

◆ ОБЗОРЫ

© Н. А. АБРАМОВА, В. В. ФАДЕЕВ, 2005

УДК 616.441-008.61-08

*Н. А. Абрамова, В. В. Фадеев***КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА: ПРИНЦИПЫ, МАРКЕРЫ РЕЦИДИВА И РЕМИССИИ**

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

Болезнь Грейвса (БГ, диффузный токсический зоб) — системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), клинически проявляющееся поражением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема, акропатия). Впервые заболевание описал С. Ивес в 1722 г., затем Пери в 1786 г. и Флаяни в 1802 г. В 1835 г. Р. Грейвс связал возникновение описанного симптомокомплекса, известного в наше время как синдром тиреотоксикоза, с патологией ЩЖ. В 1840 г. К. Базедов выделил в клинической картине триаду: зоб, пучеглазие, тахикардию [2].

В России и странах СНГ в качестве синонима термина "болезнь Грейвса" (болезнь Базедова) традиционно используют термин "диффузный токсический зоб", который не лишен ряда существенных недостатков. Во-первых, он характеризует лишь макроскопическое (диффузный зоб) и функциональное (токсический зоб) изменение ЩЖ, которое не является облигатным для БГ: с одной стороны, увеличения железы может не быть, с другой — оно может быть недиффузным. Кроме того, диффузное увеличение ЩЖ в сочетании с тиреотоксикозом может иметь место при других заболеваниях, в частности при так называемой диффузной функциональной автономии. Использование более широкого термина "болезнь" (а не просто токсический зоб) применительно к обсуждаемому заболеванию, скорее всего, более оправданно, поскольку он в большей мере подчеркивает системность аутоиммунного процесса. Кроме того, во всем мире традиционно наиболее часто используют и, таким образом, узнают именно термин "болезнь Грейвса", а в немецкоговорящих странах — термин "болезнь Базедова".

В регионах с нормальным потреблением йода среди всех пациентов с тиреотоксикозом 60—80% составляют больные с БГ. В целом БГ относится к наиболее распространенным аутоиммунным заболеваниям. Так, частота новых случаев БГ в США составляет 13,9 на 100 000 населения [27]. В йоддефицитных регионах в этиологической структуре токсического зоба БГ конкурирует с функциональной автономией ЩЖ (узловой и многоузловой токсический зоб) [32].

Как показал ряд исследований, в большинстве стран, за исключением североамериканских, в ка-

честве начального лечения при БГ наиболее принята консервативная терапия тиреостатическими препаратами [17]. Основным недостатком этого варианта лечения является высокий риск развития рецидива тиреотоксикоза после его окончания. В связи с этим наиболее актуальной проблемой лечения БГ является выделение группы пациентов, у которых вероятность развития стойкой ремиссии заболевания будет наибольшей. Этому были посвящены многие проспективные исследования, которые имели различный дизайн и продолжительность и были выполнены в странах с разным уровнем потребления йода.

1. Этиология и патогенез

БГ является мультифакториальным заболеванием, при котором генетические особенности иммунного реагирования реализуются на фоне действия факторов окружающей среды. Наряду с этнически ассоциированной генетической предрасположенностью (носительство гаплотипов HLA-D8, HLA-DR3 и DQA1*0501 у европейцев) [8] в патогенезе БГ определенное значение имеют психосоциальные и средовые факторы. Так, обсуждается значение инфекционных и стрессорных факторов; например, в ряде работ выдвигается теория "молекулярной мимикрии" между антигенами ЩЖ, ретробульбарной клетчаткой и рядом стресс-протеинов и антигенов бактерий [60]. Эмоциональные стрессорные [47] и экзогенные факторы, такие как курение [43], могут способствовать реализации генетической предрасположенности к БГ. В результате нарушения иммунологической толерантности аутореактивные лимфоциты (CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоциты, В-лимфоциты) посредством адгезивных молекул (ICAM-1, ICAM-2, E-селектина, VCAM-1, LFA-3, LFA-1, CD44) инфильтрируют паренхиму ЩЖ, где распознают ряд антигенов, которые презентуются дендридными клетками, макрофагами, В-лимфоцитами, HLA-DR-экспримирующими фолликулярными клетками. В дальнейшем цитокины и сигнальные молекулы иницируют антигенспецифическую стимуляцию В-лимфоцитов, в результате чего начинается продукция специфических иммуноглобулинов против различных компонентов тироцитов [60]. В патогенезе БГ основное значение имеет образование стимулирующих АТ-рТТГ. Эти антитела связываются с рецептором ТТГ и приводят его в активное состояние путем запуска каскадов цАМФ и фосфоинозитолов, которые сти-

мулируют захват ЩЖ йода, синтез и высвобождение тиреоидных гормонов, а также пролиферацию тироцитов. В результате развивается тиреотоксикоз.

