

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.441-008.61-08-035-053.2-07

А. В. Кияев¹, М. Н. Сумин², Л. И. Савельев³**ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА У ДЕТЕЙ**¹Областная детская клиническая больница № 1, ²Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, ³ГОУ ВПО МЗ РФ УГМА, Екатеринбург

На сегодняшний день отсутствуют единые показания к тому или иному методу лечения болезни Грейвса у детей, не идентифицированы факторы, прогнозирующие ремиссию. Анализировали влияние комплекса факторов на исходы антитиреоидной терапии (АТТ) у 67 детей в возрасте от 1,5 до 17,6 года к моменту манифестации болезни. Сравнивали группы детей, находящихся в состоянии ремиссии не менее 1 года после отмены терапии (n = 31), и рецидива (n = 36), в которую вошли 17 детей с рецидивом после отмены и 19 с неконтролируемым рецидивирующим течением тиреотоксикоза на фоне не менее 1 года терапии. Установлено, что тиреостатическая терапия наиболее эффективна у детей, находящихся в препубертатном периоде, а также имеющих небольшие размеры зоба по данным УЗИ. В связи с высоким риском развития рецидива тиреотоксикоза на фоне или после окончания тиреостатической терапии планирование радикального лечения более оправдано у детей, вступивших в период полового созревания, имеющих большой зоб (объем > 25 мл) и высокий уровень АТ-ТПО, а также у юношей. Неблагоприятная динамика АТрТТГ через 6 мес АТТ свидетельствует о высоком риске развития рецидива, что требует возможного пересмотра дальнейшей терапевтической тактики у этих пациентов.

Ключевые слова: гипертиреоз, болезнь Грейвса, дети, антитела к рецептору тиреотропного гормона.

Today there are no uniform indications for either treatment for Graves' disease and the predictors of remission have not been identified. The influence of a combination factors on the outcomes of antithyroid therapy (ATT) was analyzed in 67 children aged 1.5 to 17.6 years by the manifestation of the disease. The group of children having a remission of less than 1 year after therapy discontinuation (n = 31) and that of those who had a recurrence (n = 36), including 17 children with a recurrence after therapy discontinuation and 19 with uncontrolled recurrent thyrotoxicosis during at least 1-year therapy, were compared. Thyrostatic therapy was ascertained to be most effective in prepubertal children as well as in those who has small goiter dimensions, as evidenced by ultrasonography. Due to the high risk of recurrent thyrotoxicosis during or after thyrostatic therapy, planning of radical treatment is more warrantable in pubertal children who had a great goiter (volume > 25 ml) and a high level of AbTPO and in young men. Negative TSH receptor antibody changes following 6 months of ATT are indicative of the high risk of a recurrence, which requires a possible revision of further therapeutic tactics in these patients.

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

Существующие методы лечения болезни Грейвса (БГ) — антитиреоидная терапия (АТТ), хирургическая операция и лечение радиоактивным йодом — не являются патогенетическими, так как не влияют на продукцию антител (АТ) к рецептору ТТГ (АТрТТГ), а направлены на подавление выработки тиреоидных гормонов. Оперативное лечение (предельно субтотальная или тотальная тиреоидэктомия) и радиойодтерапия (метод фиксированных аблативных доз) предполагают максимально радикальное устранение или разрушение органа-мишени, приводящее к планируемому развитию гипотиреоза с последующей заместительной терапией. Консервативное лечение БГ тиреостатическими препаратами выглядит менее перспективно, поскольку постоянная презентация антигена (рецептора ТТГ) в организме способствует неуправляемому течению классического аутоиммунного заболевания с периодами спонтанных ремиссий и рецидивов. По сути АТТ сводится к химической блокаде синтеза гормонов и поддержанию эутиреоза в течение временного интервала, необходимого для достижения иммунологической ремиссии БГ.

Основными критериями выбора метода лечения БГ с клинических позиций являются эффективность и безопасность. И если по безопасности все 3 метода в целом сопоставимы (до 1% постлучевых реакций [17, 18], до 4% послеоперационных осложнений [6, 19], до 5% тяжелых побочных эффектов тиреостатических препаратов [11, 12]), то по эффективности АТТ существенно уступает радикальным методам. Так, вероятность отсутствия рецидива у детей после предельно субтотальной тиреоид-

эктомии составляет от 82 до 96% [19, 20], а вероятность ремиссии после радиойодтерапии достигает 95% и зависит от адекватности дозы йода-131 [17, 18]. В то же время частота длительной ремиссии у детей после одного курса тиреостатического лечения, по данным разных авторов, варьирует от 20 до 40% и не зависит от продолжительности и схем АТТ [3, 4, 9, 12, 13]. К тому же в литературе описано ограниченное число исследований, посвященных поиску прогностических факторов ремиссии БГ у детей после АТТ, а их результаты зачастую безуспешны и неоднозначны.

Вместе с тем на сегодняшний день отсутствуют единые клинические показания к тому или иному методу лечения БГ у детей, а его выбор нередко зависит как от индивидуального врачебного опыта, так и от традиционных подходов, принятых в той или иной стране мира. Решающую роль в разграничении показаний могло бы сыграть установление точных прогностических факторов, с одной стороны, предрасполагающих к достижению длительной ремиссии БГ после АТТ, а с другой — свидетельствующих о высоком риске развития рецидива тиреотоксикоза как на фоне, так и после отмены тиреостатических препаратов. Кроме того, в последние годы появились многообещающие исследования, изучающие роль изменений уровня АТрТТГ (ТВII и TSAб) в процессе лечения на исходы тиреостатической терапии БГ у взрослых пациентов [14, 21]. В связи с этим представляется перспективным исследование динамики комплекса органоспецифических аутоантител на фоне проводимой тиреостатической терапии, поскольку вы-

яснение вариантов течения аутоиммунного процесса в определенном временном интервале может явиться ключом к решению вопроса о целесообразности продолжения АТТ.

