

Лечение болезни Грейвса у детей и подростков

Расширенный реферат статьи Lee H.S., Hwang J.S. The treatment of Graves' disease in children and adolescents // *Ann Pediatr Endocrinol Metab.*, 2014, Sep; 19 (3), 122–6.

Реферат подготовлен Ю.П. Сыч

Доля болезни Грейвса (БГ) в структуре заболеваний щитовидной железы у детей и подростков составляет 10–15 %. Лечение этого заболевания обычно начинается с назначения тиреостатиков, которые обеспечивают в среднем двухлетнюю ремиссию примерно у 30 % детей. Однако до сих пор не определены оптимальная длительность медикаментозной терапии и возможные предикторы рецидива заболевания. Помимо лекарственной терапии тиреостатическими препаратами у детей и подростков с БГ, применяются хирургическое лечение и терапия ¹³¹I. В настоящем обзоре обсуждаются методы лечения БГ в педиатрической практике, а также возможные предикторы ремиссии и рецидива заболевания.

Введение

У детей болезнь Грейвса (БГ) встречается реже, чем у взрослых, с заболеваемостью 0,1 случай на 100 тыс. детей и 3,0 случая на 100 тыс. подростков в год. В то же время это самая часта причина тиреотоксикоза у детей [1, 2]. БГ — аутоиммунное заболевание, обусловленное наличием стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), которые стимулируют синтез и секрецию тиреоидных гормонов [3]. Лечение БГ направлено на восстановление нормальной функции щитовидной железы без рецидива тиреотоксикоза. В настоящее время в педиатрии для БГ применяются три варианта лечения: медикаментозная терапия, хирургическое лечение и радиоактивный йод [4]. Большинство пациентов в качестве исходного лечения назначаются тиреостатические препараты (ТСП). В случае рецидива заболевания применяются тотальная или предельно субтотальная тиреоидэктомия и терапия радиоактивным йодом (ТРИ). Однако до сих пор оптимальный вариант лечения БГ у детей остаётся предметом дискуссий из-за высокой частоты рецидивов после курса медикаментозной терапии. В настоящем обзоре обсуждаются методы лечения БГ в педиатрической практике, а также возможные предикторы ремиссии и рецидива заболевания.

Тиреостатические препараты

В качестве начальной медикаментозной терапии БГ у детей широко используются производные тионамидов, такие как пропилтиоурацил, метимазол и карбимазол. Эти препараты подавляют синтез тиреоидных гормонов путём ингибирования йодирования тирозиновых остатков тироглобулина в присутствии тиреоидной пероксидазы [5]. ТСП также могут оказывать иммуносупрессивный эффект в ткани щитовидной железы, приводя к апоптозу интратиреоидных лимфоцитов [6, 7].

Пропилтиоурацил и метимазол — давно известные препараты первой линии для лечения БГ у детей и подростков. В отличие от метимазола пропилтиоурацил ещё дополнительно подавляет периферическую конверсию тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3). Однако пропилтиоурацил может вызывать тяжёлые, внезапные и быстропрогрессирующие токсические поражения печени, требующие её трансплантации [8, 9]. Благодаря длительному периоду полувыведения и в 10–20 раз большей активности, чем у пропилтиоурацила, метимазол может приниматься один раз в сутки [5]. Метимазол также быстрее снижает сывороточные уровни Т3 и Т4. В некоторых исследованиях сообщается о большей эффективности и меньшей частоте побочных эффектов

метимазола [5, 10]. Последние рекомендации Американской тиреоидологической ассоциации (American Thyroid Association — ATA) и Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists — AACE) рекомендуют метимазол в качестве препарата первого выбора для лечения тиреотоксикоза у детей и подростков [11].

К основным неблагоприятным эффектам ТСП относятся агранулоцитоз (количество гранулоцитов менее 500/мл), лёгкая лейкопения, кожные высыпания, гепатит, желтуха и крапивница [12]. Агранулоцитоз — наиболее тяжёлый нежелательный эффект ТСП, и он развивается у 0,2–0,5 % пациентов [13, 14]. Но большинство нежелательных эффектов возникают редко, выражены слабо и обратимы.

