

НОВОСТИ МИРОВОЙ ТИРЕОИДОЛОГИИ

Перевод и комментарии д. м. н. В.В. Фадеева

1. Монотерапия Т4 или комбинированная терапия Т4 + Т3: результаты метаанализа

Grozinsky-Glasberg S., Fraser A., Nahshoni E. et al. *Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials* // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. V. 91. P. 2592–2599.

У ряда пациентов с гипотиреозом его симптомы сохраняются, несмотря на достижение на фоне монотерапии L-T4 нормального уровня ТТГ. Наряду с этим ряд исследований показали преимущества комбинированной терапии L-T4 + L-T3. Целью метаанализа явилось сравнение эффективности монотерапии L-T4 и комбинированной терапии L-T4 + L-T3 при гипотиреозе. Для поиска статей обращались к базам данных PubMed, EMBASE, LILACS, а также к базе данных Кокрановского регистра контролируемых исследований. Кроме того, использовались списки литературы отобранных исследований. В метаанализ были включены все контролируемые исследования, сравнивающие два варианта заместительной терапии манифестного гипотиреоза у взрослых. Они были отобраны двумя независимыми исследователями. В итоге в метаанализ вошли 11 исследований, в которые в общей сложности были включены 1216 пациентов. По объединенным данным каких-либо преимуществ монотерапии L-T4 или комбинированной терапии L-T4 + L-T3 выявлено не было. В метаанализе сопоставлялось влияние двух вариантов лечения на такие симптомы и показатели, как различные болевые ощущения, депрессия, тревожность, утомляемость, качество жизни, вес тела, уровень холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП. Два варианта лечения не отличались по частоте побочных эффектов заместительной терапии (передозировки). Авторы делают вывод о том, что монотерапию L-T4 по-прежнему следует рассматривать как метод выбора заместительной терапии гипотиреоза.

Комментарий

Результат этого метаанализа скорее закономерен. Очевидно, что большая часть компенсированных на монотерапии пациентов чувствует себя вполне нормально, хотя и появились работы, в которых гово-

рится, что качество жизни этих больных несколько уступает таковому у лиц без гипотиреоза. В связи с этим при создании столь большой группы пациентов какие-либо отличия вариантов терапии будут нивелированы. На мой взгляд, основной проблемой является объективное выделение подгруппы пациентов, у которых комбинированная терапия имеет преимущества, а, судя по клиническому опыту, такие есть, пусть их и немного. Другими словами, в перспективе хотелось бы получить какие-то дополнительные (помимо ТТГ) лабораторные показатели, оценивающие эффекты тиреоидных гормонов (маркеры периферических эффектов тиреоидных гормонов).

2. Субклинические нарушения функции щитовидной железы и когнитивная функция у подростков

Wu T., Flowers J.W., Tudiver F., Wilson J.L., Punyasavatsut N. *Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States* // BMC Pediatr. 2006. V. 19. P. 6–12.

Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) играют важную роль в развитии центральной нервной системы. Целью исследования, проведенного в США, явилось изучение когнитивного статуса подростков с субклиническими нарушениями функции ЩЖ. В него были включены 1327 подростков в возрасте 13–16 лет, которые до этого участвовали в III национальном исследовании здоровья (NHANES III). Проводилось исследование уровня Т4, ТТГ, на основании которого были выделены группы подростков с субклиническим гипотиреозом, субклиническим тиреотоксикозом и эутиреозом. Когнитивная функция оценивалась при помощи тестов WRAT-R (Wide Range Achievement Test-Revised) и шкалы Векслера для детей (WISC-R), а также скорректированных с учетом возраста шкал по арифметике, чтению и блочной конструкции. В результате субклинический гипотиреоз был выявлен у 1,7%, а субклинический тиреотоксикоз — у 2,3% подростков. Оценка когнитивной функции показала, что общий балл изученных шкал имел тенденцию быть более низким у подростков с субклиническим тиреотоксикозом, а более высоким — с субклиническим гипотиреозом по сравне-

нию с группой без нарушений функции ЩЖ. У подростков с субклиническим гипотиреозом были выявлены статистически значимо лучшие показатели по блочной конструкции и чтению по сравнению с контрольной группой даже после внесения поправок на пол, возраст и уровень доходов в семье. Сделан вывод о том, что субклинический гипотиреоз у подростков ассоциирован с лучшими показателями по отдельным шкалам, оценивающим когнитивную функцию, тогда как субклинический тиреотоксикоз несет риск ее нарушения.

