НОВОСТИ МИРОВОЙ ТИРЕОИДОЛОГИИ
Выпуск 1, 2006 г.

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

1. Тиреотоксикоз вследствие приема пищевых добавок

Ohye H., Fukata S., Kanoh M. et al. Thyrotoxicosis caused by weight-reducing herbal medicines // Arch Intern Med. 2005. V. 165. P. 831–834.

Медикаментозный тиреотоксикоз может возникать не только при приеме препаратов тиреоидных гормонов, но и при использовании безрецептурных продуктов, которые распространяются в качестве средств для снижения веса – "сжигателей жира", энерджайзеров, поскольку они могут содержать тиреоидные гормоны или их аналоги. Авторами работы были обследованы 12 женщин с тиреотоксикозом, которые на момент диагностики принимали пищевые добавки "Ever Youth" ("Вечная молодость") или "Dream Shape" ("Фигура мечты"), которые распространяются в Японии в качестве средств, способствующих снижению веса. Согласно инструкции, первая добавка содержала смесь китайского винограда, хризантемы, боярышника, листков лотоса, редьки, александрийского листа, морских водорослей, а вторая – смесь китайского винограда, хризантемы, водорослей, лозу гортензии, мальтозу и сахарин. Указывалось, что обе добавки сделаны в Китае. Диагноз тиреотоксикоза был подтвержден определением уровня ТТГ, fT4 и fT3. Кроме того, у женщин определялся уровень тиреоглобулина и 24-часовой захват радиоактивного йода. К тому же уровень ТТГ, fT4 и fT3 оценивали повторно, спустя 24 часа после приема большой дозы "Ever Youth" и "Dream Shape", у двух пациенток. Сами добавки тестировались на содержание тиреоидных гормонов.

Результаты. Восемь женщин принимали добавку "Ever Youth", а 4 – "Dream Shape". Одна из женщин принимала 8 капсул "Ever Youth" ежедневно, еще одна – 15 капсул "Dream Shape" ежедневно. У всех 12 женщин определялся сниженный уровень ТТГ, у 8 из них при этом был повышен уровень fT4. Уровень fT3 был повышен у 7 из 9 женщин, у которых он определялся. Уровень тиреоглобулина был повышен у 2 женщин. При этом у обеих присутствовал узловой зоб, а низкий уровень тиреоглобулина определялся у 6 женщин. По данным сцинтиграфии захват радиоактивного йода оказался сниженным (0,3–4,2%) у 6 женщин, у которых это исследование проводилось. У здорового добровольца, который принял 10 капсул "Ever Youth", произошло постепенное повышение уровня fT3, который достиг пика через 8 часов (уровень удвоился от базального). У здоровой женщины, которая приняла 10 капсул "Dream Shape", произошло аналогичное повышение уровня fT3, но он достиг пика через 4 часа. У обоих добровольцев произошло некоторое повышение уровня fT4 и снижение уровня ТТГ. При химическом анализе выяснилось, что добавка "Ever Youth" содержала 1,1 мкг Т3 и 4,5 мкг Т4 в капсуле, а "Dream Shape" – 0,97 мкг Т3 и 3,4 мкг Т4 в каждой капсуле. Таким образом, травяные препараты, распространяемые как средства для коррекции веса, могут содержать Т3 и Т4 преимущественно в виде неочищенного экстракта щитовидной железы и вызывать развитие тиреотоксикоза.

Комментарий. Опубликовать этот реферат побудило собственное наблюдение случая транзиторного тиреотоксикоза, развившегося на фоне приема добавки, распространявшейся как средство для снижения веса. По уверениям пациентки она тоже была привезена из Китая, хотя это вряд ли имеет какое-либо значение. Поскольку нас окружает обилие биодобавок, которые бесконтрольно рекламируются во всех без исключения государственных и частных СМИ, вопрос их приема необходимо активно задавать пациентам с любыми нарушениями функции ЩЖ.

2. Субклинический гипотиреоз не является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин с сахарным диабетом 2-го типа

Chubb S.A., Davis W.A., Inman Z., Davis T.M. Prevalence and progression of subclinical hy-pothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study // Clin Endocrinol (Oxf). 2005. V. 62. P. 480–486.

По некоторым данным исследователей, гипотиреоз при сахарном диабете 2-го типа встречается чаще, чем в общей популяции. Целью исследования явилась оценка распространенности и течения субклинического гипотиреоза у женщин с сахарным диабетом 2-го типа. В него были включены 420 женщин (89% белые), которые были случайным образом отобраны из группы пациентов, наблюдающихся в рам-

ках Фримантльского исследования диабета (Австралия). Критериями включения были возраст – моложе 60 лет, компенсация диабета при помощи диеты или таблетированных сахароснижающих препаратов, ИМТ < 30 кг/м2. Пациентки обследовались ежегодно на протяжении 5 лет. У них определялся уровень ТТГ, fT4, АТ-ТПО, глюкозы, липидный спектр. Субклинический гипотиреоз определялся как повышение уровня ТТГ (>5,1 мЕд/л) при нормальном Т4. При этом в исследование не включались пациентки с патологией ЩЖ в анамнезе (прием препаратов тиреоидных гормонов, тиреостатиков, лития, амиодарона). ИБС диагностировалась при развитии инфаркта миокарда, стенокардии, проведении коронарной ангиопластики, а также при обнаружении признаков инфаркта миокарда при ЭКГ.