Материалы и методы

Проведен анализ медицинской документации (амбулаторные карты, истории болезни) 106 детей (84 девочки и 22 мальчика) с диагнозом БГ, установленной в возрасте от 1,5 до 17,6 года (медиана 14,3 года), проходивших обследование в период с ноября 1997 г. по февраль 2007 г. на базе эндокринологического отдела Областной детской клинической больницы № 1 Екатеринбурга. У всех пациентов имелись: содержание ТТГ $< 0,1$ МЕ/л, уровень cT_4 выше референтного интервала, диффузный зоб по данным ультразвукового исследования (УЗИ). В 56 случаях наблюдались различной степени выраженности проявления эндокринной офтальмопатии (ЭО).

Определены понятия исходов, на основании которых пациенты включались в исследование: 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 12 мес после отмены АТТ [7, 12]; 2) рецидив БГ — биохимический гипертиреоз (ТТГ $< 0,1$ МЕ/л и уровень cT_4 выше референтного интервала), развившийся после отмены АТТ; 3) "неконтролируемое" рецидивирующее течение тиреотоксикоза (ТТГ $< 0,1$ МЕ/л в течение всего периода лечения и как минимум однократный эпизод повышения уровня cT_4 выше референтного интервала) на фоне адекватной АТТ не менее 12 мес.

В соответствии с критериями включения отобраны 67 детей и подростков (51 девочка и 16 мальчиков) в возрасте от 1,5 до 17,6 года (медиана 14,2 года) на момент установления диагноза. Пациентов разделили на 2 группы в зависимости от исходов АТТ: 1-я группа — "ремиссия" ($n = 31$); 2-я — "рецидив" ($n = 36$), в которую вошли 17 детей с рецидивом после отмены АТТ и 19 — с рецидивирующим течением тиреотоксикоза. 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 . 35 детей лечились по схеме "блокируй" и 32 — по схеме "блокируй—замещай" с параллельным приемом препаратов левотироксина. Поскольку в отобранных группах пациентов не отмечалось единых подходов ни в выборе схемы терапии, ни в соблюдении режима изменения доз при различных вариантах АТТ, мы намеренно исключили из статистического анализа этот блок факторов. Кроме того, ни одна из имеющихся схем АТТ не может кардинально повлиять на исход классического аутоиммунного заболевания, каковым является БГ, поскольку тиреостатические препараты по своим фармакологическим свойствам не способны воздействовать на продукцию АТрТТГ. Изучение естественного течения БГ без медицинских вмешательств, направленных на уменьшение токсических концентраций ти-

реоидных гормонов, в силу этических соображений на сегодняшний день невозможно. На наш взгляд, клиническое течение БГ на фоне приема препаратов, не обладающих патогенетическим действием, может максимально имитировать естественное течение болезни. В связи с этим особый акцент был сделан на поиск и идентификацию факторов, способных предсказать течение аутоиммунного процесса.

Исзуемые факторы разделили на 3 группы. В 1-ю группу факторов вошли "показатели, связанные с пациентом" на момент манифестации БГ: пол; возраст; стадия пубертата по Таннеру (препубертат — I; пубертат — II и выше); индекс массы тела [ИМТ = масса тела, кг/(рост, м)²]; площадь поверхности тела (ППТ = $\sqrt{\text{рост, м} \cdot \text{масса тела, кг}/36}$), м²; наследственность по патологии щитовидной железы (ЩЖ) и аутоиммунным заболеваниями; факторы риска (курение, а также стрессы и болезни в ближайшие до манифестации 3 мес).

Во 2-ю группу факторов были включены "клинические данные" на момент манифестации БГ: уровень cT_4 (до 2003 г. — анализатор Vitros ICI®, "Ortocrin Clinical Diagnostic", США; с 2003 г. — анализатор AxSYM®, "Abbott Diagnostic Division", США; референтные интервалы: 10–28,2 и 9,14–23,8 пмоль/л соответственно); уровень АТрТТГ (тест-системы Medizym® T. R. A. "Medipan Diagnostica", Германия; референтный интервал: 0–1,5 МЕ/л); уровень АТ-ТПО (до 2003 г. — тест-системы ИФА "Алкор-био", Россия; с 2003 г. — иммунохимический анализатор AxSYM® "Abbott Diagnostic Division", США; референтные интервалы: 0–30 и 0–12 МЕ/л соответственно); уровень АТ к тиреоглобулину (АТ-ТГ) (до 2003 г. — тест-системы ИФА "Алкор-био", Россия; с 2003 г. — иммунохимический анализатор AxSYM® "Abbott Diagnostic Division", США; референтные интервалы: 0–65 и 0–34 МЕ/л соответственно); наличие ЭО; объем (в мл) и экзогенность ЩЖ (обычная или сниженная) при УЗИ ("Siemens Sonoline 450, линейный датчик частоты 7,5 МГц).

С целью оценки возможного влияния на исходы БГ соотношения аутоантител, роль которых в патогенезе аутоиммунных тиреопатий до сих пор однозначно не определена, введен показатель названный нами иммунологический вариант (ИВ), отражающий сочетание уровня АТ к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и АТ-ТГ до лечения. За точку разделения нормальных и патологических значений принимали уровень 100 МЕ/л. Выделены 4 типа ИВ: 1-й — повышен уровень АТ-ТПО и АТ-ТГ; 2-й — уровень АТ-ТПО повышен, АТ-ТГ — норма, 3-й — уровень АТ-ТПО норма, АТ-ТГ — повышен; 4-й — нормальные значения АТ-ТПО и АТ-ТГ.

Практически все исследования, проведенные как у взрослых, так и у детей с БГ, свидетельствуют о высоком риске развития рецидива тиреотоксикоза при больших размерах зоба. В то же время, если у взрослых пациентов определены конкретные значения объема ЩЖ [2], указывающие на высокую вероятность рецидива БГ, то у детей подобных исследований нам найти не удалось. Сложность проведения исследований в детском возрасте состоит в

Таблица 1

Расшифровка типов сочетания динамики аутоантител через 6 мес лечения

Вариант динамики АТрТТГ	Вариант динамики АТ-ТПО	Вариант динамики АТ-ТГ	Тип динамики аутоантител
1-й	1	1	1 — позитивный
1-й	1	2	2 — позитивный
1-й	2	1	3 — позитивный
1-й	2	2	4 — негативный
2-й	2	2	5 — негативный
2-й	2	1	6 — негативный
2-й	1	2	7 — отсутствует
2-й	1	1	8 — негативный

Примечание. "Отсутствует" — пациентов с подобным типом изменения уровня аутоантител не выявлено.

