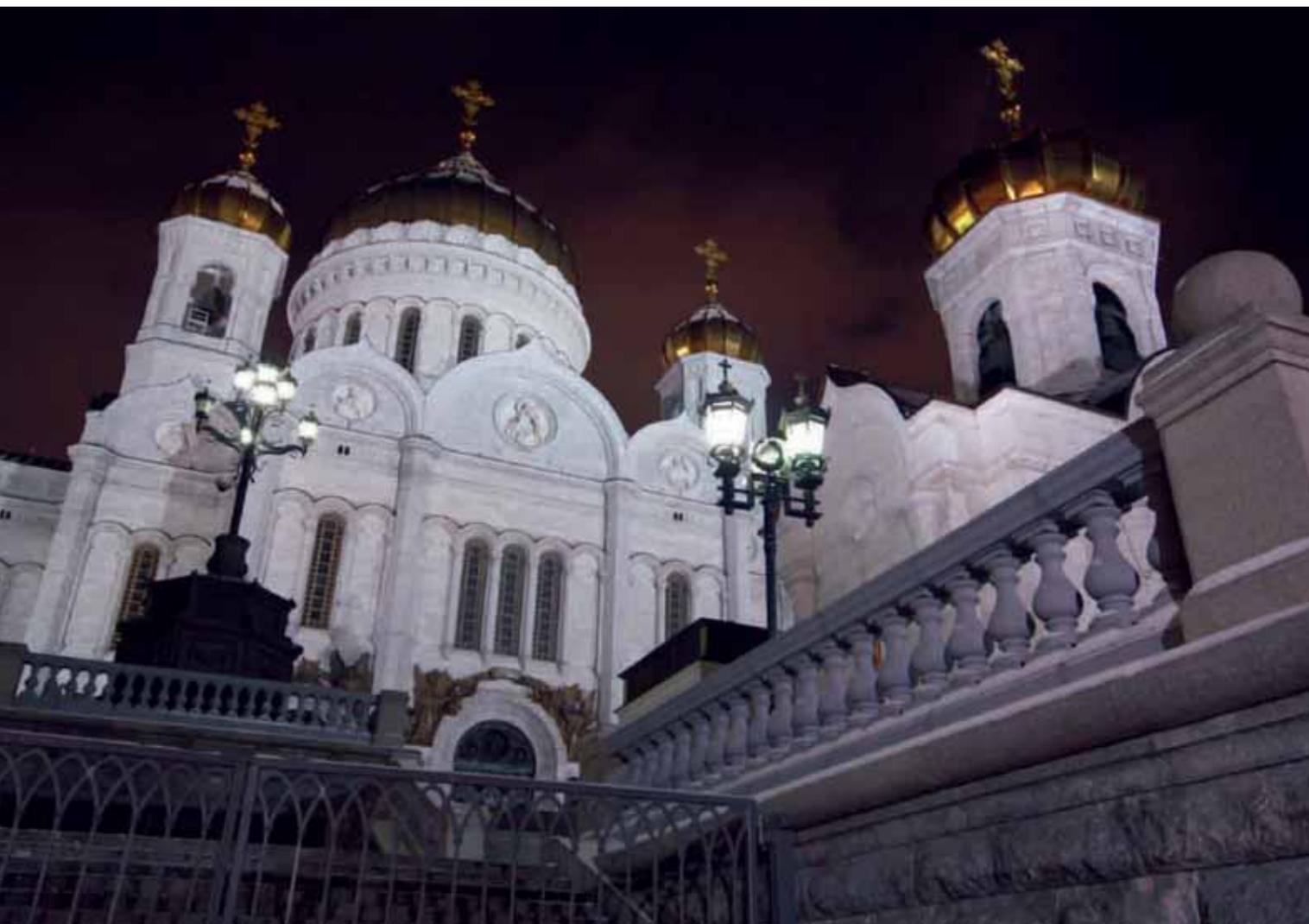


3 | 2007

Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

издатель: компания Мерк KGaA, Дармштадт, Германия
В России при поддержке компании Никомед



Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы
у лиц пожилого возраста

В.В. Фадеев



NYCOMED

Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста

В.В. Фадеев

Корреспонденция:

Эндокринологический

Научный Центр

Росмедтехнологий

117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Tel.: (+7-495) 124 41 00

Fax.: (+7-495) 718 05 22

E-mail: walfad@nccom.ru



Фадеев Валентин Викторович закончил Московскую Медицинскую Академию им. И.М. Сеченова (www.tma.ru), в течение двух семестров обучался на медицинском факультете Марбургского университета (Phillipps' Universität) (ФРГ). В дальнейшем закончил клиническую ординатуру и аспирантуру на кафедре эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова. Защитил кандидатскую диссертацию, посвященную болезни Аддисона, а затем докторскую диссертацию, посвященную особенностям развития и течения патологии щитовидной железы в регионе лёгкого йодного дефицита. Основная сфера интересов – клиническая тиреология, болезнь Грейвса, заболевания щитовидной железы во время беременности. Является редактором русскоязычного журнала («Клиническая и экспериментальная тиреология») и интернет-портала ТИРОНЕТ (www.thyronet.ru), которые посвящены патологии щитовидной железы; соавтор нескольких монографий и учебника по эндокринологии. Член Европейской Тиреологической Ассоциации, участвовал в проведении нескольких курсов ЕТА в Восточной Европе. В настоящее время – заместитель директора по научной работе Эндокринологического Научного Центра Росмедтехнологий. На протяжении семи последних лет является переводчиком на русский язык журнала Thyroid International.

Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

В России издается при поддержке компании Никомед. Серия публикаций компании Мерк KGaA, Дармштадт, Германия.

В серии публикуются работы крупных международных экспертов в области тиреологии с целью передачи обширного опыта, накопленного авторами в их области, широкому кругу врачей, сталкивающихся с проблемами диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы. Ответственная за издание со стороны фирмы Мерк KGaA, Дармштадт, Германия: Зигрид Бутц (Sigrid Butz, M.D.).

Thyroid international 3 – 2007

Merck KgaA, Darmstadt, Germany – D-64271 Darmstadt

В России при поддержке компании Никомед

ISSN 0946-5464

Thyroid International (на русском языке)

В России – под редакцией д.м.н. В.В. Фадеева.

Ответственная за издание от компании Никомед:

менеджер по эндокринологии И.Р. Федак.

Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста

В.В. Фадеев

Введение

Проблеме диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы у пожилых пациентов посвящено много научных исследований и обзоров [1, 2], в том числе, доступных в Интернете (www.hotthyroidology.com/editorial_148.html, <http://endotext.org/aging/index.htm>) и целых научных конференций. В этом небольшом обзоре хотелось бы обсудить лишь некоторые аспекты, которые имеют прямое клиническое значение. В общем и целом актуальность обсуждаемой темы определяется следующими положениями:

1. Распространенность гипотиреоза как субклинического, так и явного, прогрессивно увеличивается с возрастом.
2. В йододефицитных регионах с возрастом увеличивается распространенность тиреотоксикоза вследствие функциональной автономии ЩЖ.
3. С возрастом существенно возрастает распространенность изменений со стороны ЩЖ, патологическое и клиническое значение которых не вполне очевидно (узловой и многоузловой коллоидный зоб, носительство антител к ЩЖ).
4. Прогрессирующее постарение населения в дальнейшем приведет к увеличению распространенности и частоты новых случаев гипотиреоза и другой патологии ЩЖ.
5. С возрастом прогрессивно увеличивается распространенность хронических заболеваний, которые потенциально могут быть ассоциированы с субклиническими нарушениями функции ЩЖ (атеросклероз, аритмии сердца, остеопения), при этом доказательные данные об их причинно-следственной связи в большинстве случаев отсутствуют.
6. У существенной части людей пожилого возраста с эутиреозом могут быть выявлены неспецифические симптомы, сходные с таковыми при нарушении функции ЩЖ.
7. Лечение многих заболеваний ЩЖ в пожилом возрасте проблематично из-за сопутствующей патологии.
8. Наиболее противоречивыми вопросами являются: целесообразность скрининга нарушений функции ЩЖ и целесообразность лечения субклинического гипотиреоза.

Гипотиреоз

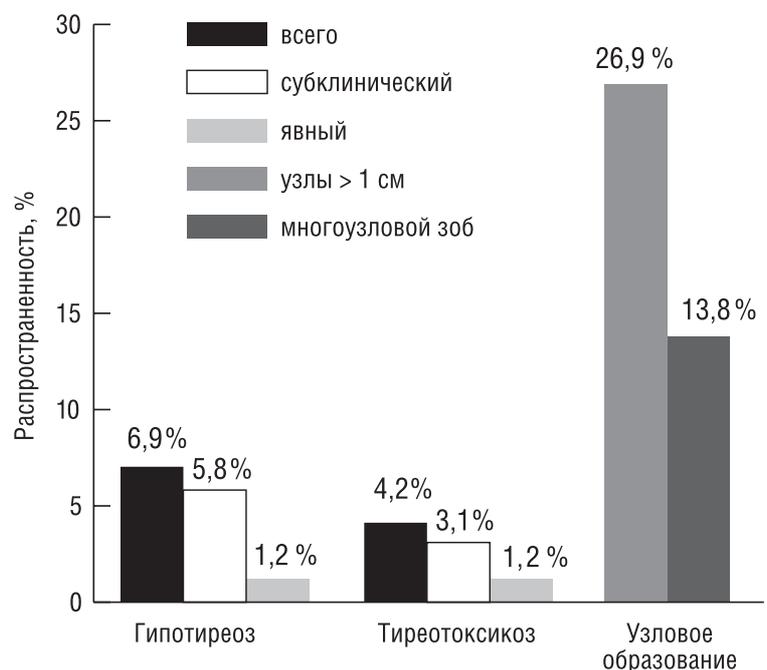
Практически все опубликованные на сегодняшний день эпидемиологические исследования свидетельствуют об увеличении заболеваемости гипотиреозом с возрастом. В первую очередь, это связывается с тем, что его основной причиной является тиреоидит Хашимото, деструкция ЩЖ при котором развивается достаточно медленно, на протяжении многих лет. Vemben D.A. et al [3] обнаружили субклинический гипотиреоз у 14,6% женщин и 15,4% мужчин в возрасте 60-97 лет. По данным Колорадском исследования, в которое были включены 25862 человека, повышенный уровень ТТГ был выявлен у 9,5% всех обследованных, при этом в зависимости от возраста распространенность гипотиреоза варьировала от 4 до 21% у женщин и от 3 до 16% у мужчин [4]. В ряде исследований, было показано, что распространенность гипотиреоза несколько выше при нормальном и повышенном потреблении йода, по сравнению с йододефицитными регионами [5, 6]. В исследовании, в которое были включены 260 пациен-

тов домов престарелых (из них 195 женщин; медиана возраста 79 лет; от 60 до 101 года) Москвы (регион легкого йодного дефицита) нарушения функции ЩЖ были выявлены в 11,2% случаев, при этом наиболее часто речь шла о субклиническом гипотиреозе (Рис. 1) [7]. При сопоставлении данных эпидемиологических исследований следует иметь в виду, что они значительно отличаются по дизайну: эти работы выполнялись в регионах с различным потреблением йода, в них включались как репрезентативные, так и смещенные выборки, например, пациенты, госпитализированные в какой-то специализированный стационар. Более того, авторы зачастую руководствовались различными референсными показателями уровня ТТГ.

Рост заболеваемости гипотиреозом с возрастом принято объяснять тем, что аутоиммунный тиреоидит (АИТ) приводит к деструкции щитовидной железы спустя многие годы после его начала. И действительно, многие обсуждаемые здесь исследования показали, что рост заболеваемости гипотиреозом с возрастом сочетается с увеличением

Рисунок 1

Распространенность заболеваний щитовидной железы среди пожилых пациентов: результаты скринингового исследования в домах престарелых [7]



числа носителей антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО. Это привело к тому, что в клинической практике при выявлении у пациента гипотиреоза большинство врачей автоматически считает его причиной АИТ и, зачастую, не проводит дополнительные исследования, направленные на этиологическую диагностику (АТ-ТПО, УЗИ), поскольку их результаты никак не отразятся на тактике (назначение заместительной терапии левотироксином (L-T4)).

Гипотиреоз, особенно в пожилом возрасте, отличаются весьма неспецифические клинические проявления, которые зачастую могут вообще отсутствовать. Так, по данным Колорадского исследования [4] какие-либо симптомы гипотиреоза отсутствовали более, чем у 25% лиц с явным гипотиреозом и у 35% – с субклиническим. С другой стороны, по данным этого же исследования четыре и более симптома гипотиреоза обнаруживались более чем у 15% обследованных с эутиреозом. Последний факт имеет большое клиническое значение, поскольку если до 15% лиц с эутиреозом могут иметь симптомы, характерные для гипотиреоза, это может объяснить то, что симптомы «гипотиреоза» сохраняются у многих пациентов, которые получают заместительную терапию L-T4 несмотря на стойкую нормализацию уровня ТТГ.