Комментарий

Интересная работа, и как всякое исследование, использующее некие шкалы, ставит много вопросов. Для себя я вынес из нее следующее. Во-первых, на мой взгляд, для детей с субклиническим гипотиреозом, вполне приемлем тот алгоритм действий, который принят у взрослых, когда вопрос о назначении заместительной терапии не решается сразу, то есть при первом же выявлении повышенного уровня ТТГ, а откладывается до получения результатов динамического наблюдения. Не будем впадать в крайности и говорить, что субклинический гипотиреоз у детей — это хорошо, но, по крайней мере, пусть это будет не так ужасно, что ребенку нужно сразу назначать тироксин (особенно памятуя о возможной транзиторности АИТ у детей и подростков). Во-вторых, субклинический тиреотоксикоз у детей небезобиден (опять же, как и у взрослых). Стойкий субклинический тиреотоксикоз у детей встречается достаточно редко и особого обсуждения требует, пожалуй, его медикаментозный вариант. Не раз приходилось слышать о том, что дети прекрасно переносят супрессивную терапию L-T4, при которой ТТГ подавляется аж до нуля. Такое лечение, как ни печально, не дрогнувшей рукой, очень часто назначается детям (чуть не написал “ни в чем не повинным”), у которых объем ЩЖ (непонятно, зачем измеренный!) превысил некую гипотетическую норму, а потом не снизился на фоне терапии препаратами йода до этой нормы, а точнее, одной из норм, которые щедро придумывают многочисленные исследователи. Не хочется здесь рассуждать о смысле всего этого, просто давайте заметим: не так уж, наверное, безобиден у детей субклинический тиреотоксикоз.

3. Уровень ТТГ и болезнь Альцгеймера: результаты 6-летнего проспективного исследования

Annerbo S., Wahlund L.O., Løkke J. The significance of thyroid-stimulating hormone and homocysteine in the development of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: a 6-year follow-up study // *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2006. V. 21. P. 182–188.

Умеренные когнитивные нарушения (УКН) представляют собой промежуточный этап между нормальными возрастными изменениями и болезнью Альцгеймера (БА). Целью исследования явилось изучение прогностического значения таких параметров, как уровень витамина B₁₂, фолиевой кислоты, гомоцистеина, уровня тиреоидных гормонов и ТТГ для развития БА у лиц с УКН. В исследование были включены 93 пациента с УКН, которые наблюдались на протяжении 6 лет. За это время у 34 пациентов развилась БА. На основании проведенных расчетов, отношение шансов развития БА для отдельных факторов составило: 1,084 для возраста, 0,287 для уровня ТТГ, 1,287 для уровня гомоцистеина в возрасте 60 лет и 1,087 — в 65 лет. Низкий уровень ТТГ в сочетании низким балом по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination) и высоким уровнем гомоцистеина был расценен как прогностический фактор развития БА у лиц с УКН. Эти данные позволяют рекомендовать оценку уровня ТТГ у лиц с УКН. Кроме того, их следует иметь в виду при проведении у таких пациентов заместительной терапии гипотиреоза.

4. Селен и аутоиммунный тиреоидит

Turker O., Kumanlioglu K., Karapolat I., Dogan I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses // *J. Endocrinol.* 2006. V. 190. P. 151–156.

Целью исследования явилось изучение влияния длительной (9 мес) терапии различными дозами (200 и 100 мкг в день) L-селенометионина на различные показатели при АИТ. Оно включало три фазы.

Первая фаза: 88 женщин с АИТ (средний возраст — 40,1 ± 13,3 года) были рандомизированы на две группы с учетом их исходного уровня ТТГ, АТ-ТПО и возраста. Все пациентки получали L-T4 и уровень ТТГ поддерживался ≤ 2 мЕд/л. **Группа S2** (n = 48, средний уровень АТ-ТПО 803,9 ± 483,8 мЕд/л) получала 200 мкг L-селенометионина в день в течение 3 мес, а **группа С** (n = 40; АТ-ТПО — 770,3 ± 406,2 мЕд/л) получала плацебо.

Вторая фаза. 40 добровольцев из группы S2 были рандомизированы на две подгруппы с учетом возраста и уровня АТ-ТПО. **Подгруппа S22** (n = 20) продолжала принимать L-селенометионин в дозе 200 мкг в день, тогда как в другой (**подгруппа S21**) его доза была снижена до 100 мкг в день.