том, что размеры ЩЖ увеличиваются пропорционально росту ребенка и установление единого критического для развития рецидива объема ЩЖ крайне затруднительно. Кроме того, учитывая невысокую распространенность БГ у детей, установление такого объема для каждого возрастного периода, вероятно, может быть осуществлено только в рамках крупного мультицентрового исследования. Вместе с тем многие эксперты лучевой диагностики сходятся во мнении, что оценка тиреоидного объема в зависимости от ППТ, как интегрального показателя физического развития детей, является наиболее рациональной с точки зрения методологии исследования [1, 22]. С учетом этого рассчитывали универсальный показатель, способный адекватно соотнести объем увеличенной ЩЖ с физическим развитием каждого ребенка независимо от пола и возраста: так называемый "зобный индекс (ЗИ), равный отношению объема ЩЖ к ППТ ($ЗИ = V, \text{мл}/\text{ППТ}, \text{м}^2$).

3-я группа факторов включала в себя оценку динамики уровня аутоантител на фоне терапии. Анализировали изменение уровня АТрТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ через 6 мес от манифестации БГ в отдельности и в сочетании с другими. Выделяли 2 варианта течения аутоиммунного процесса: 1-й — снижение уровня каждого из исследуемых антител не менее чем на 50%, или их нормализация, или сохранение нормальных значений; 2-й — отсутствие динамики или повышение уровня антител, или снижение менее чем на 50% от исходного уровня. Для анализа сочетания вариантов динамики каждого из антител (АТрТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ) в процессе лечения нами был использован следующий подход. Различали 8 типов динамики, представленных в табл. 1: 1-й — АТрТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ динамика по 1-му варианту; 2-й — АТрТТГ и АТ-ТПО — 1-й вариант, АТ-ТГ — 2-й вариант; 3-й — АТрТТГ и АТ-ТГ — 1-й вариант, АТ-ТПО — 2-й вариант; 4-й — АТрТТГ — 1-й вариант, АТ-ТПО и АТ-ТГ — 2-й вариант и т. д.

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Для описания количественных признаков в исследуемых группах вычисляли медиану и квартили (Me [25%; 75%]). Распределение качественных признаков анализировали в таб-

лицах частот. Для сравнения двух или нескольких групп по выраженности количественных признаков применяли критерий Манна—Уитни (T), дисперсионный анализ (F) или Краскела—Уоллиса (H) соответственно. Для статистического анализа различия двух групп по распределению качественных признаков использовали точный критерий Фишера (таблицы 2×2), критерий χ^2 , угловое преобразование Фишера (ϕ), двухвыборочный критерий Колмогорова—Смирнова. Для оценки зависимости между количественными признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена (r). В процессе анализа вывод о статистической значимости принимали при $p < 0,05$.

Результаты

В 48 из 67 случаев была отменена АТТ через 17,4 мес [11,1; 31,8], при этом 31 ребенок находится в состоянии длительной ремиссии БГ с медианой 25

Таблица 2

Основные клинико-лабораторные показатели обследуемой выборки детей

Показатель	Доля, % Me [25%; 75%]	n
Факторы, связанные с пациентом		
Возраст манифестации, годы	14,2 [11,3; 15,6]	67
Дети в пубертате ($\geq$ II стадия и выше по Таннеру)	65,7%	
Женский пол	76,1%	
Отягощенная наследственность	56,7%	
Факторы риска	35,8%	
ППТ, м ²	1,4 [1,16; 1,62]	
ИМТ, кг/м ²	18,6 [15,27; 20,83]	
Клинические данные		
сТ ₄ , пмоль/л	54,3 [40,4; 64,99]	67
АТрТТГ, МЕ/л; доля позитивных тестов	8,2 [5,07; 25,28], 100%	40
АТ-ТПО, МЕ/л; доля позитивных тестов	344,9 [50,4; 680,8], 72,2%	54
АТ-ТГ, МЕ/л; доля позитивных тестов	130,5 [60,7; 633,0]; 60,4%	54
Тип 1 ИВ	50%	50
Тип 2 ИВ	24%	
Тип 3 ИВ	8%	
Тип 4 ИВ	18%	
Наличие ЭО	55,2%	67
Объем ЩЖ, мл	21,5 [13,7; 31,6]	
ЗИ, мл/м ²	16,95 [12,37; 20,07]	
Снижение экзогенности ЩЖ	82,1%	
Динамика аутоантител		
1-й вариант АТрТТГ	55%	40
1-й вариант АТ-ТПО	53,5%	43
1-й вариант АТ-ТГ	62,%	43
АТТ		
Схема "блокируй"/"блокируй—замещай"	52,2%/47,8%	67
Наличие отмены	71,6%	67
Длительность АТТ до отмены, мес	17,4 [11,1; 31,8]	48
Продолжительность ремиссии, мес	25 [14,2; 31,3]	31
Длительность АТТ при рецидивирующем течении, мес	15,5 [12,6; 21,3]	19

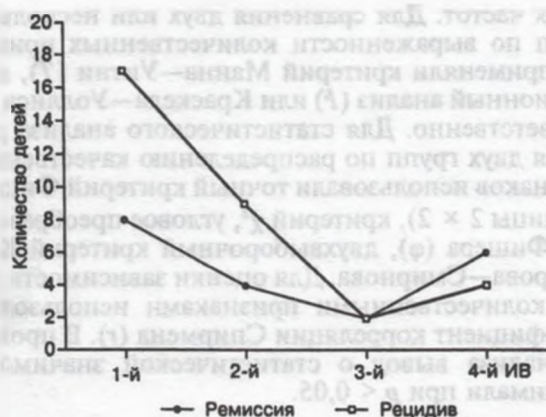


Рис. 1. Количество детей с ремиссией и рецидивом в зависимости от IV сочетания АТ-ТПО и АТ-ТГ.