Обычная стартовая доза метимазола составляет 0,2–0,5 мг/кг/сут, варьируя от 0,1 до 1 мг/кг/сут [4]. Симптомы тиреотоксикоза обычно нивелируются через 3–4 недели от начала лекарственной терапии [5]. Доза ТСП подбирается индивидуально до такой, которая обеспечивает поддержание нормальных сывороточных концентраций Т3, Т4 и ТТГ. Чаще всего это составляет 5–10 мг метимазола в сутки. Определение уровня тиреоидных гормонов проводится каждые 2–4 недели от начала лечения до достижения эутиреоза. Затем интервалы между лабораторными

исследованиями увеличиваются до 3–6 месяцев. Существуют два варианта лекарственной терапии тиреотоксикоза: по схеме титрации доз (или «блокируй») или по схеме «блокируй и замещай». [15]. По методу титрации доз метимазол назначается исходно в высокой дозе (например, 20–30 мг), которая затем постепенно снижается до поддерживающей, т.е. обеспечивающей нормальный уровень тиреоидных гормонов в крови. Метод «блокируй и замещай» основывается на непрерывном применении высоких доз ТСП с добавлением тироксина для поддержания эутиреоидного состояния. Более высокие дозы ТСП, возможно, подавляют аутоиммунные процессы и способствуют достижению ремиссии БГ. Однако в систематических обзорах терапия по методу «блокируй и замещай» сопровождалась более высокой частотой нежелательных эффектов и не имела преимуществ по эффективности в сравнении с методом титрации доз [16, 17]. Последние рекомендации АТА и ААСЕ советуют избегать у детей подхода «блокируй и замещай» [11].

Частота ремиссии и оптимальная длительность терапии ТСП у детей и подростков

Длительность терапии ТСП у детей и подростков не определена. Недавно опубликованный систематический обзор такой терапии у взрослых показал, что если ремиссия не наступает через 12–18 месяцев лечения, шансы на эффективность более длительной терапии ничтожны [17]. Если у взрослых частота ремиссии после консервативной терапии составляет 40–60 %, у детей этот показатель составляет 30 %. В данном случае ремиссия определяется как сохранение нормальной функции щитовидной железы через год после отмены тиреостатиков [18–22]. Возможно, дети нуждаются в более длительной консервативной терапии по сравнению со взрослыми. В ряде исследований

сообщается, что частота наступления ремиссии увеличивается на 25 % для каждого дополнительных двух лет терапии ТСП [20, 23]. В одном исследовании среди 154 детей с БГ частота ремиссии в течение 18 месяцев увеличивалась во времени: через 4 года она составила 20 %, 37 % — через 6 лет, 45 % — через 8 лет и 49 % — через 10 лет наблюдения [24]. В другой работе ремиссии достигли только 17 % детей препубертатного возраста, получавших лечение в течение $5,9 \pm 2,8$ лет, в сравнении с 30 % детей аналогичного возраста, принимавших антигипотиреоидные препараты в течение $2,8 \pm 1,1$ лет [25].

Частота ремиссии БГ различается в разных регионах. В Корее она составляет от 50 до 60 %. По данным Lee и соавт. [26], среди 64 детей с БГ частота ремиссии увеличивалась по мере наблюдения и составила 6,3 %, 16,4 %, 29,4 % и 55,8 % через 3, 4, 5, и 6 лет соответственно. В другом исследовании 56,6 % пациентов находились в состоянии ремиссии после $4,3 \pm 2,9$ лет терапии ТСП [27]. Однако Kim и Hwang [28] сообщили, что среди 41 ребёнка с БГ только 5 (12,2 %) оказались в состоянии ремиссии (средний период наблюдения составил $3,6 \pm 2,3$ года).

