

## КАКИЕ ЖЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПРИ ВЫБОРЕ ТИРЕОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА У ДЕТЕЙ?

А.В. Кияев<sup>1</sup>, М.Н. Сумин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург;

<sup>2</sup> Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург

2008 г. ознаменовался публикацией результатов первых двух проспективных исследований, посвященных изучению прогностических факторов исходов тиреостатической терапии болезни Грейвса (БГ) у детей [1, 2]. До этого в литературе имелись немногочисленные работы, основанные на ретроспективном анализе данных и обладающие менее высоким уровнем доказательности. (Позволим себе включить в этот список и нашу работу.) [3–11].

Необходимо отметить, что до настоящего момента среди детских эндокринологов как в РФ, так и зарубежом отсутствует консенсус по наблюдению и лечению детей и подростков с БГ. Причинами этого являются низкая распространенность БГ у детей, сложившиеся десятилетиями традиционные походы к лечению тиреотоксикоза в той или иной стране мира, а также определенные трудности в организации крупных мультицентровых исследований в этой возрастной группе.

Целью настоящей публикации является анализ установленных прогностических факторов исходов тиреостатической терапии у детей с акцентом на их использование в реальной клинической практике детского эндокринолога.

Приводим собственное резюме проспективных исследований.

Glaser N.S., Styne D.M. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study // *Pediatrics*. 2008. V. 121. N 3. P. 481–488.

*Критерии включения:* возраст до 18 лет, лабораторно подтвержденные тиреотоксикоз и его аутоиммунное происхождение.

*Критерии исключения:* наличие в анамнезе указаний на предшествующие тиреоидные аутоиммунные расстройства и прием антитиреоидной терапии, автономно функционирующие узлы ЩЖ, гипертиреоидная фаза АИТ (низкий захват радиоiodа при радиоизотопном сканировании и/или отсутствие АТ-рТТГ).

*Из протокола исследования* вызывают интерес следующие аспекты:

1. Градация зоба на основании авторской классификации, основанной на пальпаторном измерении длины долей и их процентном увеличении в зависимости от возраста.

2. Дополнительное определение, помимо стандартных в подобных исследованиях лабораторных показателей, общего трийодтиронина (Т3) в динамике и антинуклеарных антител (ANA) исходно. Кроме этого, авторами введен еще один показатель — достижение эутиреоза в течение первых 3 мес терапии пропилтиоурацилом (ПТУ).

3. Схема «блокируй и замещай» включала трехкратный прием ПТУ в неизменной на протяжении 2 лет дозе 5–7 мг/кг и подключение левотироксина в возрастных дозировках (от 2 до 4 мкг/кг) после нормализации св.Т4 с последующей коррекцией его дозы с целью достижения нормальных значений ТТГ и св.Т4.

4. Единственным критерием отмены терапии являлась ее длительность (2 года). Рецидив тиреотоксикоза фиксировался только в течение первого года после отмены.

5. Для одномерного статистического анализа количественных данных использовался t-критерий Стьюдента, качественных — критерий хи-квадрат,

Адрес для корреспонденции: 620149, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, 32. Областная детская клиническая больница Кияеву А.В. thyroend@mail.ru.

а для многомерного анализа — методы множественной логистической регрессии и бинарного рекурсивного разделения (*binary recursive partitioning*, суть которого будет представлена ниже).

