

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.441-008.61-053.2-085.357-015.156]-078.33

А. В. Кияев<sup>1</sup>, Л. И. Савельев<sup>2</sup>, Л. Ю. Герасимова<sup>1</sup>, С. В. Цвиренко<sup>2</sup>

## ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРУ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА ПРИ ОТМЕНЕ АНТИТИРЕОИДНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург, <sup>2</sup>ГОУ ВПО Минздрава РФ Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

*Перспективным критерием отмены консервативной антитиреоидной терапии является определение антител к рецептору тиреотропного гормона (АТрТТГ), однако подобные исследования среди детей крайне ограничены. Цель данной работы — установить прогностическую ценность определения АТрТТГ (ТБИ) при отмене антитиреоидной терапии болезни Грейвса (БГ) у детей. На момент отмены терапии у 15 из 31 ребенка уровень АТрТТГ был выше референтного интервала, причем в 2 случаях определялись очень высокие значения на фоне гипотиреоза, который сохранялся и после отмены тиреостатиков. Исключив из анализа эти случаи, установлено, что у 12 из 13 детей развился рецидив, а в 1 случае через 3 мес наступила ремиссия БГ. У 7 из 16 пациентов с нормальными значениями АТрТТГ возник рецидив тиреотоксикоза, а 9 детей находятся в состоянии ремиссии БГ. При анализе ROC-кривой установлено, что при уровне АТрТТГ (ТБИ) > 1,95 МЕ/л в момент отмены антитиреоидной терапии у детей риск развития рецидива тиреотоксикоза в течение первого года составляет 100%.*

**Ключевые слова:** гипертиреоз, болезнь Грейвса, дети, антитела к рецептору ТТГ

*Determination of thyroid-stimulating receptor antibodies (TBII) is a promising criterion for discontinuation of antithyroid drug therapy; however, such studies are extremely limited in childhood. The purpose of this investigation was to establish the prognostic value of TBII on discontinuing antithyroid drug therapy in children with Graves' disease (GD). At the moment of therapy discontinuation, the level of TBII was higher than the reference range in 15 of 31 children; there were very high values in 2 cases of hypothyroidism that preserved after discontinuation of antithyroid drug treatment. After omitting these cases while making an analysis, the authors ascertained that a relapse developed in 12 of the 13 children and following 3 months GD remission occurred in 1 case. Recurrent thyrotoxicosis occurred in 7 of the 16 patients with normal values of TBII and 9 children were at remission. Analysis of a ROC-curve revealed that in children having a TBII level of > 1.95 IU/l at the discontinuation of antithyroid drug therapy, the risk for recurrent thyrotoxicosis is 100% within the first year.*

**Key words:** hyperthyroidism, Graves' disease, children, thyroid-stimulating receptor antibodies.

Болезнь Грейвса (БГ) — системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (АТрТТГ), приводящих к развитию зоба, гиперпродукции и токсическому воздействию гормонов щитовидной железы (ЩЖ) на организм, нередко сочетающееся с эндокринной офтальмопатией и претибиальной микседемой. Заболеваемость БГ среди детей невысока и составляет от 0,1 до 6,5 случая на 100 тыс. в год в различных по йодному обеспечению регионах [11, 19], что является одной из главных причин, затрудняющих проведение крупных контролируемых исследований в этой возрастной группе.

Поскольку радикального терапевтического воздействия на прекращение аутоиммунного процесса не существует, целью лечения БГ на современном этапе является блокада или физическое устранение органа-мишени (ЩЖ). До сих пор ведутся дискуссии в отношении оптимального метода при лечении тиреотоксикоза у детей. Так, большинство врачей в различных центрах Европы и Азии отдают предпочтение антитиреоидной терапии (АТТ), а оперативное лечение рекомендуют при больших размерах ЩЖ и рецидивирующем течении тиреотоксикоза на фоне консервативной терапии или после ее отмены [4, 8, 9]. В США имеется ряд исследований, доказавших высокую эффективность и безопасность радиоiodтерапии у детей [14, 15], которые и предопределили приоритет использования именно этого метода на американском континенте [7, 13, 18]. Безусловно, что применение ра-

дикальных методов лечения в качестве первой линии выглядит наиболее привлекательно в связи с их высокой эффективностью, однако наличие серьезных осложнений (гипопаратиреоз и паралич возвратного нерва — до 4% [2, 4, 17]) и косметического дефекта после хирургического вмешательства у детей, потенциальный риск развития рака ЩЖ после абляции [15] и отсутствие условий для проведения радиоiodтерапии в большинстве регионов РФ диктуют необходимость оптимизации АТТ в детском возрасте.