Казалось бы, высокая распространенность гипотиреоза и его неспецифичная симптоматика определяют целесообразность скрининга, то есть определения уровня ТТГ без каких-либо показаний. Тем не менее, этот вопрос остается предметом дискуссий. Если одни клинические рекомендации середины – конца 90-х годов достаточно сдержанно предлагают проводить скрининг среди пожилых людей (особенно женщин) [8, 9], то рекомендации АТА от 2000 года предложили определять ТТГ каждые 5 лет начиная с 35 летнего возраста [10]. Большую часть дискуссии о скрининге на гипотиреоз составляет вопрос о целесообразности лечения субклинического гипотиреоза, поскольку одним из ключевых аргументов в пользу скрининга является клиническая и экономическая эффективность раннего назначения заместительной терапии L-T4.

Часть исследований, в том числе проспективных, свидетельствует о том, что субклинический гипотиреоз является фактором риска инфаркта миокарда и атеросклероза аорты среди пожилых женщин [11] или сопровождается повышением смертности от всех причин [12] и от ИБС [13]. Так, в недавно опубликованном исследовании Rondoni N. et al, в которое были включены 2730 пациентов в возрасте 70-79 лет, наблюдавшиеся на протяжении четырех лет, было показано, что субклинический гипотиреоз сопровождается повышенным риском развития застойной сердечной недостаточности у лиц с ТТГ 7,0 мЕд/л и выше [14]. Многие другие исследования не обнаруживают каких-либо преимуществ назначения L-T4 при субклиническом гипотиреозе [15].

Большой резонанс вызвала публикация работы Gussekloo J. et al [16] в которой авторы на основании результатов проспективного исследования пришли к выводу о том, что гипотиреоз ассоциирован с меньшим (!) уровнем смертности и не сопровождался снижением качества жизни среди пожилых пациентов (85-89 лет). Аналогичным образом, в исследовании Van den Beld A.W., et al [17] в котором изучалась смертность среди 103 человек в возрасте 73-94 лет, выяснилось, что более высокие уровни fT4 и реверсивного T3 были ассоциированы с худшими показателями физической активности у лиц пожилого возраста, тогда как более низкий уровень fT4 – с лучшей 4-х летней выживаемостью. Наряду со сказанным, следует иметь в виду, что субклинический гипотиреоз у пожилых пациентов зачастую имеет транзиторный характер. Так, спустя 6-72 месяцев наблюдения 108 пациентов с субклиническим гипотиреозом у 40 (37,4%) из них произошла спонтанная нормализация уровня ТТГ [18].

В 2004-2005 гг. много дискуссий вызвал выход статей с клиническими рекомендациями Gharib H. et al. [19] и Surks M.I. et al [20], но эти дискуссии пока не привели к формированию общепринятого консенсуса и многочисленные статьи, презентации и симпозиумы продолжают называться «Проводить или не проводить скрининг?» или «Лечить или не лечить?». Подливает масло в огонь

активное обсуждение диагностики и лечения субклинического гипотиреоза в немедицинской среде, ассоциациями пациентов и средствами массовой информации, что было недавно проанализировано в статье A. Weetman [21].

Следует отметить, что существенная часть исследований, изучавших субклинический гипотиреоз, проводилась как раз с участием пожилых пациентов. В связи с этим, даже если согласится с данными исследований (включая недавно выполненный метаанализ [22]), свидетельствующих о том, что субклинический гипотиреоз является независимым фактором риска атеросклероза и ИБС, это ещё не означает, что пожилым пациентам показана заместительная терапия L-T4. С одной стороны, не вполне понятно, повлияет ли она на отдаленный прогноз пациентов с уже реализованным риском ИБС, а с другой стороны – если речь идет о пациентах пожилого возраста (например, старше 70 лет) с субклиническим гипотиреозом без ИБС – успеет ли у них развиться клинически значимый гипотиреоз в течение оставшейся жизни. Скорее всего, обнаружение ассоциации субклинического гипотиреоза и ИБС у пожилых нужно рассматривать как аргумент в пользу заместительной терапии субклинического гипотиреоза в молодом возрасте, чтобы предотвратить развитие атеросклероза. Однако, столь длительные проспективные исследования в этой области пока отсутствуют. Если говорить о пациентах пожилого возраста с субклиническим гипотиреозом и ИБС, мы в своем недавнем исследовании не обнаружили у них существенных преимуществ заместительной терапии L-T4 [23].

Возвращаясь к пожилым пациентам, вопрос о скрининге на гипотиреоз, скорее решается положительно, при этом косвенным образом. Дело в том, что практически все люди преклонного возраста предъявляют те или иные жалобы, которые, в той или иной мере могут быть сходны с гипотиреоидными, или же у них определяются те или иные лабораторные признаки, встречающиеся при гипотиреозе (дислипидемия, анемия). В связи с этим, практически у всех пациентов этой возрастной группы априори есть

показания для определения уровня ТТГ. То есть речь идет об определении уровня ТТГ по показаниям, только масштабность и практически рутинный характер таких исследований по размаху становится сопоставим со скринингом.

С другой стороны, вопрос о лечении субклинического гипотиреоза у пациентов пожилого возраста при уровне ТТГ от 4,0 до 10,0 мЕд/л большинство эндокринологов на практике скорее решается отрицательно [24]. Интересно заметить, что для другой целевой группы – для беременных женщин – ситуация диаметрально противоположна: если необходимость лечения субклинического гипотиреоза у беременных сомнений ни у кого не вызывает, то вопрос о скрининговой оценке функции ЩЖ пока скорее решается отрицательно из-за отсутствия доказанных отдаленных преимуществ.

Следует иметь в виду, что у госпитализированных пациентов пожилого возраста высокая вероятность выявления клинически незначимых изменений показателей, характеризующих функцию ЩЖ, вследствие тяжелых соматических заболеваний (non-thyroid illness) и/или приема большого числа лекарственных препаратов. Так, Simons R.J., et al. при обследовании 190 госпитализированных пациентов старше 60 лет, показали, что только у 27% пациентов все показатели, отражающие функции. ЩЖ были в норме [25]. В данном случае чаще речь идет о снижении, а не о повышении ТТГ.