#### Основные результаты

Из 70 детей, включенных в исследование за 5-летний период в 7 клиниках Северной Калифорнии, 19 пациентов выбыли из него по разным причинам. 15 из 51 (29%) ребенка достигли ремиссии. В результате проведения одномерного анализа в группе ремиссии установлены достоверно более низкие исходные значения общего Т3 ( $p = 0,04$ ) и св.Т4 ( $p = 0,02$ ) в отличие от пациентов из группы рецидива. Кроме того, у детей, достигших ремиссии, более часто появлялся эутиреоз в первые 3 мес терапии ПТУ в отличие от пациентов с рецидивом тиреотоксикоза (82 против 29%;  $p = 0,003$ ). Дозы препарата в группах при этом не различались ( $p = 0,62$ ). Отметим, что 98% детей при манифестации БГ имели положительные ТВП (иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ с рецептором), в то время как TSI (антитела, стимулирующие рТТГ) были позитивны только в 51% случаев. Методом множественной логистической регрессии установлено, что только хороший ответ на терапию ПТУ был ассоциирован с ранней ремиссией БГ ( $p = 0,01$ ). При применении метода бинарного рекурсивного разделения наиболее существенным также был более быстрый ответ на терапию ПТУ. Далее была использована стратификация (разделение, расслоение) всей выборки на 2 группы пациентов: ответивших ( $n = 26$ ) и неответивших ( $n = 25$ ) на терапию ПТУ. Группу «ответивших» разделили еще на 2 подгруппы по возрасту: младше и старше 14,5 года. Оказалось, что 5 из 6 (83%) детей старше 14,5 года достигли ранней ремиссии в отличие от более младших, которых было только 7 из 20 (35%). С другой стороны, группу «неответивших» на терапию ПТУ тоже разделили на 2 подгруппы в зависимости от исходного уровня общего Т3 (уровень разделения — 383 нг/дл). Установлено, что 2 из 6 (33%) пациентов с уровнем Т3 ниже указанного достигли ремиссии в отличие от детей, имевших более высокий уровень Т3, — 1 из 19 (5%).

Авторы заключают, что дети с манифестацией тиреотоксикоза в возрасте 14–15 лет и имеющие хороший ответ на терапию ПТУ (достижение эутиреоза в течение 3 мес) наиболее часто достигают ранней ремиссии БГ. Эти пациенты должны продолжать анти тиреоидную терапию, так как имеют хороший прогноз ремиссии тиреотоксикоза. Дети с повышенной концентрацией тиреоидных гормонов, сохраняющейся спустя 3 мес тиреостатической терапии, а также с очень высоким исходным уровнем общего Т3 практически не имеют шансов для достижения

ремиссии БГ. Выявленные факторы должны быть учтены при планировании терапии БГ у детей, а для пациентов при отсутствии предикторов ремиссии можно обсуждать альтернативные методы лечения.

#### Комментарий

В первую очередь требует обсуждения предлагаемая схема терапии ПТУ: **ежедневный трехкратный прием препарата в максимальной дозе на протяжении 2 лет**. Предполагая отсутствие существенных различий в комплаентности между детьми из РФ и США, возможность соблюдения такого режима терапии как минимум в половине случаев представляется весьма сомнительной. Вероятно, вследствие этого основное место в исследовании и отводится так называемому быстрому, т. е. **через 3 мес терапии**, достижению эутиреоза. Исходя из собственного опыта, сложно представить пациента, ежедневно принимающего тиреостатический препарат (не принципиально какой) в максимальной дозе на протяжении 3 мес и не достигшего эутиреоза (большая часть детей наверняка будет иметь гипотиреоз). Однако в представленной работе всего половина детей (26 из 51) достигает желаемого эффекта. Далее авторы, применяя достаточно редкий для клинических исследований, но вместе с тем интересный и заслуживающий внимания статистический метод, делают вывод о том, что дети в возрасте 14–15 лет имеют более высокие шансы для достижения и сохранения ремиссии в течение 1 года после отмены двухлетнего курса терапии. Из тех же 25 детей, которые не ответили на терапию ПТУ, всего 3 достигли ремиссии, причем двое из них имели более низкий уровень общего Т3 при манифестации (лабораторная дилемма).

Kaguelidou F., Alberti C., Castanet M., Guitteny M.A., Czernichow P., Leger J. and the French Childhood Graves' Disease Study Group. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment // J. Clin. Endocrin. Metab. 2008. V. 93. N 10. P 3817–3826.

**Критерии включения:** диагноз БГ устанавливался при наличии типичных клинических проявлений тиреотоксикоза в сочетании со сниженным ТТГ, повышенных значениях тиреоидных гормонов (св.Т4 и/или св.Т3), а также существенно повышенных титрах АТ-рТТГ и/или АТ-ТПО.

**Критерии исключения:** неонатальный гипертиреоз.

#### Из протокола исследования:

1. Начальная доза карбимазола назначалась в один или два приема и варьировала от 0,5 до 0,7 мг/кг/сут в зависимости от тяжести тиреотоксикоза. Планировалось использование схемы «блоки-

руй» с уменьшением исходной дозы на 20–40% для поддержания эутиреоза, однако индивидуально в 84 случаях добавлялся левотироксин; планируемая продолжительность курса —  $24 \pm 3$  мес.