Одной из нерешенных проблем, возникающих в случае выбора АТТ, остается неопределенность критериев ее отмены. В большинстве исследований у детей единственным основанием для этого служит продолжительность лечения, которая варьирует от 12 мес до 5 лет [6, 10, 12], но даже при максимально длительной консервативной терапии ( $5,4 \pm 1,4$  года) всего 40% детей достигают стойкой ремиссии заболевания [3]. Наиболее перспективным направлением в плане прогнозирования исходов заболевания является определение АТрТТГ в момент отмены АТТ. Считается, что их наличие после окончания лечения у взрослых пациентов несет почти 90% риск развития рецидива в течение последующих 3 лет, а отсутствие АТрТТГ имеет низкую прогностическую ценность, поскольку тиреотоксикоз рецидивирует у 25—40% больных [1]. В проведенном U. Feldt-Rasmussen и соавт. [5] метаанализе результатов 10 проспективных исследований установлено, что у взрослых пациентов с отсутствием АТрТТГ к концу лечения риск развития

рецидива на 65% ниже, чем у больных с положительным тестом на АТрТТГ. В доступной нам литературе отсутствуют сведения о подобных исследованиях среди детей. Необходимо отметить, что ценность этого метаанализа снижает факт использования различных методов для определения АТрТТГ. На сегодняшний день наиболее приемлемым методическим подходом в клинической лабораторной практике является определение общих (разных по функциональной направленности) антител к рецептору ТТГ (ТВII), к тому же появились тест-системы, стандартизованные по отношению к международному референтному материалу (ВОЗ 90/672).

Цель данного исследования — установить прогностическую ценность определения АТрТТГ при отмене АТТ БГ у детей.

### Материалы и методы

Проведен анализ медицинской документации (амбулаторные карты, истории болезни) 102 детей (81 девочка и 21 мальчик) с диагнозом БГ, установленным в возрасте от 1,5 года до 18 лет (медиана 14,3 года), проходивших обследование в период с ноября 1997 г. по октябрь 2006 г. на базе эндокринологического отдела Областной детской клинической больницы № 1 Екатеринбурга. У всех пациентов имелись: повышенный уровень  $cT_4$ , ТТГ  $< 0,1$  МЕ/л и диффузный зоб по данным ультразвукового исследования (УЗИ). В 52 из 102 случаев — различной степени выраженности проявления эндокринной офтальмопатии.

Нами были определены критерии включения в исследование: 1) факт отмены АТТ; 2) определение АТрТТГ в момент отмены; 3) период наблюдения после отмены не менее 12 мес в состоянии ремиссии или до развития рецидива. Соответствовал этим критериям 31 ребенок (24 девочки и 7 мальчиков) в возрасте от 1,5 до 17,4 года (медиана 13,4 года) на момент установления диагноза, с длительностью наблюдения от 6 мес до 6,3 года (медиана 2,7 года). Продолжительность АТТ в 23 случаях составила от 1 года до 4 лет (медиана 1,3 года), а у 8 детей — от 4,5 до 11,4 мес. Все пациенты получали базисную терапию тиамазолом в стартовой дозе 0,4–0,5 мг/кг/день, с ее последующей коррекцией в зависимости от уровня ТТГ и  $cT_4$ . 11 детей лечились по схеме "блокируй" и 20 — по схеме "блокируй—замешай" с параллельным приемом препаратов левотироксина. Исходы АТТ определяли следующим образом: 1) длительная ремиссия БГ — поддержание биохимического эутиреоза (уровень ТТГ в пределах референтного интервала) или развитие гипотиреоза (уровень ТТГ  $> 10$  МЕ/л) в течение как минимум 1 года после отмены АТТ [5, 11]; 2) рецидив БГ — биохимический гипертиреоз (ТТГ  $< 0,1$  МЕ/л и уровень  $cT_4$  выше референтного интервала), развившийся после отмены АТТ.

Обследование отобранной группы пациентов включало в себя клинический осмотр, УЗИ ЩЖ и оценку тиреоидного статуса. УЗИ ЩЖ проводили в режиме реального времени на стационарном сканере Siemens Sonoline 450 линейным датчиком час-

тотой 7,5 МГц; определяли линейные размеры с последующим вычислением объема (по формуле Брунна), исследовали экзогенность и структуру тиреоидной ткани. Определение ТТГ (референтный интервал 0,4–4,5 МЕ/л),  $cT_4$  (референтный интервал 9,14–23,8 пмоль/л),  $cT_3$  (референтный интервал 2,22–5,35 пмоль/л), антител к тиреоглобулину (референтный интервал 0–34 мМЕ/л) и антител к ТПО (референтный интервал 0–12 мМЕ/л) в сыворотке крови проводили на иммунохимическом анализаторе AxSYM® (Abbott Diagnostic Division, США).

