

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

Взаимосвязь неврологических нарушений и патологии щитовидной железы в педиатрической популяции

Тиреоидные гормоны играют важную роль в жизнедеятельности всего организма, а также имеют большое значение в поддержании нейроэндокринных, неврологических и нейромышечных процессов. Дисфункция щитовидной железы занимает особое место в патогенезе неврологических нарушений. **Целью** данного обзора было изучить взаимосвязь между врожденным/приобретенным гипо- и гипертиреозом и нарушениями функции нервной системы в педиатрической популяции.

Методы. В обзор включались исследования серии случаев, индивидуальные клинические случаи, систематические обзоры, ретроспективные анализы и рандомизированные контролируемые исследования, посвященные неврологическим исходам при врожденном гипотиреозе, а также клиническим признакам нейромышечных синдромов, ассоциированных с гипо- и гипертиреозом, включая аутоиммунные патологические состояния. Кроме того, в обзор включались дискуссионные данные о клинических аспектах энцефалопатии Хашимото.

Результаты. Повсеместная реализация скрининговых программ среди новорожденных привела к значительным успехам в снижении или предотвращении ранних необратимых неврологических нарушений, связанных с врожденным дефицитом тиреоидного гормона. Тем не менее у некоторых пациентов педиатрического профиля в последующие годы жизни продолжали наблюдаться нейромышечные, сенсорные и когнитивные нарушения. Приобретенные дисфункции щитовидной железы, такие как тиреоидит Хашимото и болезнь Грейвса, ассоциировались с широким диапазоном нейромышечных расстройств и изменений функционирования центральной нервной системы. Однако в исследованиях наблюдается значительное варьирование клинических фенотипов, а многие данные приходится экстраполировать с пациентов взрослого возраста. Поскольку большинство осложнений гипо- и гипертиреоза являются обратимыми при условии адекватной терапии, индекс вероятности приобретенной патологии щитовидной железы продолжает доминировать в диагностике неврологических нарушений в детском возрасте.

Выводы. Ранняя агрессивная нормализация уровня тироксина при врожденном гипотиреозе имеет большое значение для минимизации неврологических осложнений у новорожденного. Следует также помнить, что в раннем формировании головного мозга ключевую роль играют источники тиреоидных гормонов в организме матери. Сообщается о возникновении ряда неврологических нарушений у детей старшего возраста с приобретенной патологией щитовидной железы, однако частота таких осложнений остается недостаточно изученной, а многие данные приходится экстраполировать с пациентов взрослого возраста. Поскольку большинство осложнений гипо- и гипертиреоза являются обратимыми при условии адекватной терапии, индекс вероятности приобретенной патологии щитовидной железы продолжает доминировать в диагностике неврологических нарушений в детском возрасте.

Nandi-Munshi D., Taplin C.E. Thyroid-Related Neurological Disorders and Complications in Children. *Pediatr Neurol.* 2014 Dec 31.

Метаболический синдром и функция щитовидной железы

Такие распространенные патологии, как метаболический синдром (МС) и дисфункция щитовидной железы, зачастую могут протекать одновременно. В последнее время наблюдается повышенный интерес к вопросу взаимосвязи этих состояний, что обусловлено сходством клинической симптоматики гипотиреоза и некоторых компонентов МС. **Целью** данного исследования было изучить тиреоидный статус среди взрослых нигерийских пациентов с МС, а также определить взаимосвязь между МС и функцией щитовидной железы, если таковая имеется.

Методы. В исследование включили 155 взрослых участников, сотрудников Университетского колледжа медицины в г. Лагосе (Нигерия): 39 пациентов с МС и 111 здоровых участников. В ходе анализа данных пациентов использовались t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 и многомерный регрессионный анализ.

Результаты. Наличие МС находилось в существенной взаимосвязи с возрастом ($p=0,03$), женским полом ($p=0,0002$), повышенным систолическим ($p=0,0034$) и диастолическим ($p=0,0009$) артериальным давлением, окружностью талии ($p<0,0001$), индексом массы тела – ИМТ ($p<0,0001$), отношением окружности талии к окружности бедер ($p=0,003$), сывороточным уровнем глюкозы натощак ($p=0,0457$) и уровнем свободного тироксина ($p=0,0496$). У пациентов с МС наблюдалось существенное снижение уровня липопротеинов высокой плотности ($p=0,004$) и свободного трийодтиронина ($p=0,037$). Значительных отличий концентраций тиреостимулирующего гормона в основной и контрольной группах пациентов не выявлено. В 33% клинических случаев МС сочетался с синдромом эутиреоидной слабости – СЭС ($p<0,0001$). Окружность талии пациентов находилась в значительной обратной зависимости с СЭС ($p=0,011$).

Выводы. В популяции исследования МС ассоциировался с СЭС. Абдоминальное ожирение, по-видимому, является связующим звеном между указанными синдромами.

Udenze I. et al. Thyroid function in adult Nigerians with metabolic syndrome. *Pan Afr Med J.* 2014 Aug 29; 18: 352.

Модели роста в детском возрасте при развивающемся сахарном диабете 2 типа

Целью данного исследования было изучить модели роста детей, ассоциированные с развитием сахарного диабета (СД) 2 типа.

Методы. В общей сложности в исследование были включены 13 345 человек, которые родились в г. Хельсинки (Финляндия) в период с 1934 по 1944 г. В детском

периоде у участников проводилась детальная фиксация моделей роста. У 11,7% ($n=1558$) был диагностирован СД 2 типа. Пациентов с СД 2 типа разделили относительно среднего значения ИМТ в возрасте 11 лет. Состав тела и толерантность к глюкозе оценивались в клинической подгруппе ($n=2003$) во взрослом возрасте.