Предикторы рецидива болезни Грейвса после отмены тиреостатиков

В ряде исследований сообщалось о возможных факторах, сопряжённых с рецидивом и ремиссией БГ у детей и подростков. Результаты этих работ оказались противоречивы. С большой вероятностью рецидива значимо и независимо друг от друга оказались сопряжены более молодой возраст, большой объём железы, низкий индекс массы тела и исходно высокие концентрации тиреоидных гормонов [19, 20, 23, 25, 29]. Титры стимулирующих антител к рецептору ТТГ (АТ-ТТГ) в начале и конце лекарственной терапии рассматривается как один из маркеров рецидива [22, 30]. Некоторые исследования не подтвердили эти данные. В метаанализе, посвящённом взрослым пациентам с БГ,

АТ-ТТГ не проявили себя как надёжный предиктор рецидива после терапии ТСП [31]. В недавно опубликованном обзоре указывается на вариабельность используемых лабораторных методов, характеристик выборок пациентов и дизайна опубликованных исследований, что, возможно, объясняет, почему титры АТ-ТТГ не достаточно надёжно предсказывают риск рецидива [32].

В корейских исследованиях предикторами рецидива БГ у детей и подростков оказались возраст и уровень ТТГ на момент постановки диагноза и скорость нормализации АТ-ТТГ на фоне лечения [26–28, 33].

Терапия радиоактивным йодом

Терапия радиоактивным йодом (ТРИ) — эффективный нехирургический метод лечения БГ. Наибольший клинический опыт применения ТРИ у детей и подростков накоплен в США [34]. Цель ТРИ заключается в достижении гипотиреоза и, таким образом, надёжной профилактики рецидива. Дозы ^{131}I обычно рассчитываются, исходя из объёма и расчётной массы щитовидной железы таким образом, чтобы обеспечить достаточный захват в течение 24 часов ($50\text{--}200 \mu\text{Ci } ^{131}\text{I}$ на 1 г тиреоидной ткани). В некоторых центрах применяются фиксированные дозы препарата, без оценки поглощения узлов щитовидной железы не повышены при применении стандартных высоких доз радиоактивного йода, используемых для лечения БГ в педиатрии [37, 38]. Кроме этого, низкие дозы ^{131}I обуславливают большую частоту рецидивов [39]. Таким образом, применение высоких доз (обычно более $150 \mu\text{Ci } ^{131}\text{I}$ на 1 г тиреоидной ткани) более оправданно по сравнению с низкими [40]. При введении дозы радиоактивного йода в $150\text{--}200 \mu\text{Ci}$ на 1 г ткани железы гипотиреоз развивается у 60–95 % пациентов [41, 42]. Объём железы начинает уменьшаться через 6–8 недель после ТРИ, а гипотиреоз обычно развивается спустя 2–3 месяца [39].

Наиболее частыми нежелательными эффектами ТРЙ являются рвота и лучевой тиреоидит, проявляющийся болезненностью на передней поверхности шеи [43]. По данным 23-летнего наблюдения за пациентами, получившими в детстве ТРЙ, не было выявлено ни одного серьёзного осложнения [44]. Чаще всего опасения затрагивают отдалённые онкологические риски после ТРЙ. По имеющимся данным не было выявлено увеличения заболеваемости раком у взрослых, перенесших в детстве ТРЙ [45]. Однако ТРЙ не следует проводить у детей младше 5 лет из-за повышенного риска развития новообразований [11]. ТРЙ вызывает новые случаи или ухудшает течение эндокринной офтальмопатии примерно у 15–20 % взрослых пациентов с БГ; у детей подобные случаи отмечены редко [46].

Хирургическое лечение

Тиреоидэктомия — приемлемый вариант лечения БГ у детей и подростков, но применяемый реже, чем тиреостатическая терапия или ТРЙ ввиду возможных хирургических осложнений. Хирургическое лечение показано при зобе больших размеров, сопровождающемся симптомами компрессии, при рецидиве БГ, низком уровне захвата радиоактивного йода или при выявлении сопутствующего рака щитовидной железы [47].