Третья фаза. 12 пациентов из группы S22 (на этот раз **группа S222**) продолжали принимать 200 мкг/сут L-селенометионина, тогда как 12 пациентам из группы S21 (теперь **группа S212**) доза препарата была увеличена до 200 мкг/сут. Уровень АТ-ТПО статистически значимо снизился в группе

S2 (26,2%; $p < 0,001$), группе S22 (23,7%; $p < 0,01$) и группе S212 (30,3%; $p < 0,01$). В группах С и S222 он оставался неизменным. Уровень АТ-ТПО статистически значимо повысился в группе S21 (38,1%; $p < 0,01$). Значимое снижение уровня АТ-ТГ произошло только в группе S2 (5,2%; $p < 0,01$). Терапия L-селенометионином приводит к снижению уровня АТ-ТПО у пациентов с АИТ, но для этого требуются дозы, превышающие 100 мкг/сут. Кроме того, влияние селена на уровень АТ-ТПО со временем постепенно ослабевает.

Комментарий

Исследование, безусловно, весьма ценно, и число работ на эту тему с каждым годом становится все больше. Пропорционально растет число выпускаемых пищевых добавок, содержащих селен. Не все работы делают вывод о благотворном влиянии селена на течение АИТ. В отношении этого исследования, хотелось бы заметить, что все включенные в него пациентки уже получали заместительную терапию L-T4, то есть с клинической точки зрения динамика уровня АТ-ТПО особого значения для них уже не имела. Лично я пока не готов назначать селен своим пациентам с АИТ и не только в связи с тем, что такое назначение пока не имеет достаточной доказательной базы, но и потому, что не хочу снискать славу доктора, рекомендующего пищевые добавки. На мой взгляд, эта и другие работы, посвященные использованию селена при АИТ, имеют большее значение для фундаментальной иммунологии ЩЖ, поскольку изучение механизма действия селена на аутоиммунный процесс в ЩЖ может способствовать пониманию патогенеза последнего.

5. Уровень ТТГ и эффективность терапии антидепрессантами

Brouwer J.P., Appelhof B.C., Peeters R.P. et al. Thyrotropin, but not a polymorphism in type II deiodinase, predicts response to paroxetine in major depression // Eur. J. Endocrinol. 2006. V. 154. P. 819–825.

Причины различного ответа на терапию антидепрессантами у отдельных пациентов с большими депрессивными расстройствами в настоящее время неизвестны. Целью этого исследования явилось изучение возможной зависимости ответа на терапию антидепрессантами от показателей, характеризующих работу гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и полиморфизма фермента дейодиназы 2-го типа (D2), который катализирует превращение T4 в T3 в головном мозге. В исследование были включены 98 пациентов с большими депрессиями (DSM-IV), которым назначался пароксетин. У них изучался уровень ТТГ, fT4, динамика ТТГ в тесте с ТРГ. Кроме того, оценивался полиморфизм последовательности

D2 (Thr92Ala). В результате хороший ответ на терапию пароксетином был отмечен у 48 из 98 пациентов (49%). После того как из расчетов были исключены пациенты с субклиническим гипотиреозом и носители АТ-ТПО ($n = 16$), оказалось, что более высокий уровень ТТГ был статистически значимо ассоциирован с лучшим ответом на терапию пароксетином. Следует отметить, что у пациентов — гетерозигот по полиморфизму D2 (44%), определялся несколько более низкий уровень ТТГ ($p = 0,03$) по сравнению с другими пациентами (47%). Влияния полиморфизма D2 в ответ на терапию антидепрессантами выявлено не было. Авторы делают вывод о том, что более высокий уровень ТТГ ассоциирован с лучшим ответом на терапию пароксетином у пациентов с большими депрессиями.

6. Потребление йода и эффективность тиреостатиков

Hiraiwa T., Ito M., Imagawa A., Takamatsu J. et al. Restriction of dietary Iodine does not ameliorate the early effect of anti-thyroid drug therapy for Graves' disease in an area of excessive iodine intake // J. Endocrinol. Invest. 2006. V. 29. P. 380–384.