2. Генетические факторы

Важную роль в становлении и развитии БГ играют генетические факторы. Ранее считали, что БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Более поздние исследования позволили изменить точку зрения в пользу аутосомно-доминантного пути наследования [22]. P. Skillern в 1972 г. впервые высказал предположение о полигенном характере наследственной предрасположенности к БГ [50]. Наиболее ранние генетические исследования БГ посвящены поиску ее ассоциации с гаплотипами локуса HLA — главного комплекса гистосовместимости. Такая связь была найдена для гаплотипа HLA-DR, причем аллель HLA-DR4 повышал, а аллель HLA-DR5, напротив, снижал риск развития БГ [3]. У больных с БГ повышена распространенность носительства аллелей DRB1*0304, DQB1*02, DQB1*0301/4 и DQA1*0501, а максимальный риск развития заболевания сцеплен с носительством гаплотипа DRB1*0304—DQB1*02—DQA1*0501 [25]. Накоплены также многочисленные данные о роли гена CTLA-4 (цитотоксический антиген Т-лимфоцитов) в формировании аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Продукт этого гена участвует в активации Т-лимфоцитов [60].

3. Выбор лечебной модели

На сегодняшний день, к сожалению, не существует метода лечения БГ, который бы обеспечивал коррекцию аутоиммунных нарушений, восстанавливая нормальную функцию ЩЖ. Выбор между имеющимися методами лечения (терапия тиреостатиками, операция, применение ^{131}I) определяется многими факторами, такими как тяжесть заболевания, размер зоба, предпочтения больного, а также сложившейся практикой в различных странах. Так, в США в абсолютном большинстве случаев независимо от размеров зоба, длительности заболевания и других факторов осуществляют терапию радиоактивным ^{131}I [58]. Европейские и японские врачи предпочитают проводить лечение впервые заболевшего пациента с помощью тиреостатиков. В России более 3/4 врачей предпочитают длительное лечение тиреостатиками, 6% — оперативное лечение и 3% — терапию радиоактивным йодом [1].

Если в отношении вариантов консервативной терапии и показаний к ней существует много разногласий, то в отношении целей оперативного лечения и терапии радиоактивным ^{131}I они уже практически отсутствуют. На сегодняшний день подавляющее большинство руководств и клинических рекомендаций выдвигают в качестве цели этих вариантов лечения развитие стойкого гипотиреоза, который достигается тиреоидэктомией или предельно субтотальной резекцией ЩЖ или назначе-

нием достаточной для этого активности ^{131}I [9, 39]. В связи с этим указанные методы лечения обозначают как радикальные. Указанная концепция возникла после того, как был выяснен патогенез БГ (аутоиммунное заболевание, при котором ЩЖ — мишень для антител), и стала осуществима после внедрения в клиническую практику современных препаратов левотироксина (L-T_4) и принципов заместительной терапии гипотиреоза, обеспечивающих высокое качество жизни пациентов, мало отличающееся от обычного [41].

4. Консервативное лечение

4.1. Тиреостатические препараты

Консервативное лечение направлено на снижение продукции тиреоидных гормонов путем торможения их синтеза и высвобождения, а также на подавление продукции тиреостимулирующих антител. Для тиреостатической терапии применяют производные имидазола и тиоурацила. В клинической практике используют 2 представителя группы имидазолов: 1-метил-2-меркаптоимидазол (тиамазол) и 1-метил-2-тио-3-карбетокси-имидазол (карбимазол). В связи с тем что карбимазол в организме превращается в тиамазол, их эффекты сопоставимы. Из группы тиоурацила применяют 6-пропил-2-тиоурацил (ПТУ).

