

4 | 2010

# Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

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



## Взаимодействие гормона роста и гипофизарно-тиреоидной системы

Люси Энн Бехан, Амар Ага



Nycomed: a Takeda Company



# Взаимодействие гормона роста и гипофизарно-тиреоидной системы

Люси Энн Бехан, Амар Ага

Перевод В.В. Фадеева

**Адреса для корреспонденции:**

Dr Amar Agha, Academic Department of Endocrinology,  
Beaumont Hospital, Beaumont, Dublin 9, Ireland  
amaragha@beaumont.ie



**Люси Энн Бехан (Lucy Ann Behan)** закончила королевский хирургический колледж в Ирландии в 2003 году и недавно завершила диссертационную работу под руководством проф. Ага в Бомоне. Научные интересы включают обмен кортикостероидов, проблемы

нейроэндокринологии и репродукции.



**Амар Ага (Amar Agha)** – консультант-нейроэндокринолог госпиталя в Бомоне и сотрудник медицинской школы Дублина (Ирландия). В 1995 закончил Тринити-колледж, после чего прошел специализацию по эндокринологии и диабету в Дублине. Одновременно за-

нимался клинической и исследовательской работой в госпитале королевы Елизаветы в Бирмингеме и госпитале Барта в Лондоне до возвращения в Дублин в 2006 году. Научные интересы и работы д-ра Ага посвящены нарушениям работы гипофиза после травм головы, радиотерапии и лечения глюкокортикоидами, которые опубликованы в ведущих научных журналах. Является лауреатом гранта Американского Эндокринологического общества, удостоивался золотой медали Ирландского Эндокринологического общества.

## 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 тиреоидологии с целью передачи обширного опыта, накопленного авторами в их области, широкому кругу врачей, сталкивающимися 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 4 – 2010,  
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 профессора В.В. Фадеева.

Ответственная за издание от компании Никомед:

менеджер по эндокринологии С.В. Сырчина.

Фото на обложке:

# Взаимодействие гормона роста и гипофизарно-тиреоидной системы

Люси Энн Бехан, Амар Ага

## Резюме

Назначение гормона роста (ГР) взрослым и детям как с дефицитом ГР (ДГР), так и без него может обусловить развитие нарушений работы гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы (ГГТС), включая снижение уровня тироксина (Т4), повышение уровня трийодтиронина (Т3), в сочетании со снижением уровня ТТГ или без него. В отношении природы этого феномена и его клинического значения данные литературы значительно разнятся. Ряд авторов полагает, что изменения в системе ГГТС в ответ на назначение ГР носят транзиторный характер и не имеют особого клинического значения. Другие работы обнаружили снижение скорости роста у детей, у которых на фоне

терапии ГР происходило снижение уровня св. Т4, при этом на фоне заместительной терапии L-T4 ситуация нормализовывалась. У взрослых с гипопитуитаризмом терапия ГР демаскирует вторичных гипотиреоз у 36-47% пациентов, у которых до лечения определялся эутиреоз, в результате чего отчасти происходит снижение качества жизни пациентов, которым становится необходима заместительная терапия L-T4. Пациенты с органической патологией гипофиза и гипопитуитаризмом после назначения им ГР имеют повышенный риск развития клинических и лабораторных проявлений гипотиреоза, что диктует необходимость мониторинга функции ЩЖ.

## Введение

Широкое внедрение препаратов ГР для лечения дефицита ГР (ДГР) у взрослых привело к обнаружению взаимодействия оси ГР-инсулин-ИРФ-1 с другими гипофизарными системами, включая тиреоидную, надпочечниковую и гонадную. Взаимодействие между ГР-ИРФ-1 и ГГТС комплексно, и ряд исследований выявили изменения работы последней на фоне назначения ГР как у лиц с ДГР, так и без него. Одни исследования не выявили изменений уровня св. Т4 [1-7], тогда как другие обнаружили его снижение на фоне введения ГР [8-21]. Изменения уровня Т3 варьировали от снижения [8], отсутствия изменений [3, 4,

6, 7, 21] до его повышения [5, 9, 11, 13, 14, 16, 18, 20, 22]. Расхождения результатов опубликованных исследований могут быть объяснены отличиями состава и объема выборок, этиологии ДГР и использованием различных лабораторных методов, особенно в ранних исследованиях с участием детей и использованием трупного гормона роста, препараты которого могли быть контаминированы ТТГ. Здесь нам хотелось бы представить обзор опубликованных исследований, касающихся взаимодействия между ГР и ГГТС у взрослых и детей, с акцентом на пациентов с гипопитуитаризмом.

## Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось

При обсуждении эффектов ГР на ГГТС очень важно понимать всю сложность диагностики вторичного гипотиреоза (ВГ). Эту сложность в частности отражает его распространенность среди пациентов с гормонально-неактивными аденомами гипофиза, которая варьирует от 18 до 43% до операции и от 16 до 57% после операции [23-29]. Связано это с тем, что на сегодняшний день не известен в полной мере адекватный биологический маркер этого заболевания у взрослых, в связи с чем диагностика базируется на выявлении у пациента низкого уровня св. Т4 в сочетании со сниженным ТТГ [30, 31]. ТТГ не является адекватным маркером ВГ при гипоталамо-гипофизарных заболеваниях, поскольку было показано, что он не определяется в 35% случаев, в норме в 41% и превышает норму в 24% случаев у пациентов с известным ВГ вследствие гипоталамо-гипофизарной патологии [32]. Более того, исследования продемонстрировали снижение биологической активности циркулирующего ТТГ при гипоталамо-гипофизарных заболеваниях, при том что гормон мог сохранять свою иммунореактивность [33, 34].

Кроме того, диагноз ВГ осложняется тем, что его не позволяет исключить и выявление нормального уровня св. Т4 [30], в том числе и в связи с тем, что при разных методах его определения используется разный нижний референсный показатель. Наряду с этим, хоть Т3 и является биологически активным эффектором, его определение для диагностики гипотиреоза не рекомендуется [35]. В связи со всем сказанным, диагностика ВГ на сегодняшний день базируется на комбинации клинических данных, наличие дефицита других гипофизарных гормонов в сочетании с результатами гормонального исследования. Дефицит ТТГ крайне редко встречается в виде изолированного нарушения, при этом в клинической практике необходимо принимать во внимание реципрокные эффекты заместительной терапии L-T4 и ГР на ось ГР-ИРФ-1 и ГГТС соответственно.

Взаимоотношения между осью ГР-ИРФ-1 и ГГТС модулирует рост и метаболизм ЩЖ, тогда как ТГ воздействуют на секрецию и эффекты ГР [36-40].

### **Влияние ТГ на ось ГР-ИРФ-1**

При некомпенсированном первичном гипотиреозе снижена пульсаторность продукции ГР, выраженность его повышения в ответ на введение секретогогов [41], кроме того определяется снижение уровня ИРФ-1 и ИРФ-связывающего белка-3 (ИРФСБ-3) [40]. Сниженный уровень ИРФ-1, который повышается на фоне заместительной терапии L-T4, был обнаружен и при субклиническом гипотиреозе [40].

В противоположность этому, было показано, что тиреотоксикоз ассоциирован с повышением среднесуточного уровня ТГ [42, 43], тогда как ИРФ-1 и ИРФСБ-3 сыворотки были в норме при субклиническом тиреотоксикозе [40], а ИРФ-1 оказался нормальным [44] или повышенным [39, 44, 45] при тиреотоксикозе явном.

Назначение L-T4 гипофизэктомированным животным приводило к повышению продукции ИРФ-1 даже при отсутствии ГР, тогда как уровень ИРФСБ-3 зависел только от уровня ГР [46]. Нормализация функции ЩЖ приводила к снижению [39, 47] или сохранению неизменным [40, 44] уровня ИРФ и аналогичной динамике уровня ИРФСБ-3 (соответственно [47] и [39, 40]). Вполне вероятно, что эти изменения связаны с прямыми эффектами тиреоидных гормонов.

### **Влияние гормона роста на гипофизарно-тиреоидную ось**

Опубликовано несколько исследований, которые изучали эффекты ГР на ГГТС у детей и у взрослых как с дефицитом ГР, так и без него.

При отсутствии дефицита ГР у взрослых, подкожное введение ГР в дозе 0,125 мг/сут на протяжении 4 дней, привело к 8% снижению уровня общего Т4, 5% снижению св.Т4 и повышению на 21% уровня общего Т3, при том, что уровень реверсивного Т3 (rT3) не поменялся, а уровень ТТГ значительно понизился [11]. В противоположность этому, не произошло каких-либо изменений уровня ТГ и ТТГ в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при назначении ГР (0,22 мг/кг в неделю) у детей без дефицита ГР [6].