Зависимость эффективности тиреостатической терапии при болезни Грейвса (БГ) от уровня потребления йода хорошо известна. Тем не менее не вполне понятно, может ли ограничение потребления йода как-то отразиться на эффективности тиреостатиков. Изучение этого вопроса и стало целью исследования, в которое вошли пациенты из Японии, для которых типично избыточное потребление йода. Авторами было предпринято проспективное клиническое исследование, в которое был включен 81 пациент с впервые выявленной БГ, которые были разделены на 2 группы: в одной было рекомендовано сокращение потребления йода, а в другой нет (контрольная). В исследовании, на протяжении первых 8 нед тиреостатической терапии, изучался уровень йодурии, тиреоидных гормонов и антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ). Уровень йодурии в группе, где ограничивалось потребление йодсодержащих продуктов, был статистически значимо ниже, чем в контрольной ($p = 0,043$). Тем не менее каких-либо значимых отличий по динамике уровня тиреоидных гормонов и АТ-рТТГ между двумя группами выявлено не было. Авторы сделали вывод о том, что ограничение потребления йода никак не отражается на эффективности тиреостатической терапии БГ в регионах с избыточным потреблением йода.

Комментарий

Авторы пришли к важному для себя выводу: в Японии нет смысла рекомендовать пациентам с БГ, ко-

торые получают терапию тиреостатиками, ограничивать потребление йодсодержащих продуктов. Это, безусловно, важно, но, по большому счету, куда интереснее вопрос не о том, когда — на неделю раньше или позже, пациент, получающий тиреостатики, достигнет эутиреоза, а то, как потребление йода отразится на исходе полного курса тиреостатической терапии.

7. Динамика дозы L-T4 и симптомы гипотиреоза

Walsh J.P., Ward L.C., Burke V. et al. *Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial* // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. V. 91. P. 2624–2630.

В последнее время формируется несистематизированное и достаточно умозрительное представление о том, что индивидуально подобранная терапия L-T4 при первичном гипотиреозе, которая обеспечивает поддержание уровня ТТГ в нижнем диапазоне референсного интервала, обеспечивает лучшее самочувствие и качество жизни пациента. Целью исследования явилось изучение того, приведет ли назначение заместительной терапии, обеспечивающее поддержание уровня ТТГ менее 2,0 мЕд/л, к улучшению самочувствия пациента. Авторами было организовано двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с перекрестным дизайном. В него были включены 56 пациентов (52 женщины) с первичным гипотиреозом, которые получали L-T4 в дозе ≥ 100 мкг/сут с исходным уровнем ТТГ 0,1 — 4,8 мЕд/л. Каждый пациент исследовался на фоне приема **трех режимов дозирования L-T4**: низкая, средняя и большая дозы. Проводилась оценка самочувствия и выраженности симптомов гипотиреоза по визуально-аналоговой шкале, качества жизни (общее состояние здоровья — 28, короткая форма — 36, шкала симптомов тиреоидной патологии), а также тесты на когнитивную функцию. В результате средний уровень ТТГ у пациентов, на фоне трех режимов дозирования L-T4, составил $2,8 \pm 0,4$ мЕд/л, $1,0 \pm 0,2$ мЕд/л и $0,3 \pm 0,1$ мЕд/л. Какой-либо динамики со стороны самочувствия, выраженности симптомов, качества жизни и когнитивной функции на фоне изменения дозы L-T4 выявлено не было. Авторы делают вывод о том, что небольшое изменение дозы L-T4 у пациентов с гипотиреозом не отражается на изменении самочувствия и качества жизни, несмотря на динамику уровня ТТГ. Эти данные не поддерживают формирующееся представление о необходимости поддержания на фоне заместительной терапии L-T4 низконормального уровня ТТГ.

8. Снова метаанализ по субклиническому гипотиреозу

Rodondi N., Aujesky D., Vittinghoff E. et al. *Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis* // Am. J. Med. 2006. V. 119. P. 541–551.

По данным многих исследований субклинический гипотиреоз (СГ) ассоциирован с гиперхолестеринемией и повышенным риском развития атеросклероза, тем не менее данные о риске развития ИБС при СГ остаются противоречивыми. Авторы предприняли метаанализ работ, изучавших взаимосвязь субклинического гипотиреоза и ИБС. База данных MEDLINE была проанализирована с 1966-го по апрель 2005 года. Отбор статей, вошедших в анализ, осуществлялся независимо двумя авторами. В результате было отобрано 14 работ, отвечающих критериям, необходимым для проведения метаанализа. Оказалось, что СГ все-таки приводит к повышению риска ИБС: суммарное отношение шансов 1,65 (95% ДИ — 1,28–2,12). Суммарное отношение шансов развития ИБС при СГ в 9 исследованиях, где было возможно провести поправку на возраст и демографические характеристики, составило 1,81 (ДИ — 1,38–2,39) и 2,38 (ДИ — 1,53–3,69) после объединения исследований, в которых в расчет принимались другие факторы сердечно-сосудистого риска. При группировке исследований по их дизайну была выявлена аналогичная тенденция, но менее выраженная в пяти проспективных когортных исследованиях (отношение шансов — 1,42; ДИ 0,91 — 2,21), чем в исследованиях случай—контроль (отношение шансов 1,72; ДИ — 1,25–2,38). Авторы делают вывод о том, что проведенный метаанализ свидетельствует о том, что субклинический гипотиреоз ассоциирован с повышенным риском развития ИБС. Необходимо проведение качественных исследований, изучающих возможность снижения риска ИБС на фоне заместительной терапии L-T4 при СГ.