Тиамазол и ПТУ быстро адсорбируются в кишечнике. Содержание препарата в сыворотке крови зависит от его дозы. Как тиамазол, так и ПТУ не блокируют транспорт йода и не тормозят высвобождение гормонов из депо ЩЖ, поэтому компенсация тиреотоксикоза происходит через 2—6 нед после начала приема препарата. Интратиреоидная концентрация препарата через 8 ч после приема 10 мг тиамазола и 100 мг ПТУ составляет 0,74 и 12,5 мг на 1 г тиреоидной ткани соответственно. Тионамиды выводятся из организма в основном с мочой и 3% с калом. Учитывая различия в скорости метаболизма в организме, ПТУ следует назначать в дозе в 10 раз выше, чем тиамазол. Кроме того, тиамазол можно назначать 1—2 раза в сутки, в то время как ПТУ — 3—4 раза [38]. ПТУ обладает ограниченной липофильностью, что затрудняет его прохождение через биологические мембраны (плацента, эпителий молочной железы), поэтому во время беременности и лактации препаратом выбора считается именно ПТУ [6].

Тионамиды, попадая в ЩЖ, оказывают свое действие посредством влияния на тиреоидную пероксидазу, ингибируя окисление йода, йодирование тиреоглобулина и конденсацию йодтирозинов. Препараты конкурируют в тиреоглобулине с тирозильными группами за йод и выводят его из процесса биосинтеза тиреоидных гормонов [12, 13]. Кроме того, тионамиды способны связывать тиреоглобулин и, изменяя его конформацию, переводить его в более устойчивую к последующему гидролизу форму [16]. ПТУ также способен блокировать конверсию T_4 в T_3 в периферических тканях посредством угнетения активности 5-дейодиназы 1-го типа и тем самым тормозить синтез T_3 [44].

4.2. Иммуносупрессивное действие тионамидов

Вопрос о том, оказывают ли тиреостатики специфическое действие на иммунную систему, т. е. является ли терапия этими препаратами не только симптоматической (ликвидация тиреотоксикоза), но и патогенетической, остается открытым. Выдвигаются несколько гипотез иммуносупрессивного действия тионамидов [57]: снижение продукции тиреоидных гормонов, изменяющее активность и количество субпопуляций лимфоцитов и растворимых рецепторов интерлейкина-2 (sIL-2); снижение йодирования тиреоглобулина, приводящее к снижению его иммуногенности; снижение экспрессии тироцитов класса I; снижение продукции простагландинов E₂, IL-1 и IL-6; отсутствие влияния на экспрессию HLA-DR, вызванную интерфероном-γ; снижение продукции тироцитами белков теплового шока.

Согласно одной из теорий, тионамиды снижают образование АТ-рТТГ и других антител к ЩЖ. Скорее всего, это действие тионамидов связано с тем, что они снижают образование различных сигнальных молекул тироцитами. В своих исследованиях А. Gamstedt и соавт. сравнивали влияние фармакологических доз тиамазола и бетаметазона на увеличение уровня АТ-рТТГ при БГ после проведения терапии ¹³¹I. Бетаметазон в отличие от тиамазола не препятствовал повышению уровня АТ-рТТГ. Был сделан вывод, что тиамазол, вероятно, оказывает прямое иммуносупрессивное действие на функции В- и Т-лимфоцитов [19].

В результате многих исследований было показано, что сам по себе тиреотоксикоз может оказывать действие на иммунную систему. Это влияние происходит за счет изменения числа и активности субпопуляции Т-лимфоцитов [11, 20, 53], НК-клеток [26, 40], рецепторов IL-2 [31, 35], чувствительности CD4-клеток к тиреоидному антигену [4]. Известный исследователь аутоиммунных заболеваний ЩЖ Р. Вольпэ суммировал влияние тиреотоксикоза на иммунную систему следующим образом [57]: снижение количества и активности CD8⁺-клеток, которые обладают неспецифической супрессорной активностью; повышение активности CD4⁺-клеток; повышение концентрации sIL-2, sHLA (класс I), β₂-микроглобулинов; снижение концентрации НК-клеток; уменьшение тяжести тиреотоксикоза снижает выраженность данных эффектов.

В качестве доказательства иммуносупрессивного действия тионамидов рассматривается тот факт, что после курса тиреостатической терапии повышаются количество и активность CD8-клеток. Следует отметить, что изменения в этой популяции клеток происходят обратно пропорционально уровню Т₃ в крови, который является одним из показателей тяжести тиреотоксикоза [57].

Поскольку тиреостатические препараты влияют на многие функции тироцитов, они могут также нарушать продукцию цитокинов. А. Weetman и соавт. [60] обнаружили, что тироцит обладает способностью продуцировать простагландин E₂, IL-1 и IL-6. Тиреостатические препараты снижают выработку этих цитокинов. Поскольку комплемент уча-

ствует в иммунном ответе, снижение продукции цитокинов, в частности IL-6, может нарушать пролиферацию и дифференцировку интратиреоидных В-лимфоцитов. Следует добавить, что тиреостатические препараты также снижают продукцию белка теплового шока (hsp-72) [24].