2. Авторы классифицировали исходные клинические проявления как тяжелые, если у пациента присутствовали как минимум 2 из следующих признаков: тахикардия (более 100 уд./мин), артериальная гипертензия, снижение веса (более 1 кг) и глазные симптомы. Кроме того, использовали разделение пациентов на 2 группы по этнической принадлежности: европеоидная раса (ЕР) и неевропеоидная (уроженцы Африки, Азии и Карибских островов — НР). Для оценки объема ЩЖ использовалось УЗИ, выполняемое одним исследователем, а размеры группировались на 4 категории: нет зоба, маленький зоб (не более чем в 1,5 раза больше нормального возрастного объема), средний (в 1,5–2,5 раза больше) и большой зоб (более чем в 2,5 раза). Для коррекции межлабораторных различий в определении АТ-рТТГ двумя разными методами также был использован подход кратности превышения нормального уровня.

3. Рецидив тиреотоксикоза диагностировался при пониженных значениях ТТГ в сочетании с повышением св.Т4 и/или св.Т3 как при отмене, так и на фоне тиреостатической терапии.

4. Для первичного статистического анализа количественных данных использовался критерий Уилкоксона, качественных — критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера, а для «анализа выживаемости» — метод Каплан — Майера и пропорциональная модель Кокса.

#### *Основные результаты*

Из 154 пациентов (36 мужчин и 118 женщин), включенных в исследование за период с 1997 по 2002 гг., 7 детей выбыли из него по разным причинам. 83 из 147 детей (56%) соблюдали длительность лечения согласно протоколу от 21 до 27 мес, а 64 (44%) не соответствовали ему (20 детей принимали препараты от 12 до 20 мес, а 44 — от 27 до 64 мес). Медиана продолжительности терапии составила 25 мес. В течение первого года после отмены терапии рецидив тиреотоксикоза развился у 87 детей (59%). Из 58 пациентов с ремиссией БГ после 1 года наблюдения (два выбыли из исследования) еще у 12 развился рецидив в течение второго года. Таким образом, к окончанию двухлетнего периода после отмены терапии всего 40 детей (27,2%) оставались в ремиссии БГ. Следует отметить, что из 99 детей, у которых развился рецидив тиреотоксикоза, 67 отменили терапию по рекомендации доктора, у 5 рецидив развился после снижения дозы препарата, а 27 пациентов отменили лечение самостоятельно. Рассчитанная частота развития рецидива у детей, которые лечились

менее 2 лет, составила 83% (95% ДИ: 71–92%), а у лечившихся дольше этого срока — 60% (95% ДИ: 50–70%).

При анализе исходных клинических данных достоверные различия авторы получили между двумя группами пациентов, разделенных по возрасту (менее или равно 5 лет ( $n = 17$ ) и старше 5 лет ( $n = 137$ )), этнической принадлежности (ЕР ( $n = 123$ ) и НР ( $n = 31$ )). Выявлены более высокие показатели АТ-рТТГ у детей младше 5 лет по сравнению с более старшими. Кроме того, дети НР оказались существенно моложе и имели более высокие значения уровня св.Т4, св.Т3 и АТ-рТТГ по сравнению с пациентами ЕР. При проведении первичного статистического анализа выявлено достаточно много факторов, ассоциированных с рецидивом тиреотоксикоза (более молодой возраст ( $p = 0,05$ ), НР ( $p = 0,0003$ ), более тяжелые клинические проявления тиреотоксикоза ( $p = 0,007$ ), препубертат ( $p = 0,15$ ), отягощенный личный анамнез по аутоиммунным заболеваниям ( $p = 0,2$ ), более высокие концентрации св.Т4 ( $p = 0,0001$ ), св.Т3 ( $p = 0,0005$ ) и АТ-рТТГ ( $p = 0,0001$ ), а также меньшая длительность анти tireoидной терапии ( $p = 0,007$ ) и положительные АТ-рТТГ при ее отмене ( $p = 0,0001$ ). В результате многомерного анализа (пропорциональная модель Кокса) установлены 5 независимых факторов рецидива тиреотоксикоза: более молодой возраст, «неевропеоидная раса», более высокие исходные значения св.Т4 и АТ-рТТГ, а также недостаточная продолжительность анти tireoидной терапии. Рассчитан риск развития рецидива тиреотоксикоза: у детей НР развивается в 2,5 раза чаще; каждые 5 лет взросления ребенка уменьшается на 26%; с каждым дополнительным годом тиреостатической терапии уменьшается на 43%.