Результаты. Исходно средний возраст 420 пациенток (M ± SD) составил 64 ± 13 лет при средней длительности диабета 4 года (от года до девяти) и среднем ИМТ – 30 ± 6 кг/м^2. У 38 женщин (9%) была выявлена явная патология ЩЖ. Среди 382 женщин, у которых исходно не было заболеваний ЩЖ, уровень ТТГ был повышен у 33 (9%), а снижен у 7 (2%). При этом у всех был нормальный уровень fT4. Уровень АТ-ТПО был повышен у 12 (36%) пациенток с высоким ТТГ и у 29 из 342 (8%) – с нормальным ТТГ. Уровень холестерина, его фракций и триглицеридов не отличался у женщин с повышенным, пониженным и нормальным уровнем ТТГ, что, возможно, связано с приемом многими пациентами статинов. Как исходно, так и на протяжении всего исследования какой-либо ассоциации субклинического гипотиреоза с артериальной гипертензией, ИБС, сердечной недостаточностью, ИМТ, эффективностью метформина или необходимостью назначения инсулинотерапии выявлено не было. Спустя 5 лет были обследованы 111 из 382 женщин (29%), при этом оставшаяся выборка была достаточно репрезентативной по отношению к исходной. Число женщин с субклиническим гипотиреозом не отличалось от такового в исходной выборке (таблица 1): уровень ТТГ варьировал от 5,3 до 7,9 мЕд/л исходно и от 5,2 до 8,4 мЕд/л спустя 5 лет. Уровень АТ-ТПО был повышен у 9 женщин исходно и у 10 женщин спустя 5 лет.

Вывод. У части женщин с сахарным диабетом 2-го типа диагностируется субклинический гипотиреоз, но он не является фактором риска гиперлипидемии, артериальной гипертензии, ИБС, сердечной недостаточности и редко прогрессирует до манифестного гипотиреоза.

Комментарий. Следует отметить, что большинство пациентов, вошедших в это исследование, получали терапию статинами, поскольку речь шла о больных диабетом, в отношении которых достаточно четко показано, что статины существенно улучшают отдаленный прогноз в отношении смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Представим не редко встречающуюся ситуацию, когда у пациента с диабетом выявлены субклинический гипотиреоз и атерогенная дислипидемия. Что ему более правильно назначить: тироксин или статины? Или и то и другое? Если стоять на жестких позициях доказательной медицины, то назначить скорее всего нужно статины, поскольку они не только купируют дислипидемию, но и улучшают отдаленный прогноз пациента с диабетом. Если исходить из того, что наиболее значимой проблемой, которую несет субклинический гипотиреоз, является атерогенная дислипидемия, то опять же назначить нужно не его, поскольку по имеющимся данным он в лучшем случае купирует дислипидемию, влияние же его на отдаленный прогноз пациента на сегодняшний день неизвестно. Среди аргументов в пользу тироксина можно привести его более низкую стоимость, а также возможность регресса ряда неспецифических симптомов, которые могут быть связаны с субклиническим гипотиреозом.

Таблица 1. Уровень ТТГ у 111 женщин с сахарным диабетом 2-го типа исходно и спустя 5 лет наблюдения

ТТГ, мЕд/л	<0,34	0,34–5,1	>5,1
Исходно	2 (2%)	102 (92%)	7 (6%)
Через 5 лет	0 (0%)	102 (92%)	9 (8%)

3. Назначение тироксина не приводит к улучшению результатов вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с хроническим аутоиммунным тиреоидитом

Negro R., Mangieri T., Coppola L. et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase anti-body-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study // Hum Reprod. 2005. V. 20. P. 1529–1533.

Предпосылки. Носительство АТ-ТПО, которое является одним из признаков АИТ, по некоторым данным ассоциировано с бесплодием и самопроизвольным прерыванием беременности. В представленном исследовании анализируется вероятность наступления беременности, ее самопроизвольного прерывания и нормального завершения у женщин с бесплодием и повышенным уровнем АТ-ТПО, у которых для наступления беременности использовались вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) на фоне приема L-T4 или плацебо. Кроме того, обследовались женщины с бесплодием, у которых не определялись АТ-ТПО.