Тем не менее серьезным аргументом против того, что тиреостатики оказывают клинически значимое иммуномодулирующее действие, является тот факт, что стойкая ремиссия БГ развивается лишь у небольшого количества пациентов (по данным разных авторов), около 15—40% [60].

4.3. Показания к консервативной терапии БГ

Наиболее часто показания к проведению длительной тиреостатической терапии формулируются следующим образом: впервые выявленный диффузный зоб небольшого размера (до 40 мл), отсутствие клинически значимых узловых образований и тяжелых осложнений тиреотоксикоза, недостаточная комплаентность пациента. Кроме того, выбор метода лечения может определяться рядом дополнительных факторов, таких как возможность квалифицированного контроля за лечением, планирование беременности, развитие побочных эффектов тиреостатиков, предпочтения пациента, которые необходимо оценивать комплексно.

5. Риск рецидива после курса тиреостатической терапии

Основной проблемой консервативной тиреостатической терапии, как указывалось, является высокий риск рецидива БГ после 1—2-годового курса лечения. В связи с этим используемые в настоящее время критерии отбора пациентов для такого варианта лечения остаются неудовлетворительными. Многим пациентам с БГ уже после первичной постановки диагноза показано радикальное лечение (операция, терапия ¹³¹I), что существенно сократит период активного наблюдения у эндокринолога и затраты на лечение, а также предотвратит возможные осложнения. К факторам, повышающим риск рецидива БГ после курса тиреостатической терапии, относят [39] мужской пол, молодой возраст, увеличение объема ЩЖ, курение, гипертансию, гиперваскуляризацию ЩЖ, значительное повышение уровня Т₃ и Т₄ и соотношения Т₃/Т₄, выраженную эндокринную офтальмопатию (?), высокий уровень АТ-рТТГ (?).

Эти факторы можно разделить на 3 группы: к 1-й относят факторы, связанные с пациентом (возраст, пол, курение), к 2-й — особенности клинической картины заболевания (размер зоба, уровни Т₃, Т₄, АТ-рТТГ), к 3-й — тиреостатики (выбор препарата, режим дозирования, присоединение к терапии L-T₄).

5.1. Факторы, связанные с пациентом

5.1.1. Возраст. Связь между возрастом пациента и вероятностью развития ремиссии противоречива. В проспективном многоцентровом исследовании пациенты в возрасте 30—40 лет имели значительно

меньший риск развития рецидива по сравнению с пациентами моложе 30 лет и старше 40 лет [48]. По другим данным, пациенты в возрасте старше 40 лет имели риск развития рецидива 47%, а пациенты моложе 20 лет — 76% [55]. Однако в исследовании, проведенном в Швеции, связи между возрастом и риском рецидива не найдено [52].

5.1.2. Пол. При использовании многофакторного регрессионного анализа было показано, что риск развития рецидива БГ после курса тиреостатической терапии у мужчин значительно выше, чем у женщин [13]. К аналогичному выводу о том, что вероятность развития ремиссии БГ у мужчин ниже, чем у женщин (19,6% против 40%), пришли и другие авторы [5].

5.1.3. Курение. У некоторых пациентов курение может привести к повышению симпатической активности и изменению структуры рецептора ТТГ и тем самым способствовать прогрессированию аутоиммунного процесса [54]. Данные недавнего проспективного исследования (табл. 1), показали, что курение является независимым фактором риска рецидива БГ после курса тиреостатической терапии [21].

5.2. Особенности клинической картины

5.2.1. Размер зоба. Практически все исследования подтверждают тот факт, что вероятность развития ремиссии БГ обратно пропорциональна исходному размеру зоба [39, 61]. Тем не менее размер зоба в большинстве случаев прямо пропорционален уровню тиреоидных гормонов и тяжести тиреотоксикоза, т. е. размер зоба может влиять на риск рецидива БГ опосредованно [13]. Так, в одном из исследований при использовании многофакторного анализа с учетом показателя функции ЩЖ не было выявлено влияния размера зоба на исход консервативной терапии БГ [45].