9. Снова субклинический гипотиреоз и липиды

Iqbal A., Jorde R., Figenschau Y. *Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study* // J. Intern. Med. 2006. V. 260. P. 53–61.

Целью исследования было изучение взаимосвязи между уровнем ТТГ и показателями липидного спектра. По дизайну речь шла о перекрестном эпидемиологическом исследовании, производными которого явились исследование случай—контроль и двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. В популяционном исследовании, проведенном в го-

роде Тромсо, осуществлялось определение уровня ТТГ, общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), ЛПВП и ЛПНП у 5143 жителей. В дальнейшем были отобраны пациенты с субклиническим гипотиреозом (СГ), и у них было дополнительно проведено определение уровня аполипопротеинов А1 (Апо-А1) и аполипопротеинов В (Апо-В). После этого пациенты с СГ были включены в исследование, подразумевавшее назначение заместительной терапии L-T4 сроком на 1 год. В результате выяснилось, что по данным популяционной части исследования уровень ТТГ статистически значимо положительно коррелировал с уровнем ТГ и ЛПНП у лиц обоего пола. Тем не менее для женщин эта корреляция не сохранила статистическую значимость после перерасчета с учетом возраста и ИМТ. Уровень ЛПНП был значимо выше, а уровень Апо-В1 значимо ниже среди 84 пациентов с СГ по сравнению со 145 представителями контрольной группы. У женщин с СГ, кроме того, определялся более высокий уровень ТГ. В заключительном двойном слепом плацебо-контролируемом фрагменте исследования (32 пациента получали L-T4, а 32 — плацебо) было обнаружено статистически значимое снижение уровня Апо-В на фоне терапии L-T4. У пациентов с СГ, у которых к концу исследования уровень ТТГ был в пределах 0,2–2,0 мЕд/л, уровни ТГ и ЛПНП оказались статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. В заключение авторы сделали вывод о том, что уровень ТТГ положительно коррелирует с уровнями ТГ и ЛПНП, а также о том, что на фоне терапии L-T4 при СГ происходит снижение уровня этих показателей липидного спектра.

10. Ланреотид при офтальмопатии Грейвса

Chang T.C., Liao S.L. Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: A double-blind randomized,

placebo-controlled clinical trial // J. Endocrinol. Invest. 2006. V. 29. P. 413–422.

Аналоги соматостатина в последнее десятилетие изучаются в качестве альтернативного метода лечения эндокринной офтальмопатии (ЭОП). Большинство исследований, посвященных этой проблеме, были неконтролируемыми или включали достаточно мало пациентов. В данном случае было предпринято достаточно крупное проспективное рандомизированное контролируемое исследование, целью которого явилась оценка эффективности ланреотида длительного действия при ЭОП. В него вошли 60 пациентов с активной ЭОП, которые каждые 2 нед получали в/м инъекции 30 мг ланреотида или плацебо на протяжении 12 нед. Основным критерием оценки эффективности явилась шкала клинической активности ЭОП (Clinical Activity Score — CAS). Изучалась выраженность и динамика таких изменений, как проптоз, диплопия, эрозии и язвы роговицы, острота зрения, подвижность глазодвигательных мышц (ГДМ) и внутриглазное давление. Спустя 12 нед средний показатель CAS не стал статистически значимо меньше в группе, получавшей ланреотид, по сравнению с группой плацебо. Выраженность проптоза к концу исследования между группами также не отличались. Только лишь диплопия при взгляде вниз к концу исследования оказалась значимо менее выражена в группе, получавшей ланреотид ($p = 0,03$). На протяжении двух лет последующего проведенному исследованию наблюдения 14 пациентам в группе плацебо и 10 пациентам, получавшим ланреотид, потребовалось хирургическое лечение ЭОП ($p = 0,29$). Шесть пациентов из группы плацебо и два из основной группы получали курсы пульс-терапии метилпреднизолоном ($p = 0,25$). В заключение авторы делают вывод о том, что ланреотид не превышает по эффективности плацебо в лечении ЭОП.