Таблица 2. Исходы программы ВРТ у женщин с АТ-ТПО

	n	Беременности	Выкидыши	Роды
АТ-ТПО (L-T4)	36	20 (56%)	8 (40%)	12 (60%)
АТ-ТПО (плацебо)	36	19 (53%)	9 (47%)	10 (53%)
Нет АТ-ТПО	412	224 (54%)	56 (25%)	168 (75%)

Методы. В исследование были включены 484 женщины с бесплодием (средний возраст – 30 лет, от 20 до 45), которым планировалось проведение первого цикла ВРТ. Причиной бесплодия были дисфункция яичников (36%), трубный фактор (28%), идиопатическое бесплодие (19%). У них определялись уровень АТ-ТПО (точка разделения 100 мЕд/л), ТТГ и fT4. Пациентки с нарушениями функции ЩЖ в исследование не включались. Среди 484 женщин у 72 (15%) определялся повышенный уровень АТ-ТПО. Они были разделены на две группы: одна получала L-T4 в дозе 1,0 мкг/кг в день, другая – плацебо. Спустя месяц женщины были включены в программу ВРТ. Терапия L-T4 продолжалась на протяжении всей беременности. ВРТ подразумевала назначение антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона и фолликулостимулирующего гормона, начиная со 2-го дня менструального цикла, вплоть до того, пока при УЗИ не обнаруживались как минимум 3 фолликула. После этого назначался хорионический гонадотропин для индукции овуляции, после чего овоциты оплодотворялись in vitro. В дальнейшем от одного до трех эмбрионов, в зависимости от их морфологии, переносились в матку. Беременность подтверждалась при адекватном повышении уровня ХГ. Клинически беременность подтверждалась по данным УЗИ спустя 5 нед после переноса эмбрионов. В итоге оценивались такие показатели, как число успешных беременностей, случаи самопроизвольного прерывания, включая прерывание на ранних сроках (биохимическая беременность) и число родов.

Результаты. По возрасту, гинекологическому анамнезу, причинам бесплодия, уровням ТТГ и fT4 две группы женщин с АТ-ТПО (L-T4 и плацебо) и группа женщин без АТ-ТПО между собой не отличались. У женщин, которые получали L-T4, за первый месяц уровень ТТГ закономерно снизился с 1,9 до 1,1 мЕд/л, а средний уровень fT4 повысился с 1,1 до 1,4 нг/дл (14-18 пмоль/л). Во всех трех группах среднее число полученных овоцитов составило 6, а среднее число перенесенных эмбрионов – 2,5. Процент наступивших беременностей в трех группах был аналогичный (таблица 2). В случае наступивших беременностей доля их самопроизвольного прерывания в группе женщин без АТ-ТПО составила 25%, а у женщин с АТ-ТПО – 40% среди получавших L-T4 и 47 среди получавших плацебо.

Вывод. Число наступивших беременностей в программе ВРТ аналогично у женщин с бесплодием при отсутствии и при наличии носительства АТ-ТПО. При этом в последней группе, вне зависимости от приема L-T4, самопроизвольное прерывание беременности происходит чаще.

Комментарий. Тот факт, что у носительниц АТ-ТПО чаще происходит самопроизвольное прерывание беременности, известен достаточно давно, хотя подтверждается не всеми авторами. Механизм прерывания беременности в данном случае остается непонятным. Поскольку вероятность прерывания беременности у носительниц АТ-ТПО не зависела от функции ЩЖ, сделан вывод о том, что в патогенезе прерывания беременности гипотироксинемия, фактором риска развития которой является носительство АТ-ТПО, в патогенезе невынашивания значения не имеет. Это подтверждает и представленная работа, которая базируется на контролируемом плацебо дизайне. Как уже упоминалось, судя по всему, носительство АТ-ТПО ассоциировано с какой-то другой аутоиммунной дисфункцией в репродуктивной системе. Можно предполагать определенную роль антител к рецептору ТТГ (возможно, не стимулирующих и блокирующих, а каких-то третьих), которые потенциально могут воздействовать на гомологичные рецепторы ФСГ и ХГ, но каких-либо работ, изучающих этот аспект проблемы, до сих пор не опубликовано.

4. Терапия радиоактивным йодом не сопровождается утяжелением эндокринной офтальмопатии умеренной тяжести

Perros P., Kendall-Taylor P., Neoh C. et al. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy // J Clin Endocrinol Metab. 2005. V. 90. P. 5321–5323.

Предпосылки. Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) при болезни Грейвса может манифестировать одновременно с тиреотоксикозом, а также до и после него, при этом на течение ЭОП может оказывать определенное влияние проводимое лечение тиреотоксикоза. Представленное исследование было предпринято с целью оценки влияния терапии ^{131}I на течение ЭОП с минимальной активностью.

Материалы и методы. В исследование были включены 72 пациента (50 женщин и 22 мужчины, средний возраст – 52 года) с ЭОП минимальной активности, что подразумевает отсутствие хемоза, балл по шкале клинической активности (ШКА) ⩽ 3 (боль в области глаз – 0–1; выбухание конъюнктивы, роговицы или карункулы – <7), а также отсутствие утяжеления ЭОП на протяжении последних 2–3 мес. Выраженность проптоза в среднем составила 20 ± 3 мм, у 24 пациентов (33%) определялась легкая диплопия. У 57% пациентов в прошлом ЭОП квалифицировалась как умеренная или тяжелая, у 10 в анамнезе развивалась нейропатия зрительного нерва. Общая продолжительность ЭОП составила в среднем 24 мес (2–260). Средняя продолжительность тиреотоксикоза составила 18 мес (0–132); 60 пациентов получали тиреостатики в комбинации с L-T4, а 9 – монотерапию тиреостатиками. Большинство пациентов ко времени получения ^{131}I находились в эутиреоидном состоянии. Терапия ^{131}I (средняя активность 11 мКи) была назначена через 1–2 нед после отмены тиреостатиков. Офтальмологическое обследование было проведено исходно, а далее – через 2, 4 и 6 мес после получения терапии ^{131}I. В эти же сроки проводилось определение уровня ТТГ и fT4, и при развитии гипотиреоза назначалась заместительная терапия L-T4.