На основании полученных результатов авторы предлагают использовать прогностическую шкалу (табл.), которая позволяет разделить пациентов на 3 группы риска по развитию рецидива.

В соответствии с количеством набранных баллов, средний риск развития рецидива тиреотоксикоза составляет: группа А (0–3 балла) в течение 1 года после отмены — 37%, в течение 2 лет — 46%; группа В (4–7 баллов) в течение 1 года — 66%, 2 лет — 77%; группа С (более 8 баллов) в течение 1 года — 94% и 2 лет после отмены — 98%.

Авторы делают вывод, что наиболее значимым фактором, установленным в исследовании, является длительность курса тиреостатической терапии, причем независимо от выявленных других исходных предикторов рецидива (возраст, этническая принадлежность, тяжесть тиреотоксикоза): чем продолжительнее прием тиреостатических препаратов, тем выше вероятность достижения ремиссии БГ. Вместе

Таблица. Прогностическая шкала развития рецидива тиреотоксикоза у детей

| Баллы                         | 0       | 1       | 2    | 3   |
|-------------------------------|---------|---------|------|-----|
| Раса                          | “ЕР”    |         | “НР” |     |
| Возраст, лет                  | >12     | 5–12    | <5   |     |
| Уровень св.Т4, пмоль/л        | <50     |         |      | ≥50 |
| Превышение АТ-рТТГ выше нормы | ≤4 норм | >4 норм |      |     |
| Длительность курса АТТ, мес   | >24     |         |      | ≤24 |

с тем они акцентируют внимание на том, что наиболее важной проблемой в лечении детей с БГ является их комплаентность.

Демонстрируя приверженность принятой концепции, авторы, практически **в том же составе**, пролонгируют свое исследование, и представляют предварительные результаты на 47-м Ежегодном съезде Европейского общества педиатров-эндокринологов (Стамбул, 2008).

**Kaguelidou F., Gelwane G., Alberti C., Leger J. Seven-year outcome of a prospective cohort of children with Graves' disease: remission rate after discontinuation of a second course of antithyroid drug therapy // 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (Istanbul, 2008): Abstract-book.**

Целью продолжения исследования было установление частоты ремиссии БГ в той же когорте детей **после второго двухлетнего курса** анти тиреоидной терапии (АТТ). Второй курс АТТ был начат у 104 детей (медиана возраста — 14,3 года), у которых развился рецидив тиреотоксикоза после первого двухлетнего курса терапии. (*Сопоставляя количество детей с рецидивом из цитируемой выше работы, можно предполагать, что еще у 5 пациентов развился рецидив в течение периода ожидания второго курса. Кроме того, в свете ранее установленных авторами прогностических факторов обращает на себя внимание как средний возраст включенных детей, так и планируемая длительность второго курса терапии, по истечении которого как минимум 86% должны достичь ремиссии*). Частота же рецидивов в течение 2 лет после окончания второго двухлетнего курса АТТ составила — 81% (95% ДИ: 69–91%), а средний срок развития рецидива был 2 мес после отмены. У 15 детей ремиссия тиреотоксикоза сохранялась в среднем 38 мес после отмены АТТ. Вероятность достижения ремиссии БГ после первого двухлетнего и второго, аналогичного по продолжительности, курса АТТ составила 27 и 19%, соответственно. В целом из исходной когорты детей ( $n = 154$ ), наблюдающихся в течение 7 лет, 64 (42%) в настоящее время находятся в состоянии ремиссии, 67 продолжают лечение тиреостатическими препаратами, 8 прооперирова-

ны, 2 прошли терапию радиоактивным йодом и 13 выбыли из исследования. Таким образом, до настоящего времени непонятно, насколько продолжительным должен быть первичный курс АТТ у детей, приводящий к достижению максимально длительной ремиссии БГ. По мнению авторов, один, но длительный (более 2 лет) курс АТТ должен быть более эффективным, чем 2 отдельных двухлетних курса терапии. Вышесказанное наводит наших французских коллег на мысль о необходимости проведения крупных проспективных рандомизированных исследований для проверки этой гипотезы.