Особняком стоит вопрос о варианте начала заместительной терапии гипотиреоза у пожилых пациентов, особенно при наличии сопутствующей патологии. Традиционно L-T4 принято назначать начиная с малых доз (12,5–25 мкг/сут) с постепенным повышением дозы до заместительной (принцип “начинай с малого и не спеш”). Этой проблеме посвящено достаточно мало контролируемых исследований. Недавно опубликованное исследование Ross A., et al [26] показало, что начало заместительной терапии с полной дозы L-T4 (1,6 мкг/сут) в группе пациентов со средним возрастом 47 лет (от 22 до 86) оказалось безопасно и не привело к развитию существенных побочных эффектов, хотя и не сопровождалось более быст-

рым купированием симптомов гипотиреоза. Тем не менее, принцип “начинай с малого и не спеши”, несмотря на несколько меньшую практичность, скорее имеет больше сторонников, поскольку быстрее достижение эутиреоза в сочетании с возможностью развития транзиторной передозировки в случае, когда полная расчетная доза несколько превысит потребность в тироксине, у пациентов пожилого возраста вряд ли оправдано. Кроме того, очевидно, что «спешить» с достижением эутиреоза у таких пациентов, как правило, нет никакого клинического смысла.

Антитела к щитовидной железе

В регионе с нормальным потреблением йода распространенность носительства АТ-ТПО среди лиц старше 70 лет составляет 17,5% для женщин и 9,6% для мужчин [27]. По данным Lighthart G.J. et al [28], носительство АТ-ТПО встречалось статистически значимо чаще среди госпитализированных пациентов и в общей популяции людей пожилого возраста по сравнению с молодыми. По данным Szabolcs I., et al [5] распространенность носительства АТ-ТПО и/или АТ-ТГ у пожилых людей не зависела от уровня потребления йода и составила 19,3% в регионе с недостаточным, 24,4% – с нормальным и 22,8% – с избыточным потреблением йода. По данным Laurberg P., et al [29] в регионе с умеренным йодным дефицитом несмотря на меньшую, чем в регионе с нормальным потреблением йода распространенность гипотиреоза, выявлялась существенно большая распространенность различных форм зоба и носительства АТ-ТПО. В связи с этим нельзя исключить, что появление АТ-ТПО может сопутствовать зобным изменениям при отсутствии АИТ.

В Москве, которая относится к регионам лёгкого йодного дефицита, в исследовании, проведенном нами среди пациентов домов престарелых, распространенность носительства АТ-ТПО (точка разделения 100 мЕд/л) составила 11,2% (29/260), при этом ожидаемая корреляционная зависимость между уровнем АТ-ТПО и ТТГ практически отсутствовала ($r = 0,21$; $p < 0,001$) [7].

Интересно заметить, что распространенность носительства АТ-ТПО в Москве среди беременных женщин (медиана возраста 26 лет) составила 9,8% [30]. Это косвенно свидетельствует о том, что мы не наблюдаем значительного увеличения распространенности носительства АТ-ТПО с возрастом.

По данным Sawin C., et al [31], у 67% лиц старше 60 лет с уровнем ТТГ более 10 мЕд/л определялось носительство АТ-ТПО; аналогичный показатель для лиц с нормальным уровнем ТТГ составил 18% ($p < 0,001$). Тем не менее, у 1/3 (33%) пожилых пациентов с гипотиреозом АТ-ТПО не определялись, а у 68% пожилых носителей АТ-ТПО не было нарушений функции ЩЖ. Данные этих и ряда других исследований позволяют сделать вывод о том, что определение уровня АТ-ТПО у лиц пожилого возраста, судя по всему, имеет меньшее клиническое и диагностическое значение, чем у молодых пациентов. При анализе представленных данных следует иметь в виду, что авторами использовалась разная точка разделения и разные тест-системы для определения носительства антител. Кроме того, представленные данные позволяют поставить вопрос о том, все ли случаи гипотиреоза у пожилых людей связаны исключительно с АИТ или возможно развитие так называемой идиопатической атрофии ЩЖ по какой-то другой причине.

Тиреотоксикоз

В регионах с нормальным потреблением йода распространенность тиреотоксикоза среди пожилых людей составляет около 2% [32], при этом 10–15% всех пациентов с тиреотоксикозом составляют лица старше 60 лет [33]. Во Фрамингемском исследовании, в которое были включены 2575 наблюдавшихся амбулаторно пациентов в возрасте 60 лет, подавленный уровень ТТГ был выявлен у 3,9% (половина из них принимала препараты тиреоидных гормонов); манифестный тиреотоксикоз был выявлен в 0,2% случаев [34]. В Колорадском исследовании субклинический тиреотоксикоз был выявлен у 2,1% всех взрослых, но в 20% случаев это были лица, принимавшие препараты ти-

реотоксических гормонов [4]. Эти данные во многом зависят от региона, где проводилось исследование: в популяции с низким потреблением йода распространенность тиреотоксикоза среди пожилых значительно выше как за счет высокой заболеваемости многоузловым токсическим зобом, так и, по видимому, за счет относительно более поздней манифестации БГ [29, 35]. Распространенность субклинического тиреотоксикоза в йододефицитном регионе (Пескопагано) среди лиц старше 75 лет может достигать 15% [36].

Среди госпитализированных пациентов этот показатель может быть существенно выше, как за счет того, что сниженный ТТГ может быть результатом синдрома эутиреоидной патологии (euthyroid seek syndrome), так и за счет назначения ряда лекарственных препаратов. Среди пациентов домов престарелых, проживавших в регионе лёгкого йодного дефицита, распространенность тиреотоксикоза составила 4,2% (Рис. 1), при этом чаще всего речь шла о субклиническом тиреотоксикозе (3,1%) [7].

Причинами гипертиреоза могут быть те же заболевания ЩЖ, что и в другом возрасте. По данным Diez J. [37] в регионе легкого

йодного дефицита среди лиц старше 55 лет, госпитализированных в эндокринологическую клинику, основными причинами гипертиреоза являются многоузловой токсический зоб, болезнь Грейвса и приём препаратов L-T4 (Табл. 1). Именно эти причины гипертиреоза у пожилых людей и являются наиболее клинически значимыми.

