие риска развивается, в клинической медицине проблематично. Например, фактором риска развития инфаркта миокарда является курение. Если предположить, что пациент не может бросить курить и фактор риска продолжает воздействовать, ни у кого не возникает идеи назначить ему антиангинальную терапию или лечение аспирином только по той причине, что он курит.

Итак, явным показанием к назначению L-тироксина при АИТ является манифестный гипотиреоз. Несколько менее однозначным показанием является субклинический гипотиреоз. Однако освещение этой проблемы не является целью настоящей статьи.

Первый шаг к консенсусу

В этом разделе статьи предпринята попытка в сжатой форме сформулировать представления о клиническом значении АИТ. Для того чтобы сти-

мулировать обсуждение проблемы в широких кругах эндокринологов, мы рубрифицировали эти положения. Надеемся, что обсуждение предложенного "первого шага к консенсусу" поможет разработать и утвердить на одном из последующих съездов российских эндокринологов практические рекомендации, которые столь необходимы для современной отечественной тиреоидологии.

1. Диагностика АИТ

1. 1. "Большими" диагностическими признаками, сочетание которых позволяет поставить диагноз АИТ, являются первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический); увеличение объема щитовидной железы (более 18 мл у женщин и более 25 мл у мужчин); наличие антител к ткани щитовидной железы в диагностически значимых титрах и (или) ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии.

1. 2. При отсутствии хотя бы одного из "больших" диагностических признаков диагноз АИТ носит лишь вероятностный характер

1. 3. При выявлении гипотиреоза (субклинического или манифестного) диагностика АИТ позволяет установить природу снижения функции щитовидной железы, но практически не отражается на тактике лечения, которое подразумевает заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов.

1. 4. Пункционная аспирационная биопсия щитовидной железы для подтверждения диагноза АИТ не показана.

1. 5. Исследование динамики уровня циркулирующих антител к пероксидазе тиреоцитов и (или) тиреоглобулину с целью оценки развития и прогрессирования АИТ не имеет диагностического и прогностического значения.

2. Лечение

2. 1. В настоящее время отсутствуют какие-либо методы воздействия на собственно аутоиммунный процесс в щитовидной железе (иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, плазмаферез и др.), доказавшие свою эффективность при АИТ.

2. 2. При манифестном гипотиреозе (повышение уровня ТТГ и снижение уровня T_4 показана заместительная терапия L-тироксином в средней дозе 1,6—1,8 мкг на 1 кг массы больного. Критерием адекватности указанной терапии является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.

2. 3. При субклиническом гипотиреозе (повышение уровня ТТГ в сочетании с нормальным уровнем T_4 в крови), рекомендуется следующее:

— повторное гормональное исследование через 3—6 мес с целью подтверждения стойкого характера изменения функции щитовидной железы; если субклинический гипотиреоз выявлен во время беременности, терапия L-тироксином в полной заместительной дозе назначается немедленно;

— заместительная терапия L-тироксином показана при стойком субклиническом гипотиреозе (при повышении уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л,

а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ между 5—10 мЕд/л); у лиц старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительная терапия L-тироксином проводится при хорошей переносимости препарата и отсутствии данных о декомпенсации этих заболеваний на фоне приема препарата;

— критерием эффективности заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.

2. 4. При выявлении у женщин, планирующих беременность, антител к щитовидной железе и (или) ультразвуковых признаков АИТ, необходимо исследовать функцию щитовидной железы (уровень ТТГ и свободного T_4 в крови) перед наступлением зачатия, а также контролировать ее в каждом триместре беременности.

2. 5. Назначение препаратов тироксина при АИТ (наличие диагностического уровня антител к ткани щитовидной железы и (или) ультразвуковых признаков аутоиммунной патологии) без нарушения функции щитовидной железы (нормальный уровень ТТГ в крови) нецелесообразно.

2. 6. Физиологические дозы йода (100—300 мкг/сут) не способны индуцировать развитие гипотиреоза и не оказывают отрицательного влияния на функцию щитовидной железы при уже существующем гипотиреозе, вызванном АИТ.

2. 7. При назначении больным АИТ препаратов, содержащих йод в фармакологических дозах (более 1 мг в день), следует помнить о возможном риске манифестации гипотиреоза (или повышении потребности в тиреоидных гормонах при субклиническом и манифестном гипотиреозе) и контролировать функцию щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998.
2. Герасимов Г. А., Петунина Н. А. // Пробл. эндокринолог. — 1993. — № 3. — С. 52—54.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. Краткий справочник. — М., 1998.
4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М., 2000.
5. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л. Йегера. Пер. с нем. — М., 1986. — Т. 1—3.
6. Потемкин В. В. Эндокринология. — М., 1999.
7. Практика инсулинотерапии / Бергер М., Старостина Е. Г., Йоргенс В., Дедов И. И. — Berlin: Heidelberg, 1994.
8. Терапевтический справочник Вашингтонского университета / Под ред. М. Вуди, А. Уалан. Пер. с англ. — М., 1995.
9. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М., 1998.
10. Arbelle J. E., Porath A. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 51. — P. 11—18.
11. Disease of the Thyroid / Ed. L. E. Braverman. — Clifton; New Jersey, 1997.
12. Landenson P. W., Singer P. A., Ain K. B. et al. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 1573—1575.
13. Lerman C., Trock B., Rimier B. K. et al. // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol. 114, N 8. — P. 657—661.
14. Newman H. H., Hambil P. S., Long F. et al. // Clin. Endocrinol. — 1987. — Vol. 26. — P. 423—431.
15. Schnitman M. A. // Endocrinol. Jpn. — 2000. — Vol. 47. — Suppl. — P. 91.
16. Vanderpump M. P. J., Tunbridge W. M. G., French J. M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 55—69.

Поступила 09.02.01