5.2.2. Тяжесть тиреотоксикоза. Исходные уровни T_4 и T_3 также относятся к факторам, влияющим на риск рецидива БГ. E. Young и соавт. обнаружили, что только уровень T_3 является независимым предиктором рецидива (возраст, HLA, уровень АТ-рТТГ, по данным этих авторов, таковыми не оказались) [61]. В данном исследовании у пациентов с исходным уровнем T_3 выше 300 нг/дл риск рецидива тиреотоксикоза составил 25%, а у пациентов с исходным уровнем T_4 выше 700 нг/дл — 75%. Соотношение T_3/T_4 также можно рассматривать в качестве предиктора рецидива. Так, пациенты, у которых соотношение T_3/T_4 на протяжении всего курса лечения было меньше 20, имели вероятность ремиссии более 80% [51].

5.2.3. АТ-рТТГ. Большинство исследований демонстрирует, что снижение уровня АТ-рТТГ на фоне тиреостатической терапии является признаком хорошего ответа на проводимую терапию [29, 49]. Нормализация уровня антител является предиктором ремиссии БГ и даже рассматривается некоторыми авторами как показание к прекращению тиреостатической терапии [62]. К сожалению, этого нельзя сказать об исходном уровне АТ-рТТГ до начала терапии, т. е. этот показатель на сегодняш-

ний день не может использоваться для выбора варианта лечения [39].

С целью определения оптимальной продолжительности курса тиреостатической терапии у больных с БГ G. Edan и соавт. [15] исследовали динамику уровня АТ-рТТГ. Исследование было проспективным и продолжалось 24 мес после окончания курса терапии. Все пациенты ($n = 64$) получали 40 мг карбимазола в сутки; при достижении эутиреоза дозу препарата снижали. У 44 пациентов (1-я группа) АТ-рТТГ в ходе терапии перестали определяться и лечение было прекращено (продолжительность терапии составила 9–18 мес). Контрольную группу составили пациенты ($n = 12$), у которых антитела продолжали определяться на протяжении 18 мес тиреостатической терапии. Исходные уровни антител в 1-й группе были ниже, чем в контрольной, как и частота рецидивов (41% против 92%; $p < 0,001$). Следует отметить, что интервал времени, через который развился рецидив, у пациентов 1-й группы был больше по сравнению с пациентами контрольной группы (12 мес против 1 мес; $p < 0,001$). Таким образом, мониторинг уровня стимулирующих АТ-рТТГ позволяет уменьшить продолжительность тиреостатической терапии без снижения ее эффективности [15].

Как указывалось, D. Glinoe и соавт. показали, что риск развития рецидива БГ составляет 100%, если к концу курса тиреостатической терапии уровень АТ-рТТГ не снижается и пациент курит [21]. В исследовании участвовали 82 пациента (70 женщин и 12 мужчин в возрасте 36 лет). Все пациенты заболели БГ впервые. В течение 15 мес проводили тиреостатическую терапию. После достижения эутиреоза присоединяли терапию $L-T_4$ (как минимум 12 мес) с целью поддержания уровня ТТГ ниже 2,5 мЕд/л. После прекращения тиреостатической терапии все пациенты были рандомизированы и получали или $L-T_4$ (100 мкг/сут), или плацебо в течение 1 года. В результате было показано, что дополнительное применение $L-T_4$ не влияет на вероятность рецидива БГ, а сохранение повышенного уровня АТ-рТТГ к концу лечения и курение являются определяющими факторами риска рецидива БГ.

U. Feldt-Rasmussen и соавт. провели метаанализ результатов 10 проспективных исследований роли АТ-рТТГ как предикторов развития рецидива через 1 год после проведения курса тиреостатической терапии. В результате метаанализа было показано, что отсутствие АТ-рТТГ к концу курса тиреостатической терапии является надежным предиктором ремиссии БГ [18]. Так, у пациентов, у которых к концу курса тиреостатической терапии не выявлено повышения уровня АТ-рТТГ, риск рецидива был на 65% меньше, чем у больных с повышенным уровнем АТ-рТТГ. К сожалению, ценность этого метаанализа снижает тот факт, что уровень АТ-рТТГ в различных исследованиях определяли разными методами. Следует заметить, что в настоящее время для изготовления тест-систем для определения содержания АТ-рТТГ используют как свиные, так и человеческие антигены (системы 1-го и 2-го поколения), соотношение диагностической информативности которых продолжает обсуждаться.