мес [14,2; 31,3], а для ее достижения в 8 случаях потребовалось менее 1 года терапии, еще у 8 детей — от 1 года до 2 лет и в половине случаев (15 из 31) длительность тиреостатической терапии превышала 2-летний период. В 17 из 48 случаев развился рецидив тиреотоксикоза в течение первого года после отмены АТТ. Еще 19 детей, включенных нами в группу "рецидив", в течение 15,5 [12,6; 21,3] мес АТТ имели рецидивирующее неконтролируемое течение тиреотоксикоза, что явилось основанием для направления их на радикальное лечение. Основные клиничко-лабораторные показатели исследуемой выборки детей представлены в табл. 2.

Факторы, связанные с пациентом. Доля случаев длительной ремиссии среди 23 детей, находившихся в препубертате на момент манифестации БГ, составила 65,2% и была достоверно выше, чем среди 44 пациентов, вступивших в период полового созревания, — 36,4% ($\phi = 2,55$, $p = 0,012$; $\chi^2 = 3,96$, $p = 0,046$). Кроме того, дети 1-й группы были существенно моложе (12,5 [9,7; 14,6] года), чем пациенты 2-й группы (14,7 [12,6; 16,3] года, $T = 337$, $p = 0,005$), и имели более низкие показатели физического развития — ИМТ и ППТ (16,4 [14,4; 19,8] кг/м² vs. 19,1 [17,0; 21,3] кг/м², $T = 398$, $p = 0,04$ и 1,2 [1,1; 1,5] м² vs. 1,6 [1,3; 1,7] м², $T = 264$, $p = 0,0002$ соответственно). Причем между двумя последними показателями и возрастом была выявлена существенная корреляционная зависимость ($r = 0,82$, $p = 0,000$ и $r = 0,53$, $p = 0,000$ соответственно), что, с одной стороны, отражает закономерную связь антропометрических данных с возрастом пациента, а с другой — исключает независимое влияние этих факторов (ИМТ и ППТ) на исходы терапии. При анализе других факторов (пол, отягощенная наследственность и факторы риска) статистически значимых различий между группами не выявлено.

Клинические факторы. Пациенты, достигшие длительной ремиссии, имели существенно меньшие показатели объема ЩЖ (16,9 [12,4; 21,6] мл) и ЗИ (13,5 [11,3; 17,9] мл/м²), чем дети группы "рецидива" (27,6 [18,8; 35,15] мл, $T = 275$, $p = 0,0003$ и 18,2 [14,1; 21,2] мл/м², $T = 333$, $p = 0,005$ соответственно). Выявленные различия в группах по уровню сТ₄ оказались значимыми ($p = 0,04$). Не уста-

новлено существенного влияния на исходы АТ начальных показателей АТрТТГ и АТ-ТГ, а также наличия ЭО и изменения экзогенности ЩЖ по УЗИ.

Анализ ИВ позволил уточнить ценность определения АТ-ТПО и АТ-ТГ при манифестации БГ. На рис. 1 прослеживается отчетливая тенденция: большинство детей, у которых в последующем развился рецидив, имели изначально 1-й или 2-й ИВ, т. е. повышенный уровень АТ-ТПО и повышенный или нормальный уровень АТ-ТГ. В данном случае критическое значение $p = 0,05$ не было достигнуто. Вероятно, это связано с небольшим объемом выборки, а потому результаты потребовали дополнительного анализа. В случае отдельного рассмотрения только показателей АТ-ТПО достоверно установлено, что среди детей, которые исходно имели их повышенный уровень, развитие рецидива тиреотоксикоза произошло у 67,6%, тогда как среди детей с нормальным уровнем АТ-ТПО — только у 33% ($\phi = 1,66$, $p = 0,04$). Это позволяет рассматривать исходный повышенный уровень АТ-ТПО в качестве одного из предикторов развития рецидива заболевания.

Сравнение детей с различными исходами БГ показало, что на момент манифестации заболевания дети, у которых впоследствии произошел рецидив, имели более высокие значения ЗИ. В связи с этим мы попытались оценить некое критическое значение показателя, позволяющее разделить выборку на 2 группы — с высокой и с низкой частотой рецидива — и сделать вероятностный прогноз возможного исхода. Полученная выборка детей была систематизирована в порядке возрастания ЗИ. Поиск разделяющей точки проводили с наибольших значений ЗИ. С этой целью проводили пошаговую процедуру увеличения объема группы с "высокими" значениями показателя с последующим расчетом частоты рецидива. Выяснилось, что в группе детей со значением ЗИ более 35 мл/м² частота возникновения рецидива приближается к 100%, при значениях ЗИ более 17,9 мл/м² частота возникновения рецидива превышает 70%, при более низких показателях ниже 70% (рис. 2). С целью более детального исследования качества дискриминации групп с различными исходами посредством ЗИ вычисляли значение критерия χ^2 для всех вариантов таблиц сопряженности, возникающих при разделе-

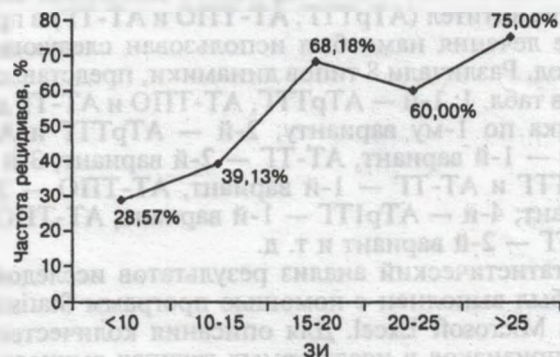


Рис. 2. Частота рецидивов тиреотоксикоза в зависимости от показателей ЗИ.