Результаты. После терапии ^{131}I отмечалось легкое прогрессирование как по ШКА, так и по выраженности проптоза (таблица 3), а также уменьшение ширины глазной щели, опухания мягких тканей и диплопии. В целом по клиническим данным ни у кого из пациентов не произошло утяжеления ЭОП.

Вывод. У пациентов с легкой ЭОП терапия ^{131}I по поводу тиреотоксикоза не сопровождается утяжелением изменений со стороны глаз.

Таблица 3. Изменение среднего балла по ШКА и проптоза после терапии ^{131}I

	Шкала клинической активности	Проптоз, мм
Исходно до терапии ^{131}I	0,8	19,6
Через 2 мес после терапии ^{131}I	0,7	19,4
Через 4 мес после терапии ^{131}I	0,5	19,4
Через 6 мес после терапии ^{131}I	0,4	19,2
Через 12 мес после терапии ^{131}I	0,4	19,2

5. Спонтанная ремиссия субклинического гипотиреоза спустя месяцы и годы после выявления

Diez J.J., Iglesias P., Burman K.D. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism // J Clin Endocrinol Metab. 2005. V. 90. P. 4124-4127.

Предпосылки. Субклинический гипотиреоз, который диагностируется при обнаружении у пациента повышенного уровня ТТГ и нормального уровня fT4, является самым частым нарушением функции ЩЖ. Со временем он может сохраняться, прогрессировать до явного гипотиреоза или спонтанно исчезать. Представленное исследование изучает вероятность и сроки самопроизвольной ремиссии субклинического гипотиреоза, под которой подразумевается нормализация уровня ТТГ.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 пациентов, у которых произошла самопроизвольная ремиссия субклинического гипотиреоза. Они были выделены из группы, состоящей из 107 пациентов в возрасте 55 лет и старше, у которых был выявлен субклинический гипотиреоз, сохранявшийся как минимум на протяжении 1–3 мес. Эти пациенты наблюдались 72 мес, при этом каждые 6 мес у них проводилось оценка функции ЩЖ. Среди оставшихся 67 из 107 пациентов, у 28 развился явный гипотиреоз, а у 39 – на протяжении всего наблюдения сохранялся субклинический гипотиреоз.

Результаты. Группу из 40 пациентов с саморазрешившимся субклиническим гипотиреозом составили 32 женщины и 8 мужчин (средний возраст – 63 года). Исходно у 3 пациентов определялся зоб, у 15 – имели место симптомы гипотиреоза, а у 24 – повышенный уровень АТ-ТПО. У 5 пациентов, кроме того, был сахарный диабет, у 11 – артериальная гипертензия, у 13 – гиперлипидемия. Средний исходный уровень ТТГ в группе составил 7,5 ± 1,8 мЕд/л, при этом он превышал 10 мЕд/л только у 3 из 40 пациентов. Средний уровень fT4 составил 1,08 ± 0,19 нг/дл (13,9 ± 2,4 пмоль/л) (норма 0,8-2,0 (9,7–5,7). Уровень ТТГ нормализовался у пациентов спустя 6–60 мес, в среднем – через 18 мес. На протяжении первого года наблюдения ТТГ нормализовался у 15 пациентов (38%), второго года – у 12 пациентов (30%), третьего года – у 3 пациентов (7%), 4–5 годов – у 10 пациентов (25%). Средний нормализовавшийся уровень ТТГ составил в группе 3,4 ± 1,11 мЕд/л, а средний уровень fT4 – 14 ± 0,18 нг/дл (14,7 ± 2,3 пмоль/л). Средняя динамика уровня ТГ составила 4,1 ± 2,0 мЕд/л. Какой-либо зависимости между исходным возрастом, полом или уровнем АТ-ТПО, и степенью снижения ТТГ, и его конечным уровнем выявлено не было.

Заключение. Среди пациентов пожилого возраста с субклиническим гипотиреозом уровень ТТГ может нормализоваться спустя длительный срок, доходящий до 5 лет после его выявления. У большинства таких пациентов исходный уровень ТТГ составил 5–10 мЕд/л. При этом зависимости вероятности ре-

миссии от возраста, пола и уровня АТ-ТПО выявлено не было.

6. Начало заместительной терапии гипотиреоза с полной дозы L-T4 – безопасно и практично

Roos A., Linn-Rasker S.P., van Domburg R.T. et al. The starting dose of levothyroxine in pri-mary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial // Arch Intern Med. 2005. V. 165. P. 1714–1720.