Рекомендуемый объём операции заключается в проведении тотальной или предельно субтотальной тиреоидэктомии, поскольку субтотальная резекция щитовидной железы повышает риск развития рецидива заболевания [48]. При тотальной или предельно тотальной тиреоидэктомии риск осложнений не увеличивается [49]. В целом частота хирургических осложнений у детей выше, чем у взрослых, и выше у детей младшего возраста по сравнению с более старшими. Транзиторная гипокальциемия развивается примерно у 10 % пациентов [41]. Другие возможные осложнения тиреоидэктомии включают в себя гипопаратиреоз, парез возвратного гортанного нерва и раневые инфекции [47].

Заключение

БГ — самая частая причина аутоиммунного тиреотоксикоза у детей. Терапией первого выбора является назначение тиреостатических препаратов, среди которых предпочтение отдаётся метимазолу. Пропилтиоурацил обладает большей гепатотоксичностью. Оптимальная длительность тиреостатической терапии и возможные предикторы рецидива БГ после её отмены не определены. Детям и подросткам может потребоваться более длительное лечение ТСП, чем взрослым. На сегодняшний день нет точного маркера рецидива со 100 % прогностической ценностью. В то же время ряд параметров сопряжены с низкой вероятностью достижения и поддержания ремиссии; к ним относятся высокие титры АТ-ТТГр, большой объём железы, молодой возраст. К другим вариантам лечения БГ относятся тиреоидэктомия и терапия радиоактивным йодом. Необходимо проведение проспективных, многоцентровых исследований для выявления отдалённых рисков и преимуществ разных вариантов лечения и надёжных предикторов рецидива БГ у детей и подростков.

Литература

1. Metso S, Jaatinen P, Salmi J. Graves' disease // *N Engl J Med* 2008; 359: 1408–9.
2. Cooper DS. Hyperthyroidism // *Lancet* 2003; 362: 459–68.
3. Weetman AP. Graves' disease // *N Engl J Med* 2000; 343: 1236–48.
4. Dotsch J, Rascher W, Dorr HG. Graves' disease in childhood: a review of the options for diagnosis and treatment // *Paediatr Drugs* 2003; 5: 95–102.
5. Cooper DS. Antithyroid drugs // *N Engl J Med* 2005; 352: 905–17.
6. Wilson R, Buchanan L, Fraser WD, Jenkins C, Smith WE, Reglinski J, et al. Evidence for carbimazole as an antioxidant? // *Autoimmunity* 1998; 27: 149–53.
7. Weetman AP. How antithyroid drugs work in Graves' disease // *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 317–8.
8. Karras S, Memi E, Kintiraki E, Krassas GE. Pathogenesis of propylthiouracil-related hepatotoxicity in children: present concepts // *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25: 623–30.
9. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children // *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3260–7.

10. Nakamura H, Noh J Y, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease // *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2157–62.
11. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // *Thyroid* 2011; 21: 593–646.
12. Streetman DD, Khanderia U. Diagnosis and treatment of Graves' disease // *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1100–9.
13. Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis // *Thyroid* 2004; 14: 459–62.
14. Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. The usefulness of routine white blood cell count monitoring // *Arch Intern Med*. 1990; 150: 621–4.
15. Muldoon BT, Mai VQ, Burch HB. Management of Graves' disease: an overview and comparison of clinical practice guidelines with actual practice trends // *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43: 495–516.
16. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism // *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD003420.
17. Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism // *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD003420.
18. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guittény MA, Czernichow P, Leger J, et al. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment // *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3817–26.
19. Glaser NS, Styne DM; Organization of Pediatric Endocrinologists of Northern California Collaborative Graves' Disease Study Group. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study // *Pediatrics* 2008; 121: e481–8.
20. Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children // *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1719–26.
21. Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents // *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1019–24.
22. Gastaldi R, Poggi E, Mussa A, Weber G, Vigone MC, Salerno M, et al. Graves' disease in children: thyroid-stimulating hormone receptor antibodies as remission markers // *J Pediatr* 2014; 164: 1189–94.e1.
23. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years // *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1241–5.