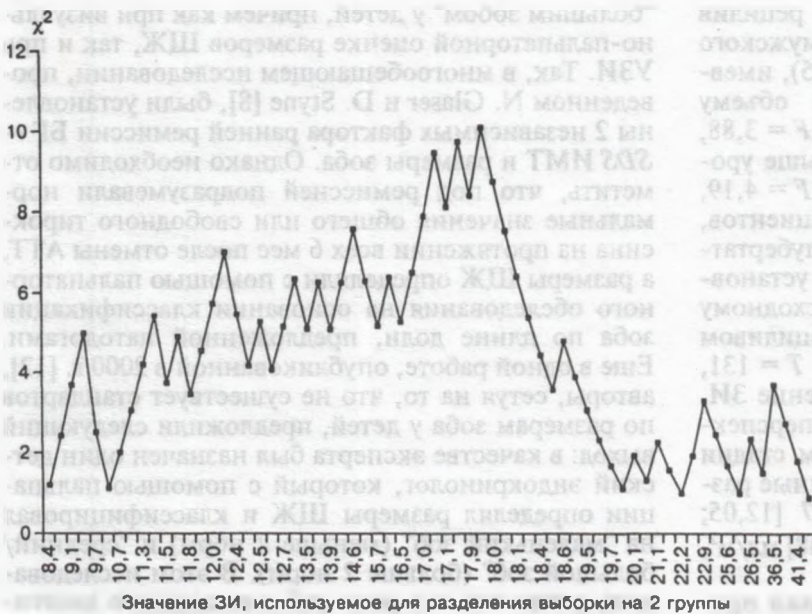


Рис. 3. Значения критерия χ^2 таблиц 2×2 , полученных для всех возможных критических значений ЗИ.

нии нашей выборки на группы в зависимости от значения ЗИ. Было установлено, что максимальные различия между двумя группами ($\chi^2 = 10,38$, $p = 0,001$, $df = 1$) имеют место при значениях ЗИ = 17,9 мл/м² (рис. 3). Использование двухвыборочного критерия Колмогорова—Смирнова подтверждает наши предположения. Максимальные различия функций распределения ЗИ в выборках детей с ремиссиями и рецидивами имеют место при значениях показателя 17–18 мл/м². Таким образом, можно говорить о том, что ЗИ = 17,9 мл/м² является критическим для прогнозирования исхода заболевания, т. е. при увеличении указанного значения показателя риск развития рецидива тиреотоксикоза существенно повышается.

Динамика АТ на фоне лечения. Одним из факторов, позволяющих прогнозировать течение БГ, может быть изменение уровня аутоантител на фоне терапии. Анализировали динамику АТрТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ. При сравнении детей с рецидивами и ремиссиями по каждому из АТ в отдельности достоверные различия были выявлены только по АТрТТГ. Среди детей с 1-м вариантом динамики (благоприятным) рецидив развился у 10, ремиссия — у 12 (54,5%), тогда как в группе со 2-м вариантом динамики (неблагоприятным) ремиссия имела место только у одного ребенка, а рецидив произошел у 17 (точный критерий Фишера; $p = 0,001$), т. е. при отсутствии снижения АТрТТГ менее чем на 50% от исходного уровня в течение 6 мес АТТ развитие рецидива тиреотоксикоза зафиксировано в 94,4% случаев. Однако положительная динамика только АТрТТГ не может однозначно прогнозировать дальнейшее течение процесса. В связи с этим было предпринято более детальное рассмотрение изменений уровня всех трех АТ на фоне АТТ. Была рассмотрена гипотеза о том, что исход можно оценить в результате комплексного анализа динамики по всем трем АТ. Результаты анализа представлены

на рис. 4, а расшифровку типов динамики см. в табл. 1. Очевидно, что можно выделить относительно благоприятные и неблагоприятные варианты течения аутоиммунного процесса. В случаях с благоприятными вариантами отмечается положительная динамика всех трех видов АТ (тип 1), либо АТрТТГ в комплексе с АТ-ТПО (тип 2) или с АТ-ТГ (тип 3). При неблагоприятных вариантах имеет место отрицательная динамика по всем АТ (тип 5) либо по двум из трех видов (типы 4 и 6), либо только по АТрТТГ (тип 8). Среди детей с благоприятными вариантами динамики ремиссии зафиксированы у 12 (66,6%), а рецидивы — у 6 (33,4%). В группе с неблагоприятными вариантами динамики — ремиссия — у 1 (5,9%) ребенка, рецидивы — у 16 (94,1%) детей. Различия достоверны (точный критерий Фишера — $p = 0,003$; $\chi^2 = 11,35$, $p = 0,0008$). Таким образом, в плане предсказания рецидива тиреотоксикоза комплексная оценка динамики всех АТ не имеет пре-

имуществ перед определением одних только АТрТТГ, однако в плане возможного прогнозирования ремиссии БГ дополнительную ценность приобретает выявление положительной динамики АТрТТГ в сочетании с каким-нибудь из антител (АТ-ТПО или АТ-ТГ).

Анализ факторов в зависимости от стадии пубертата. Учитывая существенные различия в исходах БГ у детей, находящихся в различных стадиях периода полового созревания, мы проанализировали влияние изучаемых факторов на достижение ремиссии или развитие рецидива отдельно в подгруппах "препубертат" и "пубертат" (табл. 3). Как указывалось выше, группы ремиссии и рецидива достоверно различались по возрасту, ППТ и ИМТ, однако при сравнении в подгруппах оказалось, что влияние этих факторов нивелируется в зависимости от стадии пубертата. Вместе с тем у детей, всту-

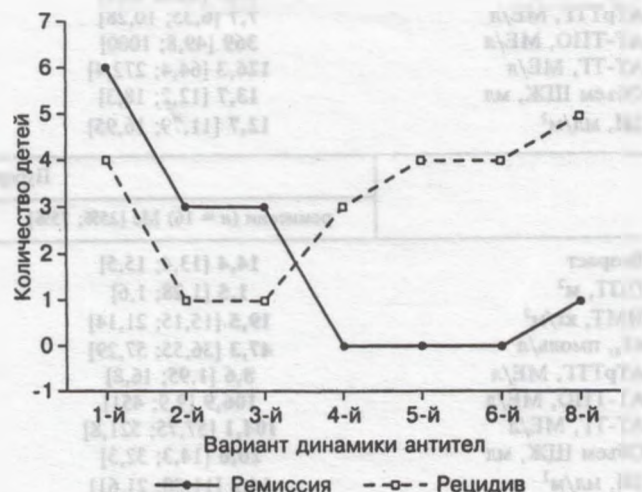


Рис. 4. Количество детей с ремиссией и рецидивом в зависимости от типа динамики антител.