Клиническая картина тиреотоксикоза у пожилых людей обычно значительно менее яркая, чем у молодых. Причиной этого, во многом, является тот факт, что у них реже, чем у молодых встречается болезнь Грейвса, развивающаяся более манифестно, зачастую с эндокринной офтальмопатией. Приём пациентами кардиальных препаратов, особенно β -адреноблокаторов, может нивелировать сердечнососудистую симптоматику тиреотоксикоза. Зачастую у пожилых пациентов на первый план выступают похудение, мышечная слабость, потеря аппетита, аритмии сердца. По данным Фрамингемского исследования, распространенность мерцания предсердий в группе пациентов с низким ТТГ ($< 0,1$ мЕд/л) составила 28%, по сравнению с 11% в группе лиц с нормальным уровнем ТТГ [34]. По данным прове-

Таблица 1

Причины тиреотоксикоза (n, (%)) у 313 госпитализированных пациентов, проживающих в регионе легкого йодного дефицита [34]

	Явный тиреотоксикоз (n = 167)	Субклинический тиреотоксикоз (n = 146)	Всего (n = 313)
Многоузловой токсический зоб	58 (34,7)	77 (52,7)	135 (43,1)
Болезнь Грейвса	63 (37,7)	4 (2,7)	67 (21,4)
Тиреотоксическая аденома	32 (19,2)	5 (3,4)	37 (11,8)
Ятрогенный тиреотоксикоз	3 (1,8)	47 (32,2)	50 (16,0)
Йод-индуцированный тиреотоксикоз	3 (1,8)	2 (1,4)	5 (1,2)
Подострый тиреоидит	3 (1,8)	0	3 (1,0)
Безболевого тиреоидит	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Артифициальный тиреотоксикоз	1 (0,6)	0	1 (0,3)
ТТГ-секретирующая опухоль	2 (1,2)	0	2 (0,6)
Этиология невыяснена	1 (0,6)	11 (7,5)	12 (3,8)

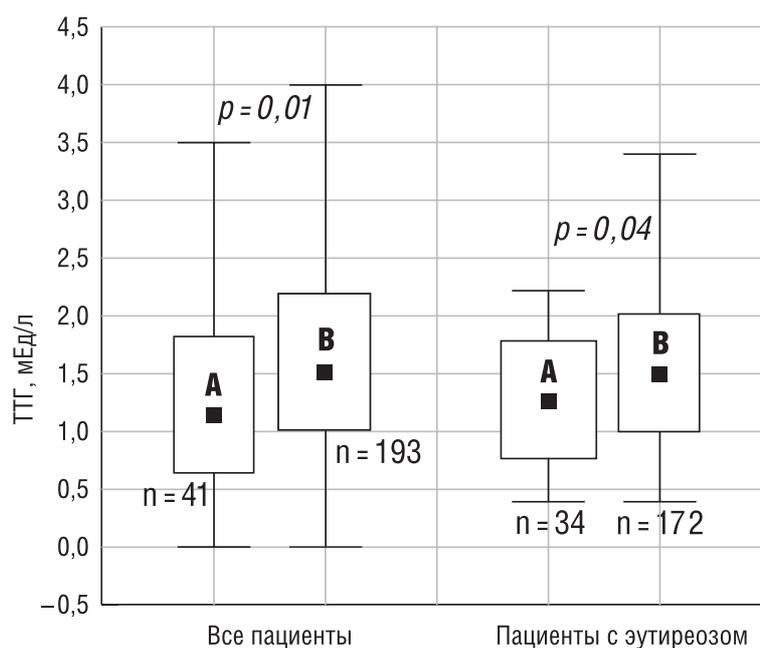
денного нами исследования пациентов домов престарелых, уровень ТТГ был статистически значимо ниже среди пациентов с мерцанием предсердий (Рис. 2), при этом, интересно заметить, что эта закономерность сохранялась и после исключения из группы больных с фибрилляцией пациентов с любыми нарушениями функции ЩЖ. То есть, у пациентов с эутиреозом (ТТГ 0,4–4,0 мЕд/л) с мерцанием предсердий уровень ТТГ оказался ниже, чем у лиц без аритмий сердца [7]. Принимая во внимание, что основной причиной тиреотоксикоза у пожилых пациентов является функциональная автономия при многоузловом токсическом зобе, возможно, её окончательной декомпенсации могут предшествовать эпизоды спонтанно нормализующегося субклинического тиреотоксикоза. У части пациентов с мерцанием предсердий и нормальными базальными показателями, характеризующими функцию ЩЖ, в тесте с ТРГ могут быть выявлены изменения, характерные для тиреотоксикоза [38].

Проблема субклинического тиреотоксикоза (ТТГ↓, Т4 и Т3 в норме) активно обсуждается в литературе, при этом очень часто вместе с проблемой субклинического гипоти-

реоза, о котором речь шла выше. Судя по всему, такое обобщение не вполне корректно, т.к., с клинических позиций эти два состояния существенно отличаются. Причиной субклинического гипотиреоза, в большинстве случаев, является АИТ и решение вопроса о назначении при нём заместительной терапии определяется такими факторами, как возраст, наличие сопутствующей патологии, планирование женщиной беременности и наличием тех или иных проявлений, свойственных гипотиреозу, например, выраженной дислипидемии. С другой стороны, субклинический тиреотоксикоз – этиологически значительно более гетерогенен, и решение вопроса о необходимости его коррекции, в первую очередь, зависит от его причины. Субклинический тиреотоксикоз, особенно у пожилых людей, редко связан с болезнью Грейвса (см. табл. 1), поскольку при этом заболевании, в большинстве случаев, происходит выраженная гиперстимуляция ЩЖ антителами. Наиболее частыми причинами субклинического тиреотоксикоза у пожилых людей является функциональная автономия ЩЖ и передозировка препаратами тиреоидных гормонов. Поскольку необходимость кор-

Рисунок 2

Уровень ТТГ (медиана; 1&3 квартили; min; max) среди пожилых пациентов (медиана возраста 79 лет) с фибрилляцией предсердий (А) и без него (В) [7]



рекции последнего расстройства, в большинстве случаев, особых сомнений не вызывает, основным заболеванием при котором перед клиницистом может возникнуть дилемма «Лечить или не лечить субклинический тиреотоксикоз?» является многоузловой токсический зоб (функциональная автономия щитовидной железы). Это заболевание, наиболее вероятно, связанное с хронически существующим йодным дефицитом, характеризуется длительным субклиническим течением; в начале речь идет о многоузловом эутиреоидном зобе с «горячими» узлами, после чего, по мере увеличения числа автономно функционирующих тироцитов, развивается субклинический тиреотоксикоз, который может не переходить в явный на протяжении многих лет. Проспективные исследования, свидетельствуют о том, что длительно существующий эндогенный тиреотоксикоз сопровождается повышением риска фибрилляции предсердий [34], смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности [39], остеопороза у женщин в постменопаузе [40], а также развития слабоумия и болезни Альцгейера [41]. По данным недавно опубликованного проспективного исследования Frost L., et al [42] возраст на момент развития тиреотоксикоза является важнейшим фактором риска развития фибрилляции предсердий. Распространенность тромбоэмболий у пациентов с мерцанием предсердий, развившимся вследствие тиреотоксикоза, может достигать 15% [43].