Предпосылки. Обычно заместительная терапия гипотиреоза у молодых людей может быть сначала с полной заместительной дозы L-T4, а у пожилых пациентов – с небольшой дозы, с постепенным ее повышением. В представленном исследовании сравнивались два варианта заместительной терапии: с постепенным увеличением дозы и с назначением полной заместительной дозы сразу.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 пациентов (39 женщин, 11 мужчин; средний возраст – 47 лет (от 22 до 86 лет) с манифестным гипотиреозом (ТТГ > 4,2 мЕд/л; fT4 < 0,78 нг/дл (10 пмоль/л) в исходе аутоиммунного тиреоидита. При этом не были вовлечены пациенты с сердечной патологией и артериальной гипертензией. У всех больных исходно не выявлялось патологии при Эхо-КГ и стресс Эхо-КГ на добутамине. Пациенты были разделены на две группы: первой был сразу назначен L-T4 в полной заместительной дозе (1,6 мкг/кг в день), а второй L-T4 был исходно назначен в дозе 25 мкг/сут. В обеих группах доза подбиралась с инкрементом в 25 мкг, каждые 4 нед на протяжении 24 нед и далее – каждые 12 нед на протяжении 48 нед с целью достижения нормального уровня ТТГ. Исходно и далее на указанных этапах наблюдения пациенты заполняли анкеты выраженности симптомов гипотиреоза, состоящие из 12 вопросов. Кроме того, оценивались уровни ТТГ, fT4, липидов, гомоцистеина, проводилась ЭКГ. Несколько реже пациенты заполняли 10-вопросную анкету выраженности симптомов гипотиреоза и анкету общего состояния здоровья из 36 вопросов, выполнялась велоэргометрия.

Результаты. По исходным показателям обследованные группы не отличались. В группе, исходно получавшей полную дозу L-T4, средняя доза возрастала от начальной со 128 мкг до 139 мкг. Во второй группе доза L-T4 постоянно повышалась до 16 нед наблюдения, когда она в среднем составила 110 мкг в день, после чего не менялась. Медиана уровня ТТГ в двух группах была 61 и 48 мЕд/л соответственно, а через 4 нед – 4,2 и 26,7 мЕд/л соответственно. В последующие 4 нед уровень ТТГ в первой группе еще несколько уменьшился, после чего менялся лишь минимально, тогда как в группе, где доза L-T4 повышалась постепенно, уровень ТТГ нормализовался только к 16-й нед наблюдения. Аналогичным образом в группе, сразу получавшей полную дозу L-T4, уровень fT4 существенно возрос к 4-й нед и в дальнейшем менялся лишь минимально, тогда как во второй группе он повышался постепенно, нормализовавшись только к 16-й нед. Большинство пациентов из первой группы и лишь некоторые из второй имели нормальный уровень ТТГ через 8 нед от начала заместительной терапии (таблица 4).

Ни у кого из пациентов не были отмечены сердцебиение, тахикардия или какие-либо другие симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе и во время велоэргометрии. Средний балл по всем трем шкалам на фоне заместительной терапии улучшился в двух группах в одинаковой степени и достиг одинакового конечного уровня (на 24-й нед). Масса тела, ЧСС и артериальное давление в обеих группах оставались неизменными. Средний уровень ЛПНП и гомоцистеина несколько снизился параллельно в обеих группах.

Заключение. Начало заместительной терапии гипотиреоза с полной дозы L-T4 безопасно и практично, но не сопровождается более быстрым купированием симптомов гипотиреоза.

7. В исходе послеродового тиреоидита часто развивается стойкий гипотиреоз

Azizi F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thy-roiditis // Eur J Endocrinol. 2005. V. 153. P. 367–371.

Предпосылки. Отдаленный катамнез послеродового тиреоидита остается недостаточно изученным. Представленное исследование посвящено изучению функции ЩЖ у большой группы женщин, перенесших в прошлом послеродовый тиреоидит.

Материалы и методы. Среди 213 наблюдавшихся в прошлом женщин с послеродовым тиреоидитом для повторного обследования удалось вызвать 172 (81%). Гипотиреоидная фаза послеродового тиреоидита у 27 (16%) женщин была представлена субклиническим

Таблица 4. Число пациентов с нормальным уровнем ТТГ и fT4 на различных этапах исследования

	4 нед	8 нед	16 нед	24 нед
Полная доза L-T4 (n = 25)	13 (52%)	19 (76%)	20 (80%)	21 (84%)
Постепенное увеличение дозы L-T4 (n = 25)	1 (4%)	3 (12%)	14 (56%)	20 (80%)

(группа 1), а у 145 (84%) – манифестным (группа 2) гипотиреозом. Все эти пациентки получали L-T4 на протяжении 23 ± 16 мес, а в дальнейшем наблюдались в динамике после отмены терапии.

Результаты. В группе 1 наступление послеродового тиреоидита было больше. При этом в гипотиреодную фазу уровень T4 был выше, а ТТГ – ниже, чем в группе 2. После отмены L-T4 у 59 и 64% пациентов соответственно в группах 1 и 2 вновь развился гипотиреоз, при этом в группе 2 (29,7 ± 8,3 мЕд/л) произошло большее повышение уровня ТТГ, чем в первой (16,4 ± 15,4 мЕд/л; $p < 0,002$). Время сохранения эутиреоидного состояния после отмены L-T4 и уровень АТ-ТПО в двух группах не отличались.