пивших в период полового созревания, рецидив тиреотоксикоза чаще развивался у лиц мужского пола (точный критерий Фишера, $p = 0,015$), имевших большие размеры ЩЖ, как по объему ($T = 124$, $p = 0,015$), так и по ЗИ ($F = 3,88$, $p = 0,05$; но $T = 149$, $p = 0,07$), а также выше уровень АТ-ТПО при манифестации БГ ($F = 4,19$, $p = 0,048$; но $T = 90$, $p = 0,1$), чем у пациентов, достигших длительной ремиссии. У препубертатных детей, находящихся в ремиссии, были установлены существенные различия только по исходному уровню АТ-ТГ в отличие от пациентов с рецидивом тиреотоксикоза ($F = 6,44$, $p = 0,02$; но $T = 131$, $p = 0,082$). Кроме того, критическое значение ЗИ, установленное для всей выборки детей, в перспективе необходимо корректировать с учетом стадии пубертата, поскольку выявлены существенные различия в подгруппах "препубертата" (15,7 [12,05; 17,92] мл/м²) и "пубертата" (20,14 [16,47; 26,48] мл/м², $p = 0,04$).

Подавляющее большинство исследований прогностических факторов ремиссии БГ после АТТ прежде всего касаются взрослых пациентов и имеют разноречивые результаты. Единство взглядов просматривается прежде всего в отношении размеров зоба, величина которого обратно пропорциональна частоте ремиссии. При манифестации БГ у пациента, в том числе и ребенка, с большим зобом преимущественно планируется один из радикальных методов лечения. И если у взрослых в какой-то степени определены количественные градации "большого зоба" по данным УЗИ [2], то до сих пор не существует единого мнения, что же считать

"большим зобом" у детей, причем как при визуальной-пальпаторной оценке размеров ЩЖ, так и при УЗИ. Так, в многообещающем исследовании, проведенном N. Glaser и D. Styne [8], были установлены 2 независимых фактора ранней ремиссии БГ — SDS ИМТ и размеры зоба. Однако необходимо отметить, что под ремиссией подразумевали нормальные значения общего или свободного тироксина на протяжении всех 6 мес после отмены АТТ, а размеры ЩЖ определяли с помощью пальпаторного обследования на основании классификации зоба по длине доли, предложенной патологами. Еще в одной работе, опубликованной в 2000 г. [12], авторы, ссылаясь на то, что не существует стандартов по размерам зоба у детей, предложили следующий выход: в качестве эксперта был назначен один детский эндокринолог, который с помощью пальпации определял размеры ЩЖ и классифицировал на "маленький зоб" (меньше 2 норм) и "средний/большой зоб" (больше 2 норм). В этом исследовании, равно как и в ряде работ последнего десятилетия, не было выявлено влияния таких факторов, как возраст, пол, стадия пубертата,отягощенная наследственность, размеры зоба, уровень сТ₄ и АТрТТГ, наличие ЭО, на исходы АТТ БГ у детей [5, 10, 12, 13]. В отличие от них G. Mussa и соавт. [15] удалось установить отрицательное прогностическое влияние повышенного уровня АТрТТГ (ТВII) на исходы АТТ у детей, однако в исследование были включены 17 пациентов с БГ.

Акцентируем внимание, что мы не рассматривали значение такого актуального фактора, каковым является комплаентность пациента и его ро-

Таблица 3

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей в зависимости от стадии пубертата в группах ремиссии и рецидива

Показатель	Препубертат		Сравнение групп
	ремиссии ($n = 15$) Ме [25%; 75%]	рецидивы ($n = 8$) Ме [25%; 75%]	
Возраст, годы	9,7 [6,5; 11,3]	11,0 [9,3; 11,8]	$T = 44$; $p = 0,301$
ППТ, м ²	1,1 [0,92; 1,19]	1,1 [1,07; 1,23]	$T = 46$; $p = 0,366$
ИМТ, кг/м ²	15,1 [13,9; 18,6]	16,2 [14,89; 17,43]	$T = 52$; $p = 0,605$
сТ ₄ , пмоль/л	48,3 [39,8; 65,2]	60,8 [53,0; 74,65]	$T = 44,5$; $p = 0,317$
АТрТТГ, МЕ/л	7,7 [6,35; 10,28]	8,4 [5,07; 9,1]	$T = 10$; $p = 1,0$
АТ-ТПО, МЕ/л	369 [49,8; 1000]	339,7 [273; 526,6]	$T = 35,5$; $p = 0,785$
АТ-ТГ, МЕ/л	126,3 [64,4; 272,4]	992,1 [131; 1000]	$F = 6,44$; $p = 0,02$
Объем ЩЖ, мл	13,7 [12,2; 18,3]	15,1 [12,7; 20,1]	$T = 49$; $p = 0,477$
ЗИ, мл/м ²	12,7 [11,79; 16,95]	15,4 [11,94; 18,19]	$T = 43$; $p = 0,272$
	Пубертат		
	ремиссии ($n = 16$) Ме [25%; 75%]	рецидивы ($n = 28$) Ме [25%; 75%]	
Возраст	14,4 [13,4; 15,5]	15,4 [14,5; 16,5]	$T = 164$; $p = 0,143$
ППТ, м ²	1,5 [1,28; 1,6]	1,6 [1,54; 1,73]	$T = 92,5$; $p = 0,201$
ИМТ, кг/м ²	19,5 [15,15; 21,14]	19,5 [18,15; 21,71]	$T = 180,5$; $p = 0,288$
сТ ₄ , пмоль/л	47,3 [36,55; 57,29]	55,5 [44,95; 75,41]	$T = 146$; $p = 0,057$
АТрТТГ, МЕ/л	8,6 [1,95; 16,8]	8,9 [5,26; 40]	$T = 73$; $p = 0,176$
АТ-ТПО, МЕ/л	106,9 [9,9; 451]	565,8 [176,2; 991,7]	$F = 4,19$; $p = 0,048$
АТ-ТГ, МЕ/л	104,1 [57,75; 521,8]	150,1 [48,7; 666]	$T = 131$; $p = 0,807$
Объем ЩЖ, мл	20,6 [14,3; 32,3]	30,4 [25,5; 38,2]	$T = 124$; $p = 0,015$
ЗИ, мл/м ²	14,2 [11,08; 21,61]	18,7 [15,32; 23,06]	$F = 3,88$; $p = 0,05$

Примечание. В случаях слабой достоверности по критерию Манна-Уитни проводился дисперсионный анализ (выделено жирным шрифтом).