Нередко решение вопроса о том, лечить или не лечить субклинический тиреотоксикоз у пожилых пациентов с многоузловым зобом имеет не медицинский, а социальный оттенок. Например, в России терапия ^{131}I не является широкодоступной. В этой ситуации решение вопроса о лечении многоузлового зоба с субклиническим тиреотоксикозом стоит весьма остро, поскольку хирургическое лечение у пациентов пожилого возраста с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией может нести больший риск, чем собственно субклинический гипертиреоз. Нередко встречается и другая ситуация: субклинический тиреотоксикоз выявляется у пожилого пациента с тяжелой

сопутствующей патологией с плохим прогнозом (опухоли, печёночная или почечная недостаточность); такие пациенты зачастую получают большое количество лекарственных препаратов. В этой ситуации целесообразность лечения субклинического гипертиреоза зачастую сомнительна или его необходимо принимать с учётом индивидуального риска для конкретного пациента.

Лечением выбора у пожилых пациентов с тиреотоксикозом (болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб), как явным, так и субклиническим, является терапия ^{131}I , которая назначается после достижения эутиреоза на фоне терапии тиреостатиками (тиамазол, пропилтиоурацил), которые обычно отменяются за 1–2 недели до приёма ^{131}I . Назначения ^{131}I на фоне выраженного тиреотоксикоза у пожилых пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией следует избегать, поскольку в этом случае возможно развитие выраженного деструктивного тиреотоксикоза спустя несколько недель.

Целью терапии ^{131}I является достижение стойкого эутиреоидного состояния. В случае болезни Грейвса, при которой гиперфункционирует всё щитовидная железа, этого удастся достичь назначением аблативных доз ^{131}I с последующим назначением заместительной терапии. При многоузловом токсическом зобе потенциально возможно селективное разрушение ^{131}I автономно-функционирующих «горячих» узлов с последующим сохранением эутиреоза без заместительной терапии [44], но в этом случае сохраняется вероятность рецидива тиреотоксикоза, который, особенно в пожилом возрасте весьма неблагоприятен. Так в недавно опубликованном исследовании Franklyn J.A., et al, в котором изучался отдаленный прогноз 2668 пациентов в возрасте старше 40 лет, которые в 1984–2002 годах получали терапию ^{131}I по поводу токсического зоба, было показано, что среди пациентов, не получавших заместительную терапию L-T4 после лечения, показатели смертности превысили таковые в общей популяции [45]. Причина худшего прогноза у этих пациентов вполне объяснима: в ситуации, когда терапия ^{131}I не приводит к стойкому

гипотиреозу, пациент, как правило, более или менее длительно находится в состоянии тиреотоксикоза, как минимум субклинического, либо гипотиреоза. У части пациентов чередуются эпизоды эутиреоза, тиреотоксикоза и гипотиреоза, по поводу которого то назначается, то отменяется L-T4. Именно это, видимо и предопределяет развитие осложнений, с которыми связан худший прогноз.

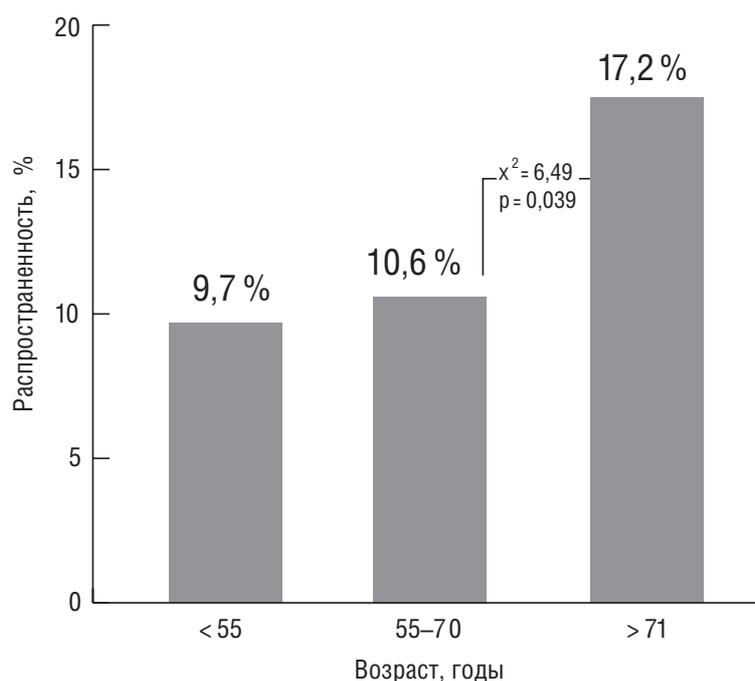
Длительный, а порой постоянный прием тиреостатических препаратов может назначаться пациентам преклонного возраста при многочисленных и тяжёлых сопутствующих заболеваниях (порой на постельном режиме), особенно если по социальным причинам нет возможности получить терапию ^{131}I . (В России и ряде других стран число центров по лечению ^{131}I ограничено). При этом следует иметь в виду, что, по некоторым данным, у пациентов пожилого возраста повышен риск развития агранулоцитоза, индуцированного тиреостатиками, который имеет худший прогноз, чем у молодых [46].

Узловой и многоузловой зоб

Узловой (многоузловой) зоб столь распространён среди лиц пожилого возраста, что его можно считать закономерным результатом возрастных изменений в ЩЖ. При обследовании пациентов домов престарелых в Москве, узловые образования, превышающие в диаметре 1 см, были выявлены при УЗИ у 26,9% (70/260; у 31,3% женщин и у 13,8% мужчин) (см. Рис. 1) [7]. При аутопсийном исследовании узловые образования, превышающие в диаметре 1 см, выявлялись в 13,7% случаев, при этом последние – в 1,6 раза чаще у женщин [47]. Это исследование было проведено в крупном многопрофильном стационаре Москвы и в его ходе были изучены ЩЖ 629 умерших (302 мужчины, медиана возраста 63,5 лет; 327 женщины, медиана возраста 74 года) без диагностированных при жизни заболеваний ЩЖ, отобранных случайным образом. В ходе гистологического исследования, в подавляющем большинстве случаев, выявлялся узловой коллоидный пролиферирующий зоб (Рис. 3).

Рисунок 3

Распространенность узловых образований щитовидной железы (>1 см): результаты аутопсийного исследования (n = 629) [44]



Клиническое значение узловых коллоидный зоб приобретает при значительном увеличении и появлении компрессионных симптомов. В йододефицитных регионах при многоузловом зобе может прогрессировать функциональная автономия ЩЖ с развитием субклинического а затем явного тиреотоксикоза.