Сыворотку крови, полученную при обследовании пациентов, хранили при температуре  $-25^{\circ}\text{C}$  для последующего тестирования. ТВII определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа наборами Medizym® Т. R. A. (Medipan Diagnostica, Германия), калиброванными по стандарту ВОЗ 90/672. АТрТТГ считали положительными (+) при уровне  $> 1,5$  МЕ/л.

Статистическую обработку проводили по программе "MedCalc Version 7.4.2.0".

### Результаты и их обсуждение

В исследуемой группе у 19 (61,3%) из 31 ребенка развился рецидив тиреотоксикоза в срок от 2 до 17,1 мес (медиана 6 мес) после отмены АТТ, а 12 (38,7%) находятся в состоянии ремиссии БГ продолжительностью от 12,5 до 53,4 мес (медиана 26 мес). Следует признать, что довольно высокая частота ремиссий, зафиксированная в этой группе детей, не может быть экстраполирована на всех пациентов, исходно леченных консервативно, поскольку часть из них не смогла завершить курс АТТ и была направлена на радикальное лечение.

На момент отмены терапии у 15 из 31 ребенка уровень АТрТТГ был выше референтного интервала (АТрТТГ "+"), причем в 2 случаях определялись очень высокие значения (56,7 и 43,4 МЕ/л) на фоне биохимического гипотиреоза (ТТГ  $> 10$  МЕ/л), который сохранялся и после отмены тиреостатиков. В литературе обсуждаются 2 механизма развития спонтанного гипотиреоза в исходе консервативного лечения БГ — деструкция тиреоидной ткани вследствие аутоиммунного тиреоидита и появление блокирующих АТрТТГ [16]. В наших случаях высокий уровень АТрТТГ (аналогичный чаще выявляется при манифестации БГ) к концу лечения, вероятно, является следствием смены популяции антител в процессе лечения с тиреостимулирующих на блокирующие с последующим развитием гипотиреоза. Подобные случаи могут отрицательно влиять на прогностическую ценность метода определения ТВII, а результаты данного теста необходимо интерпретировать в совокупности с функциональным состоянием ЩЖ. Исключив из анализа указанные 2 случая, установлено, что из 13 детей с АТрТТГ "+" у 12 развился рецидив в срок от 2 до 7,2 мес (медиана 4,7 мес) после отмены терапии, а в 1 случае через 3 мес произошла нормализация АТрТТГ, и БГ протекает без рецидива на протяжении 1,5 года. Таким образом, прогностическая ценность положительного теста составила 92,3%, что

указывает на высокую вероятность рецидива БГ при выявлении повышенного уровня АТрТТГ в момент отмены АТТ и соответствует данным литературы о взрослых пациентах [5].

Из 16 пациентов с АТрТТГ "-" у 7 (43,8%) возник рецидив на фоне повышения уровня АТрТТГ в срок от 8 до 17,1 мес (медиана 8,8 мес), а 9 (56,2%) детей находятся в состоянии ремиссии с продолжительностью от 12,5 до 53,4 мес (медиана 25,3 мес). Следовательно, отсутствие АТрТТГ в момент отмены АТТ у детей имеет еще более низкую прогностическую ценность, чем у взрослых пациентов, у которых тиреотоксикоз рецидивирует в 25–40% случаев [1]. Необходимо отметить, что развитие рецидива тиреотоксикоза после отмены АТТ на фоне нормальных значений АТрТТГ происходит в более поздние сроки, чем при их повышенном уровне (8,8 мес против 4,7 мес;  $p < 0,01$ ), что, на наш взгляд, отражает естественное течение БГ с волнообразными колебаниями АТрТТГ, независящими от наличия или отсутствия тиреостатической терапии.