Заключение. В исходе послеродового тиреоидита часто развивается стойкий гипотиреоз.

8. Статины могут способствовать улучшению функции щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите

Gullu A., Emral R., Bastemir M. et al. In vivo and in vitro effects of statins on lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis // Eur J Endocrinol. 2005. V. 153. P. 41–48.

Предпосылки. АИТ характеризуется интратиреоидной аккумуляцией активированных Т-лимфоцитов, которые могут разрушать тироциты путем индукции апоптоза. Статины являются препаратами, которые ингибируют синтез холестерина и его предшественников и, возможно, обладают иммуномодулирующим действием, которое включает подавление лимфоцитарной пролиферации и цитотоксического действия лимфоцитов. В представленной работе изучаются влияние статинов на функцию щитовидной железы и уровень антител у пациентов с АИТ, а также их влияние на лимфоциты *in vitro*.

Материалы и методы. В исследование был включен 21 пациент (19 женщин, 2 мужчин; возраст – 28–48 лет) с субклиническим гипотиреозом в исходе АИТ. У всех пациентов определялись повышенный уровень ТТГ и нормальный T4 на протяжении предшествовавших 6 мес, увеличение объема ЩЖ, повышенный уровень АТ-ТПО или АТ-ТГ, а также лимфоцитарная инфильтрация ЩЖ по данным ТАБ. Часть пациентов после рандомизации на протяжении 8 нед получала симвастатин в дозе 20 мг в день. Исходно и спустя 8 нед оценивались уровни ТТГ, fT4, АТ-ТПО и АТ-ТГ, а также С-реактивного белка, Т-супрессоров (CD8), Т-хелперов (CD4), натуральных киллеров (CD16, CD56), активированных Т- (CD25) и В-клеток (CD19) периферической крови. В исследовании *in vitro* изучались мононуклеарные клетки, изолированные из периферической крови 10 пациентов с АИТ и 10 здоровых людей. Клетки инкубировались на протяжении 72 ч в среде, куда в различной концентрации добавлялся цервистатин, мевастатин, правастатин и симвастатин, после чего при помощи проточной цитометрии оценивалось количество CD3-, CD4- и CD8-клеток, подвергшихся апоптозу.

Таблица 5. Уровни ТТГ, fT4, АТ-ТПО и АТ-ТГ до и после назначения симвастатина на протяжении 8 нед у пациентов с АИТ (Me (min, max); для перевода уровня fT4 в пмоль/л – умножить на 12,9; $p < 0,05$*)

	До	После
ТТГ, мЕд/л	7,7 (6,3–14,6)	4,6 (2,8–8,9)*
fT4, нг/дл	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,2*
АТ-ТПО, Ед/мл	1216 (166–4594)	365 (58–4136)
АТ-ТГ, Ед/мл	102 (49–286)	56 (27–229)

Результаты клинического исследования. В результате назначения симвастатина произошло увеличение уровня fT4 и снижение уровня ТТГ, но значимой динамики уровня АТ-ТПО и АТ-ТГ отмечено не было (таблица 5). Кроме того, произошло увеличение доли CD4-клеток (с 44 до 47%), снижение доли CD8-клеток (с 32 до 25%), увеличение В-клеток (с 10 до 12%), снижение количества натуральных киллеров (с 20 до 15%) и снижение количества активированных Т-клеток (с 13 до 9%) ($p \leqslant 0,05$ во всех случаях). Уровень С-реактивного белка снизился с 6,5 до 3,4 мг/л ($p = 0,06$). В группе пациентов с АИТ, которая не получала симвастатин, изменений обсуждаемых показателей не произошло. Таблица 5.

Результаты исследования *in vitro*. Инкубация лимфоцитов периферической крови в среде с пятью статинами привела дозозависимому увеличению доли клеток CD3, CD4 и CD8, подвергшихся апоптозу, при этом результаты оказались аналогичны для крови пациентов с АИТ и без него.

Выводы. Назначение статинов сопровождается улучшением функции ЩЖ у пациентов с субклиническим гипотиреозом в исходе АИТ, возможно, вследствие стимуляции апоптоза ряда подтипов лимфоцитов.

Комментарий. Результаты этого исследования достаточно интересны, но их, скорее всего, следует воспринимать как экспериментальную работу, которая пока еще далека от практики. Они в очередной раз подтверждают известную теорию о том, что статины, помимо гиполипидемического эффекта, обладают противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью. По данным этого непродолжительного исследования их назначение пациентам с субклиническим гипотиреозом в исходе АИТ сопровождалось некоторым улучшением функции

щитовидной железы. Насколько этот эффект стойкий – сказать сложно. Здесь следует напомнить, что иммуносупрессивная терапия при сахарном диабете 1-го типа тоже сопровождается некоторым улучшением продукции инсулина, но весьма кратковременным. Клиническое значение выявленного феномена, на мой взгляд, пока отсутствует. Было бы странно назначать пациенту статины только в связи с тем, что у него есть риск развития гипотиреоза в перспективе. При этом цена статина всегда несоизмеримо выше стоимости тироксина, прием которого может и не понадобиться. Тем не менее эта работа расширяет наши представления о патогенезе АИТ. Напрашивается мысль о том, чтобы оценить распространенность гипотиреоза у женщин, хронически получающих статины в качестве гиполипидемического средства, по сравнению с общей популяцией.