Вышедшие недавно клинические рекомендации Американской Тиреоидологической Ассоциации (www.thyroid.org) [48] и особенно Американской Ассоциации Клинических Эндокринологов (www.aace.com) [49] подробно описывают принципы диагностики и лечения пациентов с узловым зобом. Новые рекомендации, в отличие от предшествовавших, вышедших около 10 лет назад, приводят уровень доказательности своих положений. Следует заметить, что новые рекомендации ААСЕ, в отличие от предыдущих, значительно большее внимание уделяют ультразвуковым признаками злокачественности узловых образований ЩЖ, при этом не рассматривают УЗИ как метод первичной диагностики, за исключением отдельных групп пациентов. Кроме того, и те и другие рекомендации однозначно отрицательно относятся к супрессивной терапии L-T4 при узловом зобе. Так АТА не рекомендует назначение супрессивной терапии при узловом зобе, при этом ранжирует эту рекомендацию категорией "F" – "строго не рекомендуется". С этим нельзя не согласиться в целом и в особенности, когда речь идет о пациентах пожилого возраста, поскольку данные о том, что супрессивная терапия при узловом (многоузловом) зобе позитивно отразится на отдаленном прогнозе для пациента отсутствуют, при этом медикаментозный тиреотоксикоз, даже субклинический, как указывалось выше, несет риск ряда серьезных осложнений.

Рак щитовидной железы

Частота новых случаев рака ЩЖ вне зависимости от уровня потребления йода составляет по данным разных авторов 1–3 новых случая на 100000 населения в год [50]. В связи с тем, что в регионе йодного дефицита у лиц пожилого возраста выше рас-

пространенность узлового коллоидного зоба, чем при нормальном потреблении йода, в йододефицитных регионах вероятность (%) обнаружения рака в узловом образовании ниже, чем в регионе с нормальным потреблением йода. Эта вероятность увеличивается у мужчин пожилого возраста и минимальна у женщин пожилого возраста с многоузловым зобом, проживающих в йододефицитном регионе [51]. Среди пациентов домов престарелых, в обсуждавшемся выше исследовании, папиллярный рак был выявлен у 2/70 (2,9%) пациентов с узловым зобом [7]. В обсуждавшемся аутопсийном исследовании [47], при гистологическом изучении узловых образований диаметром более 1 см рак ЩЖ был выявлен в 3,5% (3/86).

Принципы лечения высокодифференцированного рака ЩЖ одинаковы в любом возрасте. Тем не менее, у пожилых пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией вряд ли оправдано проведение агрессивной супрессивной терапии L-T4. Во-первых, она в этом возрасте потенциально небезопасна, во-вторых, предполагаемая продолжительность жизни пациентов преклонного возраста существенно меньше того срока, за который высокодифференцированный рак может существенно прогрессировать. Кроме того, определенную клиническую дилемму может создать выявление у пациента пожилого возраста (например, старше 80 лет) микрокарциномы щитовидной железы (папиллярный рак диаметром менее 1 см). Если клинические рекомендации прошлых лет не рекомендовали проведение биопсии образований менее 1 см, то рекомендации 2006 года, как Американской (www.thyroid.org) [48], так и Европейской [52] Тиреоидологических ассоциаций рекомендуют проведение пункции узловых образований <1 см, если в них обнаруживаются ультразвуковые признаки злокачественности, при этом возраст пациента нигде не оговаривается. То есть возникновение такой ситуации вполне реально, например, когда УЗИ предпринимается по поводу крупного

пальпируемого узла, а рядом обнаруживается мелкий, но подозрительный узел, в итоге оказывающийся раком. Тогда возникает вопрос, по какому протоколу вести пациента пожилого возраста с сопутствующей сосудистой патологией и случайно выявленной микрокарциномой, когда с очень высокой вероятностью папиллярная микрокарцинома, даже при отсутствии лечения не отразится на его прогнозе. С другой стороны, совершенно очевидно, что простое наблюдение пациента с установленным диагнозом рака любого размера весьма дискомфортно как для врача, так и для пациента и не лишено этических ограничений.

Литература

1. Mariotti SF, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The aging thyroid. *Endocrine Reviews* 1995; 16: 686-715.
2. Rehman SU, Cope DW, Senseney AD, Brzezinski W. Thyroid disorders in elderly patients. *South Med J* 2005; 98: 543-549.
3. Bemben DA, Hamm RM, Morgan L, et al. Thyroid disease in the elderly. *J Fam Pract* 1994; 38: 583-588.
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-534.
5. Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, et al. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 87-92.
6. Carle A, Laurberg P, Bulow Pedersen I, et al. Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 21-28.
7. Fadeyev V, Zakharova S, Artemova A, Vanushko V, Melnichenko G. The epidemiology of the thyroid disorders in the elderly: results of screening in nursing homes in Moscow. *Turkish J Endocrinology and Metab* 2004; 8 (Suppl. 1): 142 (Abstracts of the 30th annual meeting of the European Thyroid Association).

Заключение

Проблеме заболеваний ЩЖ у пожилых пациентов посвящено очень большое число исследований. Заболевания ЩЖ часто встречаются в пожилом возрасте и имеют стертую клиническую картину. Данные о патологическом значении субклинических нарушений функции ЩЖ и целесообразности скрининга нарушений функции ЩЖ у пожилых людей противоречивы. При принятии решения о лечении заболеваний ЩЖ у пациентов пожилого возраста необходимо учитывать многие дополнительные факторы, такие как сопутствующие заболевания и социальную активность пациента.

8. American College of Physicians. Clinical guideline. Part 1. Screening for thyroid diseases. *Ann Intern Med* 1998; 129: 141-143.
9. AACE clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Practice* 1995; 1: 56-62.
10. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573-1575.
11. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *J Ann Intern Med* 2000; 132: 270-278.
12. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3365-3370.
13. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2467 – 2472.
14. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2460-2466.
15. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical

- hypothyroidism. // *Am J Med* 2002; 112: 348-354.
16. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591-2599.
 17. Van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts S. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6403-6409.
 18. Diez J, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4890-4897.
 19. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ., Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *Endocr Pract* 2004; 10: 497-501.
 20. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-238.
 21. Weetman AP. Whose thyroid hormone replacement is it anyway? *Clin. Endocrinol* 2006; 64: 231-233.
 22. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer D. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *The American Journal of Medicine* 2006; 119: 541-551.
 23. Fadeyev VV, Sytch J, Kalashnikov V, Rojzman A, Syrkin A, Melnichenko G. Levothyroxine replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism and coronary artery disease. *Endocr Pract* 2006; 12: 5 - 17.
 24. Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease: clinical applications. *JAMA* 2004; 291: 239-243.
 25. Simons RJ, Simon JM, Demers LM, Santen RJ. Thyroid dysfunction in elderly hospitalized patients. Effect of age and severity of illness. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1249-1253.
 26. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, et al. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1714-1720.
 27. Brochmann H, Bjoro T, Gaarder PI, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in elderly subjects. A randomized study in a Norwegian rural community. *Acta Endocrinol* 1988; 117: 7-12.
 28. Ligthart GJ, Corberland JX, Geertzen HG, Meinders AE, Knook DL, Hijmans W. Necessity of the assessment of health status in human immunogerontological studies: evaluation of the SENIEUR protocol. *Mech Ageing Dev* 1990; 55: 89-105.
 29. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, et al. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 765-769.
 30. Fadeyev V, Lesnikova S, Melnichenko G. Prevalence of thyroid disorders in pregnant women with mild iodine deficiency. *Gynecological Endocrinology* 2003; 17: 413 - 418.
 31. Sawin CT, Bigos ST, Land S, Bacharach P. The aging thyroid. Relationship between elevated serum thyrotropin level and thyroid antibodies in elderly patients. *Am J Med* 1985; 79: 591-595.
 32. Maugeri D, Russo SM, Carnazzo G, et al. Altered laboratory thyroid parameters indicating hyperthyroidism in elderly subjects. *Arch Gerontol Geriatr* 1996; 22: 145-153.
 33. Kennedy JW, Caro JF. The ABCs of managing hyperthyroidism in the older patient. *Geriatrics* 1996; 51: 22-32.
 34. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *New Engl J Med* 1994; 331: 1249-1252.
 35. Laurberg P, Bulow Pedersen I, Knudsen N, et al. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 2001; 11: 457-469.
 36. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the

- Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 561-566.
37. Diez J. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: An analysis of the etiology and management. *Gerontolog* 2003; 49: 316-323.
38. Tajiri J, Hamasaki S, Shimada T, et al. Masked thyroid dysfunction among elderly patients with atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 1986; 27: 183-190.
39. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentration in the elderly in the UK. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 77-83.
40. Mudde AH, Reijnders FJL, Kruseman C. Peripheral Bone Density in Women with Untreated Multinodular Goiter. *Clinical Endocrinology* 1992; 37: 35-39.
41. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol* 2000; 53:733-737.
42. Frost L., Vestergaard P., Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1675-1678.
43. Ladenson PW. Thyrotoxicosis and the heart: old and something new. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 332-333.
44. Schicha H, Dietlein M. Morbus Basedow und Autonomie – Radioiodtherapie. *Nuklearmedizin* 2002; 41: 63-70.
45. Franklyn JA, Sheppard MC, Maisonneuve P. Thyroid Function and Mortality in Patients Treated for Hyperthyroidism. *JAMA* 2005; 294: 71-80.
46. Pearce SH. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 589-594.
47. Zairattants OV, Fadeev VV, Belotserkovskia MM, et al. Nosological structure of thyroid nodular lesions by autopsy data. *Arkh Patol* 2004; 66: 24-88.
48. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 1-33.
49. AACE/AME Task Force. Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12: 63-102.
50. Kaplan MM. Thyroid carcinoma. *Endocrin Metab Clin North Am* 1990; 19: 469-478.
51. Belfiore A, La Rosa G, La Porta G, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. *Am J Med* 1992; 93: 363-369.
52. Pacini F, Schlumberger M., Dralle H., et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinology* 2006; 154: 787-803.

Предыдущие номера журнала Thyroid International, переведенные на русский язык:

- № 2 – 2007** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
Питер Смит, Джон Лазарус
- № 1 – 2007** История ТироМобилья
Деланж Ф., Истман С., Хосталек У., Бутц З., Смит П.
- №2 – 2006** Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы
Дагмар Фюрер
- №1 – 2006** Материалы 13-го международного тиреоидологического конгресса
- №4 – 2005** Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии
Герасимос Крассас, Вильмар Версинга
- №3 – 2005** Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ
Дэвид Калебиро, Лука Перзани, Паоло Бэк-Пэкос
- №2 – 2005** Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных
Роберт Хьюм, Фиона Уильямс, Тео Виссер
- №1 – 2005** Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы
Энтони Уитман
- №5 – 2004** Послеродовый тиреоидит
Кувера Е. Премавардана, Джон Лазарус
- №4 – 2004** Материалы 29-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- №3 – 2004** Аутоиммунный тиреоидит и беременность
Алекс Ф. Мулер и Ари Бергхаут
- №2 – 2004** Материалы 75-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- №1 – 2004** Щитовидная железа и липиды: современные представления
Леонидас Дунтас
- №5 – 2003** Использование рекомбинантного человеческого ТТГ при заболеваниях щитовидной железы
Сара Толаней и Пол Ладенсон
- №4 – 2003** Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы
Кэрл Энн Спенсер
- №3 – 2003** Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике
Альдо Пинкера, Михель Мариньо, Эмилио Фиора
- №2 – 2003** Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса
Энтони Уитман
- №1 – 2003** Материалы 74-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- №6 – 2002** Материалы 28-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- №5 – 2002** Йодный дефицит в Европе – состояние проблемы на 2002 год
Франсуа Деланж
- №4 – 2002** Исследование щитовидной железы в ядерной медицине
Дик Квеккебум, Эрик Креннинг
- №3 – 2002** Врожденный гипотиреоз
Дельберт Фишер
- №2 – 2002** Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы
Антонино Бельфиоре
- №1 – 2002** Материалы 73-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- №6 – 2001** Материалы 27-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации в Варшаве
- №5 – 2001** Субклинический тиреотоксикоз
Э. Пирс, Л. Бравеман
- №4 – 2001** Терапия препаратами тиреоидных гормонов. Как и когда?
А.Д. Тофт
- №3 – 2001** Резистентность к тиреоидным гормонам
О. Баккер, В.М. Версинга
- №1/2–2001** Материалы 12-го международного тиреоидологического конгресса
22–27 октября, Киото (Япония)
- №5 – 2000** Чрескожные инъекции этанола в лечении заболеваний щитовидной железы
Энио Мартино, Фаусто Богаци, Альдо Пинкера
- №4 – 2000** Наследственные формы рака щитовидной железы
Мартин Шлумбергер
- №3 – 2000** Многоузловой зоб
Петер Лаурберг
- №2 – 2000** Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы
Жан Р. Стокигт

Полнотекстовые варианты предыдущих выпусков "Thyroid International" на английском языке вы можете найти в интернете: <http://www.thyrolink.com>

Полный текст русских переводов "Thyroid International", а также другую информацию по тиреоидологии вы можете найти в интернете на сервере ТИРОНЕТ: www.thyronet.ru