дителей в выборе метода лечения БГ. По нашему мнению, именно он оказывается ведущим и решающим на этапе планирования терапии.

Нам, так же как и большинству указанных выше авторов, не удалось установить влияния возраста, пола, отягощенной наследственности, факторов риска, антропометрических данных (ППТ, ИМТ), исходного уровня сТ₄ и АТрТТГ, а также наличия ЭО и изменения экзогенности ЩЖ при УЗИ на исходы АТТ у детей с БГ. Наряду с этим был выявлен ряд факторов, которые достоверно различались в группах детей с ремиссией и рецидивом, что в свою очередь может учитываться при планировании лечения БГ у детей. Так, отсутствие вторичных половых признаков у ребенка на момент манифестации БГ и небольшие размеры ЩЖ по данным УЗИ (ЗИ < 17,9 мл/м²) являются независимыми факторами, predisposing к достижению длительной ремиссии заболевания после отмены тиреостатической терапии. Дети, находящиеся в препубертате, имеют более высокие шансы для достижения ремиссии при меньших размерах ЩЖ (объем ЩЖ < 15 мл; рис. 5) и нормальных значениях АТ-ТГ. Для детей в пубертате в отношении ремиссии имеют значение только небольшие размеры ЩЖ (ЗИ < 17,9 мл/м²). Вместе с тем риск развития рецидива тиреотоксикоза на фоне или после окончания тиреостатической терапии значительно повышается при больших размерах зоба (объем ЩЖ > 25 мл; см. рис. 5), высоком уровне АТ-ТПО на момент манифестации БГ, а также у лиц мужского пола. В подобных случаях, вероятно, более оправдано планирование радикального лечения БГ изначально.

Кроме того, для определения дальнейшей тактики при выборе тиреостатической терапии, по нашему мнению, необходим динамический мониторинг всех аутоантител (АТрТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ) на фоне лечения. Данный фрагмент работы ограничивается оценкой динамики аутоантител в течение первых 6 мес терапии, поскольку принятие решения о целесообразности продолжения АТТ, особенно при рецидивирующем течении тиреотоксикоза, зачастую происходит именно в этот временной период. Установлено, что неблагоприятная динамика АТрТТГ (повышение, отсутствие динамики или снижение менее чем наполовину от исходного уровня) в течение 6 мес терапии, практически гарантирует развитие рецидива тиреотоксикоза в будущем (94,4% случаев). Однако положительная динамика одних только АТрТТГ не может с высокой точностью предсказать частоту развития ремиссии БГ. Использованный нами подход по комплексной оценке динамики нескольких аутоантител позволил повысить ценность изучаемых клинических данных в плане возможного прогнозирования ремиссии БГ. При сочетании положительной динамики какого-либо из антител (АТ-ТПО или АТ-ТГ) со снижением уровня АТрТТГ на фоне 6-месячного лечения случаи длительной ремиссии встречаются в 2 раза чаще рецидивов (66,6% против 33,4%). На наш взгляд, перспективным направлением является непрерывный мониторинг уровня АТ, вплоть до планируемой отмены терапии.

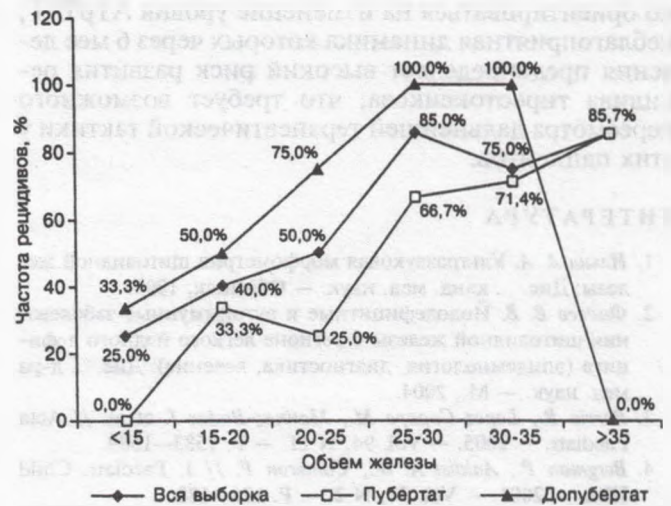


Рис. 5. Зависимость частоты рецидивов тиреотоксикоза от показателей объема ЩЖ в общей выборке детей и в подгруппах по стадиям пубертата.

В двух подобных исследованиях, проведенных у взрослых пациентов с БГ, авторы подчеркивают важную особенность именно планомерного снижения АТрТТГ (ТВII и TSAb) в процессе терапии, повышающей вероятность достижения стойкой ремиссии [14, 21]. В то время как отсутствие подобной динамики или сложный характер изменений АТрТТГ существенно повышали вероятность рецидива тиреотоксикоза.

В целом необходимо отметить, что каждый из установленных нами прогностических критериев достаточно силен при предсказании рецидива, сила же их в прогнозировании ремиссии БГ гораздо ниже. Тем не менее комплекс этих факторов может явиться основой для разработки единых показаний к тому или иному методу лечения БГ у детей. Выявленные при применении новых комплексных подходов тенденции в отношении оценки уровня аутоантител на фоне терапии, вероятно, обусловлены недостаточной по объему выборкой пациентов, что наряду с невысокой распространенностью БГ у детей диктует необходимость проведения крупных мультицентровых исследований.

Выводы

1. Консервативная терапия при манифестации БГ наиболее эффективна у детей, находящихся в препубертатном периоде, а также имеющих небольшие размеры ЩЖ по данным УЗИ (ЗИ < 17,9, мл/м²), поскольку вероятность достижения длительной ремиссии БГ у этих пациентов наиболее высока.

2. В связи с высоким риском развития рецидива тиреотоксикоза на фоне или после окончания тиреостатической терапии БГ изначально планирование радикального лечения более оправдано у детей, вступивших в период полового созревания, имеющих большой зоб (объем ЩЖ > 25 мл) и высокий исходный уровень АТ-ТПО, а также у лиц мужского пола.