#### Комментарий

Углубившись в изучение двух последних исследований, невольно проникаешься тем потрясающим духом, который когда-то объединил королевских мушкетеров под девизом “Один — за всех! И все — за одного!”. И если интуиция не подводит, то создается впечатление, что в ближайшие годы мы станем свидетелями серии публикаций от той же группы авторов, объединенных испытанием гипотезы “Пожизненная тиреостатическая терапия БГ у детей (наверное, более точно, у людей)”. И как не пугающе это звучит, но эта концепция вполне имеет право на существование. Вспомним, что БГ — классическое аутоиммунное заболевание, принципиально отличающееся от других тем, что она единственная приводит к гиперфункции органа. Поскольку на сегодняшний день не существует методов, кардинально воздействующих на аутоиммунный процесс, то, по сути, единственной терапевтической стратегией всех подобного рода болезней является нормализация функции органа-мишени. Если брать аутоиммунные эндокринопатии с гипофункцией — это пожизненная заместительная гормональная терапия. Касательно ЩЖ существуют 2 варианта дисфункции:

1) гипотиреоз в исходе АИТ, который в подавляющем большинстве случаев не имеет обратного развития;

2) тиреотоксикоз при БГ, который примерно в 30% случаев у взрослых может спонтанно пройти.

Предположительно, потенциальная доля ремиссии БГ у детей, получающих курс тиреостатической

терапии длительностью 10 и более лет, может достигнуть 50%, т. е. у половины “уже не детей” сохраняются шансы ее дождаться. Теоретически можно лечить и всю жизнь. Самое приятное для эндокринолога при лечении нарушений функции ЩЖ состоит в том, что известна его цель — нормальный уровень ТТГ, который желательно поддерживать таковым всю жизнь. Последствия длительно сохраняющегося ненормального уровня ТТГ (в контексте субклинических дисфункций) сейчас активно изучаются и обсуждаются, но наиболее популярным является мнение, что низкий ТТГ значительно хуже в плане общего прогноза для жизни, чем повышенный. Таким образом, для врача принятие решения о выборе пожизненной заместительной или тиреостатической терапии в первую очередь будет зависеть от его профессиональной компетенции и моральной готовности поддерживать уровень ТТГ в нормальных пределах на протяжении всей жизни пациента. Иными словами, нужно ответить на вопрос “Что нам проще лечить: гипотиреоз или тиреотоксикоз?”. Не будем в этой ситуации забывать ни о пациентах, ни об их комплаентности.

Возвращаясь все же к анализу полученных результатов, во-первых, необходимо отметить, что для сравнения независимых количественных данных авторами был использован критерий Уилкоксона, применение которого наиболее корректно при статистическом анализе связанных (зависимых) данных (для оценки динамики какого-либо количественного показателя в определенном промежутке времени), а установленные положительные корреляции между АТ-рТТГ и тиреоидными гормонами выглядят недостаточно убедительными ( $r < 0,5$ , несмотря на то что статистическая значимость высока —  $p < 0,05$ ).

Во-вторых, обращает на себя внимание тот факт, что один из выявленных как при одномерном, так и при многомерном анализе прогностических факторов — «**ннеевропеоидная раса**», может играть роль так называемого **мешающего фактора**, т. е. не позволяющего выявить истинные причины, влияющие на исход. При анализе первичных данных авторами установлено, что дети этой расы были существенно **моложе** и имели более **высокие значения св.Т4 и АТ-рТТГ**, чем европеоиды. Иными словами, эти факторы (3 из 5 выявленных при многомерном анализе) ассоциированы с расой. Вместе с тем в статье не представлена принципиальная информация относительно частоты рецидивов и продолжительности АТТ в этой группе детей. Учитывая указанную связь, логично было бы применить стратификацию (по нашему мнению, в этой ситуации она необходима) и проанализировать факторы в подгруппах, разделенных по расовой принадлежности.

И как бы в подтверждение вышесказанного, авторы, все же осознавая недостатки своей работы, делают акцент именно на длительности АТТ, но не на выявленных клинических факторах рецидива, что отчетливо прослеживается в их втором сообщении. Однако самое интересное состоит в том, что этот фатальный фактор появился, вероятно, благодаря тем самым некомплаентным пациентам, не соблюдавшим достаточно жестко регламентированные для проспективных исследований сроки АТТ ( $24 \pm 3$  мес), которые собственно и являлись единственным критерием ее отмены. Вспомним, что практически половина детей (44%) не соблюдала протокол исследования в отношении длительности курса АТТ. Причем большинство из них превысили контрольный срок отмены терапии и продолжали лечиться от 27 до 64 мес. Опять же неизвестно происходило это по желанию пациента либо по совету доктора в связи с рецидивирующим течением тиреотоксикоза. Эта информация присутствует лишь относительно тех детей, у которых развился рецидив после отмены.