24. Leger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C; French Childhood Graves' Disease Study Group. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study // *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 110–9.
25. Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy // *Thyroid* 1997; 7: 755–60.
26. Lee SH, Lee SY, Chung HR, Kim JH, Kim JH, Lee YA, et al. Remission rate and remission predictors of Graves disease in children and adolescents // *Korean J Pediatr* 2009; 52: 1021–8.
27. Song SM, Youn JS, Ko JM, Cheon CK, Choi JH, Yoo HW. The natural history and prognostic factors of Graves' disease in Korean children and adolescents // *Korean J Pediatr* 2010; 53: 585–91.
28. Kim SM, Hwang JS. Remission predictors of Graves' disease in children // *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2010; 15: 100–5.
29. Mussa GC, Corrias A, Silvestro L, Battan E, Mostert M, Mussa F, 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; 12: 537–41.
30. Shibayama K, Ohyama Y, Yokota Y, Ohtsu S, Takubo N, Matsuura N. Assays for thyroid-stimulating antibodies and thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins in children with Graves' disease // *Endocr J* 2005; 52: 505–10.
31. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease // *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 98–102.
32. Kamath C, Adlan MA, Premawardhana LD. The role of thyrotrophin receptor antibody assays in graves' disease // *J Thyroid Res* 2012; 2012: 525936.
33. Kim WK, Ahn BH, Han HS. The clinical course and prognostic factors to medical treatment of Graves' disease in children and adolescents // *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 17: 33–8.
34. Ma C, Kuang A, Xie J, Liu G. Radioiodine treatment for pediatric Graves' disease // *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD006294.
35. Rivkees SA, Cornelius EA. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children // *Pediatrics* 2003; 111 (4 Pt 1): 745–9.
36. Nebesio TD, Siddiqui AR, Pescovitz OH, Eugster EA. Time course to hypothyroidism after fixed-dose radioablation therapy of Graves' disease in children // *J Pediatr* 2002; 141: 99–103.
37. Boice JD Jr. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl // *JAMA* 2006; 295: 1060–2.
38. Boice JD Jr. Radiation and thyroid cancer: what more can be learned? *Acta Oncol* 1998; 37: 321–4.
39. Chao M, Jiawei X, Guoming W, Jianbin L, Wanxia L, Driedger A, et al. Radioiodine treatment for pediatric hyperthyroid Graves' disease // *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1165–9.
40. Rivkees SA. The management of hyperthyroidism in children with emphasis on the use of radioactive iodine // *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 1 Suppl 2: 212–21.
41. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: the management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment // *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3767–76.
42. Levy WJ, Schumacher OP, Gupta M. Treatment of childhood Graves' disease. A review with emphasis on radioiodine treatment // *Cleve Clin J Med* 1988; 55: 373–82.
43. Rivkees SA. Pediatric Graves' disease: management in the post-propylthiouracil Era // *Int J Pediatr Endocrinol* 2014; 2014: 10.
44. Clark JD, Gelfand MJ, Elgazzar AH. Iodine-131 therapy of hyperthyroidism in pediatric patients // *J Nucl Med* 1995; 36: 442–5.
45. Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine // *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 797–800.
46. Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 943–50.
47. Sinha CK, Decoppi P, Pierro A, Brain C, Hindmarsh P, Butler G, et al. Thyroid surgery in children: clinical outcomes // *Eur J Pediatr Surg* 2014 Aug 21 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1384649>.
48. Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: a meta-analysis. // *J Surg Res* 2000; 90: 161–5.
49. Annerbo M, Stalberg P, Hellman P. Management of Graves' disease is improved by total thyroidectomy // *World J Surg* 2012; 36: 1943–6.