9. Йодная профилактика улучшает когнитивные способности школьников

Zimmermann M.B., Connolly K., Bozo M. et al. Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: a randomized, controlled, double-blind study // Am J Clin Nutr. 2006. V. 83. P. 108–114.

Предпосылки. Йод необходим для продукции тиреоидных гормонов, которые, в свою очередь, обеспечивают нормальное формирование головного мозга и познавательной функции. В ряде исследований рассматривали влияние йодной профилактики на когнитивную функцию у школьников, но их результаты были достаточно противоречивые. Целью исследования явилось изучение влияния йодной профилактики при помощи йодированного масла на когнитивные и двигательные функции у школьников.

Материалы и методы. В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены 310 детей 10–12 лет, проживающих в сельской местности в Юго-Восточной Албании. Они были распределены на две группы: первой было перорально назначено 400 мг йода в виде йодированного масла, второй – плацебо. Изучался уровень йодурии, ТТГ, Т4, объем ЩЖ. Кроме того, проводилось тестирование по 7 наборам тестов на когнитивные и моторные функции, включающие оценку способности к обработке информации, рабочую память, решение визуальных задач, визуального поиска и тонкие двигательные навыки. Все исследования были повторены через 24 нед.

Результаты. Исходно медиана йодурии у обследованных детей составила 43 мкг/л, зоб определялся у 87%. В группе, которой был назначен йод, медиана йодурии спустя 24 нед составила 172 мкг/л, средний уровень общего Т4 возрос на 40%. В группе, получавшей плацебо, каких-либо изменений по сравнению с исходным уровнем выявлено не было. В группе, которой было назначено йодированное масло, в отличие от контрольной произошло статистически значимое улучшение показателей в 4 из 7 тестов: скорость маркировки цели, поиск символов, скорость называния объектов, цветовые прогрессивные матрицы Равена.

Вывод. При восполнении йодного дефицита у детей школьного возраста, проживающих в условиях умеренного йодного дефицита, происходит улучшение процессов обработки информации и тонких моторных навыков, а также способности решения визуальных задач.

Комментарий. Полученный результат, наиболее вероятно, связан с тем, что у части детей исходно имела место гипотироксинемия, связанная с достаточно выраженным йодным дефицитом. Если обратиться к полному тексту статьи, оказывается, что у 30% детей уровень общего Т4 был ниже 65 нмоль/л, спустя же 24 нед после назначения йода он таковым оставался только у 0,7%.

10. Распространенность различных вариантов гипотиреоза в Дании

Carle A., Laurberg P., Pedersen I.B. et al. Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Den-mark // Eur. J. Endocrinol. 2006. V. 154. P. 21–28.

Предпосылки. Работы, изучающие эпидемиологию гипотиреоза, часто отражают его общую распространенность, при этом информация о его этиологической структуре в общей популяции изучена недостаточно.

Материалы и методы. В проспективном исследовании авторами была изучена распространенность различных подвариантов первичного гипотиреоза, а в Дании проведено ее сравнение в двух регионах с разным потреблением йода. Исследование проведено в рамках оценки уровня потребления йода на базе датского тиреоидного регистра. При помощи компьютерной базы данных результатов лабораторных исследований были отобраны все пациенты с впервые выявленным гипотиреозом, проживающие в Ольборге (умеренный йодный дефицит; n = 311 102) и в Копенгагене (легкий йодный дефицит; n = 227 632). В дальнейшем все пациенты были обследованы с целью выяснения причины гипотиреоза.

Результаты. На протяжении 4 лет в изученной когорте было диагностировано 685 новых случаев гипотиреоза. Частота новых случаев гипотиреоза, стандартизованная на все население Дании составила 32,8 новых случая на 100 000 населения в год. Среди причин гипотиреоза на спонтанный гипотиреоз преимущественно в исходе АИТ пришлось

84,4% случаев, на послеродовый – 4,7%, на связанный с приемом амиодарона – 4%, на подострый тиреоидит – 1,8% случаев, вследствие предшествовавшей хирургической операции по поводу эутиреоидного зоба или облучения области шеи – 1,8%, врожденный гипотиреоз – 1,6%, на связанный с приемом лития – 1,6%. Частота новых случаев гипотиреоза в Ольборге составил 29, а в Копенгагене – 40,6 новых случая на 100 тыс. населения в год. При этом в регионе с легким йодным дефицитом она была выше исключительно за счет спонтанного гипотиреоза (в исходе АИТ).

Вывод. Частота новых случаев гипотиреоза в Дании оказалась несколько выше в регионе с относительно более высоким уровнем потребления йода.

Комментарий. Следует обратить внимание на то, что в этом исследовании не учитывались случаи гипотиреоза, который развился на исходе лечения болезни Грейвса.