Результаты. У пациентов с СД 2 типа было обнаружено 2 модели роста в детском возрасте. Обе модели начинались с низких показателей веса и ИМТ при рождении. В первой модели низкий ИМТ сохранялся на протяжении грудного возраста, после чего наблюдалось быстрое повышение ИМТ в детском возрасте. Среди лиц с ИМТ выше среднего значения в возрасте 11 лет отношение рисков (ОР), ассоциированное с повышением ИМТ в период с 2 до 11 лет, составляло 1,31 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,21-1,42; $p<0,001$). Во второй модели отмечался низкий ИМТ при рождении, сопровождающийся низким ростом при рождении, за которым следовал низкий ИМТ в течение детства. Вторая модель роста была характерна для большинства женщин, у которых впоследствии развился СД 2 типа. Следует также отметить, что возникновение СД 2 типа в данной группе пациентов произошло на фоне более низких показателей ИМТ и процентного содержания жира по сравнению с женщинами с ИМТ, превышающим среднее значение в возрасте 11 лет.

Выводы. В ходе исследования было выявлено 2 модели роста, ассоциированных с развитием СД 2 типа. В первой модели снижение депонирования жиров при рождении и в грудном возрасте приводит к накоплению жировых отложений в течение детства. Во второй модели низкий рост при рождении ассоциируется со сниженным процентным содержанием жира во взрослом возрасте, однако повышает риск развития СД.

Eriksson J.G. et al. Trajectories of body mass index among children who develop type 2 diabetes as adults. *J Intern Med.* 2015 Feb 14.

Ленватиниб в лечении рака щитовидной железы у пациентов, рефрактерных к радиоiodтерапии

Рак щитовидной железы является наиболее распространенной онкопатологией эндокринной системы. По данным Американского общества рака, в 2015 г. тиреоидный рак будет диагностирован у 62 450 пациентов, а количество ассоциированных с ним летальных исходов составило 1950 случаев. До недавнего времени радиоiodтерапия оставалась единственным перспективным терапевтическим подходом у пациентов с тиреоидным раком. К сожалению, более половины случаев заболевания рефрактерны к радиоiodтерапии, что создает необходимость в разработке новых методов лечения. Ленватиниб является пероральным ингибитором рецепторов тирозинкиназы (RTK) с новым механизмом связывания, который селективно ингибирует активность киназ рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), а также других RTK, ассоциированных с проангиогенным и онкогенным патогенетическими путями (включая рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR), рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGF) PDGFR α) и участвующих в пролиферации опухолевых клеток. Таким образом, ленватиниб может потенциально стать первым RTK, ингибирующим одновременно активность киназ FGFR и VEGFR.

В ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования III фазы SELECT оценивалась выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) у пациентов с прогрессирующим дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерных к терапии радиоiodактивным йодом. В общей сложности в исследовании приняли участие 392 пациента с рефрактерным раком щитовидной железы, получавшие лечение на базе 100 исследовательских центров Европы, Северной и Южной Америки и Азии. Пациентов разделили на 2 группы в соотношении 2:1 для получения ленватиниба ($n=261$) или плацебо ($n=131$) соответственно. Во время прогрессирования заболевания пациенты контрольной группы также могли получать ленватиниб. ВБП рассматривалась как первичная конечная точка исследования. В качестве вторичных конечных точек были приняты общая частота ответа, общая выживаемость и безопасность терапии.

Результаты исследования SELECT свидетельствуют о существенном увеличении ВБП у пациентов с рефрактерным к радиоiodтерапии прогрессирующим дифференцированным раком щитовидной железы, получавших ленватиниб, по сравнению с плацебо (18,3 vs 3,6 мес; ОР 0,21; 95% ДИ 0,14-0,31; $p<0,0001$). Общий уровень ответа на терапию составил 64,8% (4 полных и 165 частичных ответов) и 1,5% в терапевтической и контрольной группах соответственно. В обеих группах не удалось достичь медианы общей выживаемости. По мнению исследователей, выраженное повышение ВБП при уровне ответа на терапию, составляющем 65%, является беспрецедентным результатом в лечении рака щитовидной железы.

Однако прием ленватиниба сопровождается рядом побочных эффектов. Среди европейских пациентов были наиболее распространены такие нежелательные явления, как артериальная гипертензия (68%), диарея (59%), угнетение аппетита (50%), снижение массы тела (46%) и тошнота (41%). 37 пациентов прекратили прием препарата в связи с развитием побочных эффектов. Кроме того, 6 из 20 летальных исходов, которые имели место во время исследования, были определены лечащими врачами как связанные с терапией. По мнению авторов исследования, профиль побочных эффектов ленватиниба является типичным для данного класса препаратов и при надлежащем отборе пациентов, как правило, не становится препятствием для проведения терапии.

В данный момент проходит подготовка к выполнению новых исследований, посвященных применению ленватиниба при других видах онкопатологии щитовидной железы, а также в комбинации с другими новейшими терапевтическими подходами у пациентов, рефрактерных к радиоiodтерапии.

University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. Lenvatinib shows promise for patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. *ScienceDaily*, 2015 Feb 11.
Schlumberger M. et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 621-630. 2015 Feb 12.

Подготовил Игорь Кравченко