Наряду с исследованием уровня стимулирующих АТ-рТТГ определенное значение может иметь уровень блокирующих антител. Так, V. Michelangeli и соавт. [37] определяли стимулирующие и блокирующие АТ-рТТГ у 85 больных с БГ, которым до этого не проводили тиреостатической терапии. АТ-рТТГ исследовали перед началом лечения и затем с интервалами 6 мес на протяжении всего курса терапии. Курс тиреостатической терапии продолжался не менее 12 мес. Ретроспективно были выделены 2 группы: основная, в которую вошли больные с рецидивом БГ, и контрольная — больные с ремиссией заболевания на протяжении как минимум 15 мес после окончания терапии. Изначально уровни как стимулирующих, так и блокирующих АТ-рТТГ были выше у больных с рецидивом БГ по сравнению с лицами контрольной группы ($p < 0,001$). Через 6 мес после начала терапии скорость снижения уровня блокирующих АТ-рТТГ была одинакова в обеих группах, однако если в контрольной группе уровень этих антител продолжал снижаться при продолжении терапии, в основной группе этого не происходило. В результате исследования было установлено, что изменение уровня блокирующих АТ-рТТГ с 6-го по 12-й месяц тиреостатической терапии определяет возможность рецидива заболевания. Так, если уровень блокирующих АТ-рТТГ снижается до контрольных значений через 12 мес терапии, в 70% случаев следует ожидать ремиссии заболевания [37].

В последние годы стали появляться исследования, в которых уровень АТ-рТТГ определяли с помощью человеческого антигена. К сожалению, многоцентровых и проспективных исследований значения этих антител как предикторов рецидива БГ пока не проводили.

5.2.4. Прочие факторы. Помимо перечисленных, в ряде работ изучали другие факторы повышенного риска рецидива БГ после курса тиреостатической терапии, которые не вошли в клиническую практику. К ним относятся гиперваскуляризация ЩЖ по данным цветового доплеровского УЗИ [7], высокий уровень IgE [30], В-лимфоцитов [14], ICAM-1 [36] и др. Попытка отнесения к маркерам рецидива БГ гаплотипа HLA оказалась безуспешной [59].

5.3. Особенности тиреостатической терапии

5.3.1. Выбор препарата. Как было сказано выше, в качестве тиреостатической терапии в настоящее время используют тиамазол и ПТУ. Возникает закономерный вопрос: какой из препаратов предпочтительней для длительной консервативной терапии? К сожалению, до настоящего времени не проводили исследования по сравнению риска рецидива тиреотоксикоза у пациентов, получающих тиамазол и ПТУ. Большинство эндокринологов при планировании длительной тиреостатической терапии отдают предпочтение тиамазолу, что связано с возможностью приема этого препарата лишь 1 раз в сутки, а также с его меньшей гепатотоксичностью по сравнению с ПТУ [56]. С другой стороны, ПТУ предпочтителен во время беременности и лактации, а также в ситуации, когда тиреотоксикоз нужно купировать в максимально короткие сроки [13].

5.3.2. Режим дозирования. Европейское мультицентровое исследование показало, что у 93% пациентов, получающих среднюю (40 мг/сут) стартовую дозу тиамазола, через 6 нед функция ЩЖ нормализуется (нормализуется уровень T_4 и T_3). При назначении 10 мг препарата состояние эутиреоза достигается в 78% случаев [10]. Как только произошла нормализация функции ЩЖ, дозу тиамазола или ПТУ снижают до поддерживающей. Существует большое количество исследований, сравнивающих риск развития рецидива при использовании для поддерживающей терапии высоких и низких доз тиреостатиков (табл. 2). В работах J. Romaldini и R. Forde было показано, что при использовании высоких доз тиамазола (60 мг/сут) рецидив БГ развился в 58%, а при использовании низких доз (10 мг/сут) — в 77% случаев [28, 46]. Однако в других исследованиях такой закономерности не выявлено [10, 34, 45].

5.3.3. Комбинация тиреостатиков с $L-T_4$ (схема "блокируй и замещай"). Помимо обсуждения дозы тионамидов, дискутируется вопрос о влиянии на отдаленные результаты лечения добавления к терапии $L-T_4$. Тиреоидные гормоны подавляют продукцию ТТГ, что в свою очередь может привести к снижению экспрессии тиреоидных антигенов. В 1991 г. Hashizume и соавт. сообщили, что добавление $L-T_4$ к тионамидам и продолжение его приема в течение 3 лет после окончания приема тиамазола может снизить вероятность рецидивов тиреотоксикоза с 35 до 2% [23]. Это объяснялось снижением уровня АТ-рТТГ под влиянием терапии $L-T_4$. Однако в последующих исследованиях полученные данные подтвердить не удалось. $L-T_4$ не влиял на развитие рецидивов после окончания тиреостатической терапии [34, 42].