11. Эндокринная офтальмопатия у детей: результаты анкетирования членов Европейской тиреоидологической ассоциации (ЕТА)

Krassas G.E., Segni M., Wiersinga W.M. Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a Euro-pean questionnaire study // Eur J Endocrinol. 2005. V. 153. P. 515–521.

Материалы и методы. С целью ориентировочной оценки распространенности и используемых методов лечения эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у детей и подростков в возрасте до 18 лет было проведено анкетирование членов Европейской тиреоидологической ассоциации (ЕТА) и Европейского общества педиатров-эндокринологов (ESPA). По электронной почте были разосланы 300 анкет, из которых представителями 25 стран заполнены и возвращены 110 анкет: 52 респондента сообщили, что у них отсутствует опыт в этом вопросе, 67 респондентов (23 педиатра и 44 взрослых эндокринолога) заполнили анкету от начала до конца.

Результаты. Из 1963 детей с болезнью Грейвса, которые суммарно наблюдались респондентами в последние 10 лет, у 641 (33%) была сопутствующая ЭОП. Одна треть случаев ЭОП выявлялась у детей младше 10 лет, а две трети – между 11 и 18 годами. Распространенность ЭОП среди детей с болезнью Грейвса составила 36,6, 27,3 и 25% в странах, где доля >25, 20–25 и <20% ($p < 0,0001$) соответственно. В анкете был представлен типовой случай: активная, умеренной тяжести ЭОП у 13-летней девочки с сопутствующей болезнью Грейвса (тиреотоксикозом). Респонденты в среднем предложили провести 4,9 лабораторных теста (88–100%: ТТГ, fT4, АТ-рТТГ) и 2,4 инструментальных исследования (УЗИ ЩЖ – 69%, МРТ орбит – 63%). Лечением выбора оказалась тиреостатическая терапия (94%); в отношении ЭОП 70% рекомендована выжидательная тактика, а 28% – терапия глюкокортикоидами. При уменьшении возраста пациента, представленного в типовом случае, лечебная тактика существенно не изменилась. При рецидиве тиреотоксикоза 66% вновь предпочли терапию тиреостатиками, тогда как 25% – терапию ^{131}I. При утяжелении или увеличении активности ЭОП при условии поддержания у пациента этиреоза две трети респондентов предпочли начать активное лечение, как правило, глюкокортикоидами.

Выводы. ЭОП встречается примерно у 33% пациентов с ювенильной болезнью Грейвса; ее распространенность выше в странах, где больше доля курящих тинейджеров. Тиреостатическая терапия остается методом выбора лечения тиреотоксикоза даже в случае рецидива для 66% респондентов. При ЭОП средней тяжести и умеренной активности 70% респондентов предпочли активное наблюдение без назначения лечения, которое было рекомендовано 2/3 респондентов в случае утяжеления ЭОП, при этом, как правило, рекомендовались глюкокортикоиды.

12. Роль асимметричной инактивации Х-хромосомы в патогенезе аутоиммунных тиреопатий у женщин

Brix T.H., Knudsen G.P., Kristiansen M. et al. High frequency of skewed X-chromosome inacti-vation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predis-position to thyroid autoimmunity // J Clin Endocrinol Metab. 2005. V. 90. P. 5949–5953.

Предпосылки. Аутоиммунные заболевания ЩЖ, в частности АИТ и болезнь Грейвса, значительно чаще встречаются у женщин. Теоретическая, преимущественная инактивация какой-то одной Х-хромосомы может приводить к тканевому химеризму и способствовать развитию аутоиммунных заболеваний у женщин. Целью исследования явилось изучение возможной ассоциации асимметричной инактивации Х-хромосомы с аутоиммунными тиреопатиями.

Материалы и методы. В начале авторами было проведено классическое близнецовое исследование, в которое вошли как лица с аутоиммунными тиреопатиями, так и без них. После этого были обследованы близнецовые пары, дискордантные по аутоиммунным тиреопатиям. Это были 32 женщины-близнеца с тиреопатиями и 96 здоровых женщин-близнецов, которые составили контрольную группу. При генетическом исследовании изучался характер инактивации Х-хромосом, и в случае, если более 80% клеток преимущественно инактивировали одну

и ту же Х-хромосому, ситуация квалифицировалась как асимметричная инактивация.

Результаты. Оказалось, что асимметричная инактивация Х-хромосомы встречалась у женщин с аутоиммунными тиреопатиями и отдельно при болезни Грейвса и АИТ в 34, 37 и 31% случаев соответственно, что было статистически значимо чаще, чем в контрольных группах 11% (p = 0,003), 14% (p = 0,045) и 8% (p = 0,057). Аналогичные результаты были получены при обследовании пар близнецов, дискордантных по аутоиммунным тиреопатиям. Общее отношение шансов развития аутоиммунных тиреопатий при асимметричной инактивации Х-хромосомы составило 9,0 (CI95%: 1,64–49,4).

Вывод. Асимметричная инактивация Х-хромосомы может иметь определенное значение в большей заболеваемости женщин аутоиммунными болезнями щитовидной железы.