При анализе ROC-кривой установлено, что при уровне ТВИИ  $> 1,95$  МЕ/л в момент отмены АТТ у детей риск развития рецидива тиреотоксикоза в течение первого года составляет 100%. Учитывая отсутствие в доступной нам литературе подобных исследований среди детей с БГ, а также применение для количественного определения АТрТТГ (ТВИИ) тест-систем, стандартизованных по отношению к международному референтному материалу (ВОЗ 90/672), можно рекомендовать для использования и проверки в клинической практике полученный нами показатель в качестве критерия отмены АТТ у детей. В то же время необходимо признать, что ценность настоящего исследования несколько снижает факт малого числа пациентов, обусловленный невысокой заболеваемостью БГ у детей.

## Выводы

1. Высокая прогностическая ценность положительного теста на АТрТТГ диктует необходимость

его более широкого клинического использования в качестве критерия отмены АТТ при БГ у детей.

2. Выявление уровня АТрТТГ  $> 1,95$  МЕ/л (в случаях отсутствия биохимического гипотиреоза) при планировании отмены АТТ у детей требует ее продолжения или решения вопроса о применении одного из радикальных методов лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Колода Д. Е., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 2. — С. 8–13.
2. Altman R. P. // J. Pediatr. Surg. — 1973 — Vol. 8. — P. 295–300.
3. Barrio R., Lopez-Capape M., Martinez-Badas I. et al. // Acta Paediatr. — 2005. — Vol. 94, N 11. — P. 1583–1589.
4. Dotsch J., Rascher W., Dorr H. G. // Paediatr. Drugs. — 2003. — Vol. 5, N 2. — P. 95–102.
5. Feldt-Rasmussen U., Schleusener H., Carayon P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 98–102.
6. Glaser N. S., Styne D. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 6. — P. 1719–1726.
7. Gruneiro-Papendieck L., Chiesa A., Finkielstein G., Heinrich J. J. // Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2003 — Vol. 16, N 9. — P. 1249–1255.
8. Jaruratanasirikul S., Leethanaporn K., Sriplung H. // J. Med. Assoc. Thai. — 2006. — Vol. 89, N 7. — P. 967–973.
9. Kraiem Z., Newfield R. S. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 14, N 3. — P. 229–243.
10. Lasar L., Kaller-Leibovici O., Pertzalan A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 10. — P. 3678–3682.
11. Lavard L., Ranlov I., Perrild H. et al. // Europ. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130. — P. 565–568.
12. Mussa G. C., Corrias A., Silvestro L. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 2, N 4. — P. 537–541.
13. Nebesio T. D., Siddiqui A. R., Pescovitz O. H., Eugster E. A. // J. Pediatr. — 2002. — Vol. 141, N 1. — P. 99–103.
14. Read C. H. Jr., Tansey M. J., Menda Y. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 9. — P. 4229–4233.
15. Rivkees S. A., Sklar C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 11. — P. 3767–3776.
16. Tamai H., Hirota Y., Kasagi K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1987. — Vol. 64, N 4. — P. 718–722.
17. Thompson N. W., Dunn E. L., Freitas J. E. et al. // J. Pediatr. Surg. — 1977. — Vol. 12. — P. 1009–1018.
18. Ward L., Huot C., Lambert R. et al. // Clin. Invest. Med. — 1999. — Vol. 22, N 4. — P. 132–139.
19. Wong G. W., Cheng P. S. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2001. — Vol. 54, N 4. — P. 547–550.

Поступила 06.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2007

УДК 616.71-007.152-089]-07:616.127-008.1

С. Б. Шустов, В. Л. Баранов, Д. В. Кадин

## РЕЗИДУАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ АКРОМЕГАЛИИ

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

С целью изучения роли гемодинамических и гуморальных факторов в развитии артериальной гипертензии (АГ) и гипертрофии миокарда обследовано 20 больных акромегалией до радикального хирургического лечения СТГ-продуцирующей аденомы гипофиза и 21 пациент — в отдаленные сроки после него. Определяли показатели артериального давления, центральной гемодинамики; проводили эхокардиографию, определяли уровни ряда гормонов в покое и после проб с антиортостазом и физической нагрузкой. Установлено, что у больных акромегалией в отдаленные сроки операции АГ связана с увеличением периферического сосудистого сопротивления, истощением депрессорной простагландиновой системы, нарушенной реактивностью альдостерона и кортизола и гиперинсулинемией. У большинства пациентов сохраняется концентрическая гипертрофия левого желудочка с диастолической дисфункцией. Ведущую роль в ее поддержании играют АГ и гиперсекреция инсулина. Результаты пробы с физической нагрузкой свидетельствовали о нарушенной реактивности эндокринной системы и снижении производительности сердца вследствие кардиосклероза.

Ключевые слова: акромегалия, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда, простагландины, кортизол, альдостерон, инсулин