Тем не менее у монотерапии тиреостатиками есть один важный недостаток: на ее фоне необходим более частый контроль уровня T_4 и ТТГ в связи с тем, что у многих пациентов с БГ гиперфункция ЩЖ характеризуется некоторой динамикой, которая определяется варьирующим уровнем продукции стимулирующих и блокирующих АТ-рТТГ. В этой ситуации даже при аккуратном приеме одной и той же подобранной дозы тиреостатика тиреотоксикоз может периодически декомпенсироваться либо, наоборот, развиваться медикаментозный гипотиреоз. Эта проблема может быть решена при использовании схемы "блокируй и замещай", когда железа надежно блокируется большой дозой тиамазола.

Заключение

Как и большинство других системных аутоиммунных заболеваний, БГ характеризуется склонностью к постоянному прогрессированию, а стойкая ремиссия после курса тиреостатической терапии развивается у меньшинства пациентов (15–30%). Не вполне понятно, индуцируется ли эта ремиссия специфическими иммуномодулирующими эффектами тиреостатиков или же иммунологическая ремиссия в этом небольшом проценте случаев развивается самопроизвольно, а тиреостатики оказыва-

ют лишь симптоматическое действие, блокируя синтез тиреоидных гормонов и предотвращая тиреотоксикоз. К доказанным факторам риска рецидива БГ относятся большой размер зоба и отсутствие его редукции либо увеличение на фоне терапии, тяжелый тиреотоксикоз, высокий уровень АТ-рТТГ к концу курса тиреостатической терапии, курение и мужской пол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А., Мельниченко Г. А., Федак И. П. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — № 1. — С. 28–31.
2. Петровский Б. В., Семенов В. С. Клиника и хирургическое лечение тиреотоксического зоба. — М., 1961.
3. Чистяков Д. А., Савостьянов К. В. // Пробл. эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 2. — С. 3–4.
4. Akazu F., Kasuga Y., Matsubayashi S. et al. // *Thyroid*. — 1991. — Vol. 1. — P. 215–222.
5. Allahabadia A., Daykin J., Holder R. L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 1038–1042.
6. Azizi F. // *Thyroid*. — 1995. — Vol. 5. — P. 108–111.
7. Baldini M., Castagnone D., Rivolta R. et al. // *Thyroid*. — 1997. — Vol. 7. — P. 823–828.
8. Barlow A. B. T., Wheatcroft N., Watson P., Weetman A. // *Clin. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 44. — P. 73–78.
9. Baskin H., Cobin R. H., Duick D. S. et al. // *Endocr. Pract.* — 2002. — Vol. 8. — P. 457–467.
10. Benker G., Rainwein D., Kahaly G. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 49. — P. 451–457.
11. Chan J. Y. C., Walfish P. G. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 62. — P. 403–409.
12. Cooper D. S. // *The Thyroid*. // Eds Braverman L., Utiger R. — 6-th Ed. — Philadelphia, 1991. — P. 887–916.
13. Cooper D. S. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 1998. — Vol. 27. — P. 225–247.
14. Corrales J. J., Lypez A., Ciudad J., Orfao A. // *J. Biol. Regulat. Homeostat. Agents*. — 2000. — Vol. 14. — P. 193–199.
15. Edan G., Massart C., Hody B. et al. // *Br. Med. J.* — 1989. — Vol. 298. — P. 359–361.
16. Engler H., Taurog A., Dorris M. L. // *Endocrinology*. — 1992. — Vol. 110. — P. 190–197.
17. Feldt-Rasmussen U., Glinoe D., Orgiazzi J. // *Ann. Rev. Med.* — 1993. — Vol. 44. — P. 323–334.
18. Feldt-Rasmussen U., Schleusener H., Carayon P. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 78. — P. 98–102.
19. Gamstedt A., Wadman B., Karlsson A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 62. — P. 773–777.
20. Genestein H., Rastogi B., Iwatani Y. et al. // *Clin. Invest. Med.* — 1987. — Vol. 10. — P. 337–344.
21. Glinoe D., de Nayer P., Bex M. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 144. — P. 475–483.
22. Hallinfsworth D. R., Marby C. C., Eckerd J. M. et al. // *J. Pediatr.* — 1972. — Vol. 81. — P. 446–459.
23. Hedley A. J., Young R. E., Jones S. J. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1989. — Vol. 31. — P. 209–218.
24. Heufelder A. E., Goellner J. R., Wenzel B. E. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 74. — P. 724–731.