Кроме того, акцентируем внимание на прогностической шкале развития рецидива у детей с БГ (табл.), дабы коллеги могли самостоятельно оценить возможность ее использования в своей клинической практике. Намеренно не касаемся спорных вопросов установления этнической принадлежности (значимость 2 балла) у детей из РФ, напоминая лишь, что к неевропеоидной расе авторы относят уроженцев Азии.

В целом прогностические факторы исходов тиреостатической терапии БГ, выявленные в первых проспективных исследованиях у детей, выглядят недостаточно убедительными как с позиций доказательной медицины, так и клинической практики, а анализ полнотекстовых вариантов статей имеет несомненные преимущества по сравнению с изучением тезисов. Кроме того, необходимо признать, что одним из основных мотивов, подвигнувших нас к столь детальному, но беспристрастному рассмотрению этих работ, явилась прямо противоположная позиция относительно сроков тиреостатической терапии у детей, имеющих рецидивирующее течение БГ.

## Заключение

**И все же, на какие факторы нам опираться при выборе тиреостатической терапии БГ у детей?**

Подавляющее большинство исследований как у взрослых с БГ, так и у детей, посвящено изучению **факторов, имеющихся у пациентов на момент манифестации заболевания** (или исходных). Эти факторы можно разделить на 2 группы:

— 1-я — “связанные с пациентом”: пол; возраст; этническая принадлежность; стадия пубертата; различные антропометрические данные (рост, вес, ИМТ, ППТ); его наследственность по патологии щитовидной железы, аутоиммунным заболеваниям и др.;

— 2-я — “клинические данные”: уровни тиреоидных гормонов, причем как свободных, так и связанных фракций; антитиреоидных аутоантител, в том числе к рецептору ТТГ (различными методами); наличие эндокринной офтальмопатии; размеры ЩЖ, определяемые как при УЗИ, так и при пальпаторном обследовании, что особо характерно для “детских” работ.

Мы не будем отдельно обсуждать значимость каждого установленного в том или ином исследовании прогностического фактора, а на примере продемонстрируем приемлемость именно исходных данных пациента в реальной клинической практике. Для наглядности используем уже представленную шкалу (см. табл.). Перед вами ребенок, 4 года (2 б.), с дебютом БГ, неевропеоидной расы (2 б.) с уровнем св.Т4 более 50 пмоль/л (2 б.) и высокими АТ-рТТГ (2 б., итого — 8 баллов). Учитывая, что риск развития рецидива БГ у этого ребенка через 2 года после отмены **даже более чем двухлетнего курса АТТ** практически неизбежен (98%), мы, вероятно, должны заключить, что тиреостатическая терапия бессмысленна, и посоветовать его родителям сразу отправиться к хирургу или радиологу. По большому счету человек, отчего-то заболевший БГ, совсем не виноват, что он имеет определенную этническую принадлежность, ему сейчас не столько-то лет, он не того пола или веса, а уровни его тиреоидных гормонов и каких-то там антител превышают некий гипотетический порог, да к тому же зоб у него выше среднего размера! Согласитесь, он имеет право выбора и наверняка для начала предпочтет лечиться консервативно.

Мы ни в коей мере не отрицаем клиническую значимость таких факторов, как большой зоб, высокий уровень тиреоидных гормонов и АТ-рТТГ уже при изначальном планировании метода лечения БГ и не питаем иллюзий по поводу успешности тиреостатической терапии у таких пациентов. Однако однозначно утверждать, что у них нет никаких шансов достигнуть ремиссии мы также не можем. Кроме того, вспомним, что более чем 30-летняя история поиска **исходных факторов**, предрасполагающих либо к ремиссии, либо к рецидиву БГ, до сих пор не увенчалась однозначным успехом, то есть той “святой” клинической тиреоидологии, о которой когда-то упоминал мэтр тиреоидологии Энтони Уитмен, до сих пор не установлен. Может быть, мы не там ищем?!