3. В случае выбора АТТ независимо от исходных клинических факторов впоследствии целесообраз-

но ориентироваться на изменение уровня АТрТТГ, неблагоприятная динамика которых через 6 мес лечения предопределяет высокий риск развития рецидива тиреотоксикоза, что требует возможного пересмотра дальнейшей терапевтической тактики у этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильин А. А. Ультразвуковая морфометрия щитовидной железы: Дис. ... канд. мед. наук. — Обнинск, 1995.
2. Фадеев В. В. Йододефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита (эпидемиология, диагностика, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004.
3. Barrio R., Lopez-Capape M., Martinez-Badas I. et al. // Acta Paediatr. — 2005. — Vol. 94, N 11. — P. 1583–1589.
4. Bergman P., Auldust A. W., Cameron F. // J. Paediatr. Child Hlth. — 2001. — Vol. 37, N 2. — P. 176–182.
5. Boiko J., Leger J., Raux-Demay M. C. et al. // Arch. Pediatr. — 1998. — Vol. 5, N 7. — P. 722–730.
6. Dotsch J., Rascher W., Dorr H. G. // Paediatr. Drugs. — 2003. — Vol. 5, N 2. — P. 95–102.
7. Feldt-Rasmussen U., Schleusener H., Carayon P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 98–102.
8. Glaser N. S., Styne D. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 6. — P. 1719–1726.
9. Gruneiro-Papendieck L., Chiesa A., Finkielstein G., Heinrich J. J. // Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 16, N 9. — P. 1249–1255.
10. Jaruratanasirikul S., Leethanaporn K., Sriplung H. // J. Med. Assoc. Thai. — 2006. — Vol. 89, N 7. — P. 967–973.
11. Krassas G. E. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 407–414.
12. Lasar L., Kalter-Leibovici O., Pertzalan A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 10. — P. 3678–3682.
13. Leu S. W., Chi C. S., Shu S. G. // Acta Paediatr. Taiwan. — 2003. — Vol. 44, N 4. — P. 220–226.
14. Michelangeli V., Poon C., Taft J. et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8, N 2. — P. 119–124.
15. Mussa G. C., Corrias A., Silvestro L. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 2, N 4. — P. 537–541.
16. Read C. H. Jr., Tansey M. J., Menda Y. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 9. — P. 4229–4233.
17. Rivkees S. A., Sklar C., Freemark M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 11. — P. 3767–3776.
18. Rivkees S. A. // Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. — 2001. — Vol. 1, N 3. — P. 255–264.
19. Sherman J., Thompson G. B., Lief A. et al. // Surgery. — 2006. — Vol. 140, N 6. — P. 1056–1061.
20. Sugino K., Ito K., Mimura T. et al. // Thyroid. — 2004. — Vol. 14, N 6. — P. 447–452.
21. Takasu N., Yamashiro K., Komiya I. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 10. — P. 891–896.
22. Xu F., Sullivan K., Houston R. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140. — P. 498–504.

Поступила 26.03.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.441.006.5.06:616.441-008.61]-07:616.152.72

Т. П. Маклакова, Т. В. Аппельганс, В. Н. Зорина, О. Н. Бойко, А. В. Колбаско

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА ПРИ ДИФFUЗНОМ ЗОБЕ У КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ГОРНОГО АЛТАЯ

ГОУ ДПО Новокузнецкий институт усовершенствования врачей

Изучен метаболизм железа у коренных жителей монголоидной расы с диффузным эутиреоидным зобом и гипотиреозом, проживающих на высоте 2000 и 500 м в районах Горного Алтая. У жителей высокогорья с зобом и гипотиреозом по сравнению со здоровыми людьми выявлены более низкие значения гемоглобина, железа сыворотки крови, но более высокие показатели лактоферрина, молодых форм эритроцитов (ретикулоцитов) и билирубина. Это может носить приспособительный характер рационального использования кислорода организмом. Данное положение может подтверждаться отрицательной корреляцией показателей содержания железа в сыворотке крови с уровнем гормонов щитовидной железы и достоверными связями с металлопротеидами. У жителей села, расположенного на высоте 500 м, особых отличий в метаболизме железа среди лиц с повышенным и нормальным уровнем тиреотропного гормона не выявлено.

Ключевые слова: железо, гипотиреоз, высокогорье, адаптация.

Iron metabolism was studied in the mongoloid natives who had diffuse euthyroid goiter and hypothyroidism and who lived at heights of 2000 and 500 m in the areas of Gornyi Altai. As compared with healthy individuals, high-altitude dwellers were found to have the lower serum levels of hemoglobin and iron, but the higher levels of young erythrocytes (reticulocytes) and bilirubin. This may be adaptive for efficient oxygen uptake. This assumption may be confirmed by the negative correlation of the serum iron values with the level of thyroid hormones and with significant associations of metalloproteins. In the dwellers of a village located at a height of 500 m, no special iron metabolic features were revealed among the persons with increased and normal TSH levels.

Key words: iron, hypothyroidism, high-altitude, adaptation.

Заболевания щитовидной железы в настоящее время занимают ведущее место в структуре всех эндокринопатий. Прежде всего это объясняется широкой распространенностью диффузного зоба в йододефицитных районах России. Поскольку гормоны щитовидной железы играют ключевую роль в процессах потребления энергии организмом человека, в синтезе белков, опосредованно влияют на другие железы внутренней секреции, метаболизм железа не может оставаться интактным при патологии щитовидной железы [5]. Чаще зоб выявляет-

ся на фоне нормальных значений тиреоидных гормонов (эутиреоз) и несколько реже проявляется гипотиреозом. В литературе представлены различные значения границ референтных интервалов для тиреотропного гормона (ТТГ). Имеются данные о верхней границе 4 мМЕ/л, а также 3 мМЕ/л и даже 1,5 мМЕ/л [8, 10]. В частности, существуют рекомендации для интерпретации результатов исследования в зависимости от базального уровня ТТГ: ниже 0,1 мМЕ/л — гипертиреоз, от 0,3 до 3,5 мМЕ/л — эутиреоидный диапазон; от 3,5 до 10 мМЕ/л —