25. Heward J. M., Allahabadia A., Daykin J. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 82. — P. 3394–3397.
26. Hiromatsu Y., Fukazawa H., Wall J. R. et al. // *Endocrinol. Clin. N. Am.* — 1987. — Vol. 16. — P. 269–286.
27. Jacobson D. L., Gange S. J., Rose N. R., Graham N. // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1997. — Vol. 84. — P. 223–243.
28. Jorde R., Ytre-Arne K., Styrmer J., Sundsfjord J. // *J. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 238. — P. 161–165.
29. Kasagi K., Iida Y., Hatabu H. et al. // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. — 1988. — Vol. 117. — P. 173–180.
30. Komiya I., Yamada T., Sato A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 3540–3544.
31. Koukkou E., Panayiotidis P., Alevizou-Terzaki V. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 73. — P. 771–776.
32. Laurberg P., Pedersen K. M., Vestergaard H., Sigurdsson G. // *J. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 229. — P. 415–420.
33. Leech N. J., Dayan C. D. // *Clin. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 49. — P. 273–280.
34. Lucas A., Salinas I., Rius F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 2410–2413.
35. Mariotti S., Caturegli P., Barbesino G. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1992. — Vol. 37. — P. 415–422.
36. Massart C., Sonnet E., Gibassier J. et al. // *Clin. Chim. Acta.* — 1997. — Vol. 265. — P. 157–168.
37. Michelangeli V., Poon C., Taft J. et al. // *Thyroid*. — 1998. — Vol. 8. — P. 119–124.
38. Nicholas W. C., Fischer R. S., Stevenson R. A. et al. // *South. Med. J.* — 1995. — Vol. 88. — P. 973–976.
39. Orgiazzi J., Madec A.-M. // *Thyroid*. — 2002. — Vol. 12. — P. 849–853.
40. Papac M., Stein-Streilein J., Zakarija M. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1987. — Vol. 79. — P. 404–409.
41. Peterson K., Bengtsson C., Lapidus L. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1990. — Vol. 150. — P. 2077–2081.
42. Pfeilschifter J., Zeigler R. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 136. — P. 81–86.
43. Prummel M. F., Wiersinga W. M. // *J. A. M. A.* — 1993. — Vol. 269. — P. 479–482.
44. Reglinski J., Smith W., Wilson R. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1992. — Vol. 37. — P. 319–324.
45. Reinwein D., Bender G., Lazarus J. H. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76. — P. 1516–1521.
46. Romaldini J. H., Bromberg N., Werner R. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1983. — Vol. 57. — P. 563–570.
47. Rosch P. // *Lancet*. — 1993. — Vol. 342. — P. 566–567.
48. Shleusener H., Schwander J., Holl G. et al. // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. — 1987. — Vol. 281. — P. 318–324.
49. Shleusener H., Schwander J., Fischer C. et al. // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. — 1989. — Vol. 120. — P. 689–701.
50. Skillern P. G. // *Mayo Clin. Proc.* — 1972. — Vol. 93. — P. 848–849.
51. Takamatsu J., Kuma K., Mozai T. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 62. — P. 980–983.
52. Topping O., Tallstedt L., Wallin G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 2986–2993.
53. Totterman T. H., Karlsson F. A., Bengtsson M. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 316. — P. 15–22.
54. Utiger R. D. // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1001–1002.
55. Vitti P., Rago T., Chiovato L. et al. // *Thyroid*. — 1997. — Vol. 7. — P. 369–375.
56. Vitug A. C., Goldman J. M. // *Horm. Res.* — 1985. — Vol. 21. — P. 229–234.
57. Volpe R. // *Curr. Pharmaceut. Desing.* — 2001. — Vol. 7. — P. 451–460.
58. Wartofsky L. // *Thyroid*. — 1997. — Vol. 7. — P. 213–216.
59. Weetman A. P., Pickerill A. P., Watson P. et al. // *Quart. J. Med.* — 1994. — Vol. 87. — P. 337–341.
60. Weetman A. P. // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1236–1248.
61. Young E. T., Steel N. R., Talor J. J. et al. // *Quart. J. Med.* — 1998. — Vol. 250. — P. 175–189.
62. Zingrillo M., D'Aloiso L., Ghiggi M. R. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 45. — P. 564–569.