На наш взгляд, наиболее перспективным является научное направление по изучению динамики антител к рецептору ТТГ (а может быть, и классических тиреоидных аутоантител — ведь о чем-то они должны нам говорить!) на фоне проводимой тиреостатической терапии. Уникальность БГ в отличие от других аутоиммунных заболеваний состоит еще и в том, что у нас имеется реальная практическая возможность отследить ее клиническое (а может быть, и естественное!) течение непосредственно по уровню “стимуляторов тиреотоксикоза”. И с каждым годом растет количество исследований на эту тему как у взрослых пациентов [12–14], так и у детей [3, 4], демонстрирующих влияние неблагоприятной динамики антител в течение 6–24 мес АТТ на вероятность рецидива тиреотоксикоза. Принимая во внимание стремительное совершенствование методов по определению АТ-рТТГ (ТВII), наряду с тем, что у детей и подростков с БГ практически не встречается эндокринная офтальмопатия (в патогенезе которой этим антителам отводится определенная роль), а также достаточно редки другие аутоиммунные заболевания (влияющие на методологию их определения), именно в этой возрастной группе можно ожидать наибольшего успеха при проведении подобных исследований.

В целом, независимо от исходных клинических данных ребенка с БГ, мы с определенной долей вероятности можем прогнозировать исход заболевания после отмены даже достаточно длительной (4–5 лет) тиреостатической терапии — меньшая часть (до 40%) достигнет не более чем двухлетней ремиссии. Далее их прогноз неизвестен, но однозначно — он менее оптимистичен. Если же ориентироваться на изменение уровня АТ-рТТГ на фоне терапии, то в течение 6–12 мес у большинства детей нам все же удастся выбрать наиболее эффективный и гуманный метод лечения тиреотоксикоза.

## Список литературы

1. Glaser N.S., Styne D.M. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study // *Pediatrics*. 2008. V. 121. N 3. P. 481–488.
2. Kaguelidou F., Alberti C., Castanet M. et al. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2008. V. 93. N10. P. 3817–3826.
3. Кияев А.В., Сумин М.Н., Савельев Л.И. Выбор метода лечения болезни Грейвса у детей // *Пробл. эндокринолог.* 2008. № 1. С. 29–36.
4. Смирнова Г.Е., Прокофьев С.А., Зверева Я.С. и др. Клиническое значение и прогностическая роль антител к рецептору ТТГ у детей с болезнью Грейвса // *Клин. и экспер. тиреоидол.* 2006. № 3 С. 44–50.

5. Barrio R., Lopez-Capape M., Martinez-Badas I. et al. Graves' disease in children and adolescents: response to long-term treatment // Acta. Paediatr. 2005. V. 94. N 11. P. 1583–1589.
6. Glaser N.S., Styne D.M. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children // J. Clin. Endocrin. Metab. 1997. V. 82. N 6. P. 1719–1726.
7. Gruneiro-Papendieck L., Chiesa A., Finkelstein G., Heinrich J.J. Pediatric Graves' disease: outcome and treatment // Pediatr. Endocrinol. Metab. 2003. V.16. N 9. P. 1249–1255.
8. Jaruratanasirikul S., Leethanaporn K., Sriplung H. Thyrotoxicosis in children: treatment and outcome // J. Med. Assoc. Thai. 2006. V. 89. N 7. P. 967–973.
9. Lasar L., Kalter-Leibovici O., Pertzalan A. et al. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. V. 10. P. 3878–3882.
10. Lippe B.M., Landau E.M., Kaplan S.A. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987. V. 64. P. 1241–1245.
11. Mussa G.C., Corrias A., Silvestro L. et al. Factors at onset predictive of lasting remission in pediatric patients with Graves' disease followed for at least three years // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1999. V. 12. N 4. P. 537–541.
12. Michelangeli V., Poon C., Taft J. et al. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs // Thyroid. 1998. V. 8. N 2. P. 119–124.
13. Takasu N., Yamashiro K., Komiya I. et al. Remission of Graves' hyperthyroidism predicted by smooth decreases of thyroid-stimulating antibody and thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin during antithyroid drug treatment // Thyroid. 2000. V. 10. N 10. P. 891–896.
14. Cappelli C., Gandossi E., Castellano M. et al. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Grave's disease: a 120 months prospective study // Endocr. J. 2007. V. 54. N 5. P. 713–720.