Имеющиеся данные в отношении детей с дефицитом ГР, которые получали высокие дозы ГР противоречивы (табл. 1). Ряд исследований не обнаружил каких-либо изменений в работе ГТТС [3, 6], тогда как другие выявили транзиторные изменения, которые проходили через 3-12 месяцев назначения ГР [15]. Giavoli и соавторы выявили стойкие клинически выраженные изменения у детей с сочетанным дефицитом гипофизарных гормонов, получавших ГР на протяжении 12 месяцев [18].

Расхождения, выявленные в этих исследованиях могут быть обусловлены такими факторами, как маленькие объемы выборок, варьировавшие от 5 до 57 человек, различный дизайн исследований, отличиями методов гормонального исследования и диагностическими критериями (использование разных точек разделения) дефицита ГР, а также сложностями диагностики вторичного гипотиреоза, поскольку уровень ТТГ при нём в 50% случаев может быть в норме [32]. ГР, который использовался в ранних исследованиях, был трупного происхождения и мог быть загрязнен ТТГ. Кроме того, этиология дефицита ГР значительно варьировала между исследованиями, так в одни включались пациенты с идиопатическим изолированным дефицитом ГР, а в другие – органические заболевания гипофиза с развитием сочетанного дефицита его гормонов. Более вероятно, что заместительная терапия ГР может демаскировать легко протекающий гипо-

тиреоз у лиц с легким сочетанным дефицитом гипофизарных гормонов или органической патологией гипофиза. Аналогичные расхождения данных имеют место и для исследований, изучавших дефицит ГР у взрослых.

В табл. 2 представлены исследования, изучавшие эффекты ГР на ГТТС. Monson и соавторы выявили снижение уровня св. Т4 у пациентов с гипопитуитаризмом без гипотиреоза и транзиторное повышение уровня Т3 в общей группе пациентов с гипопитуитаризмом (независимо от функции ЩЖ) после назначения ГР в дозе 0,2 Ед/кг в неделю [14]. Тем не менее, только у одного пациента уровень св. Т4 упал ниже нормы при отсутствии клинических признаков гипотиреоза [14]. Amato обследовал 9 пациентов с различной выраженностью гипопитуитаризма, у 7 из которых имел место врожденный ДГР, при этом изменения уровня тиреоидных гормонов на фоне введения ГР в дозе 0,028 Ед/кг в день выявлено не было [7].

Эти данные не согласуются с крупными исследованиями, в которых вошли пациенты с органической гипофизаной патологией и множественным дефицитом гипофизарных гормонов [12, 17, 20, 21, 22].

В большом проспективном исследовании нами изучались биохимические и клинические эффекты стандартной заместительной терапии ГР на ГТТС у 243 взрослых [20].

**Таблица 1.** Нарушение работы ГТТС на фоне терапии ГР у детей

Исследование	n	ДГР	ВГ	Т4	ТТГ	Т3	гТ3	Вновь возникший ВГ
Porter, 1973 [2]	5	да	2	↔	↓			нет
Lippe, 1975 [8]	6	да	нет	↓	↓	↔		6
Rubio, 1976 [3]	12	да	нет	↔	↔	↔		нет
Sato, 1977 [9]	8	да	3	↓	↑	↑ – 5/8 ↔ – 3/8		нет
Cacciari, 1979 [4]	24	да	17	↔	↔	↔		нет
Demura, 1980 [10]	29	да	8	↓	↔	↔		7
Rezvani, 1981 [5]	7	да	7	↔	↔	↑	↓	нет
Pirazzoli, 1992 [13]	57	да	нет	↓	↔	↑	↓	нет
Rose, 1995 [6]	20	нет	нет	↔	↔	↔	↔	нет
Wyatt, 1998 [15]	14	да	0	↓	↔	↑	↓	нет
Portes, 2000 [16]	20	да	8	↓	↔	↑	↓	1
Giavoli, 2003 [18]	26	да	4	↓	↔	↑	↓	2
Seminara, 2005 [19]	19	да	нет	↓	↔	↑		нет

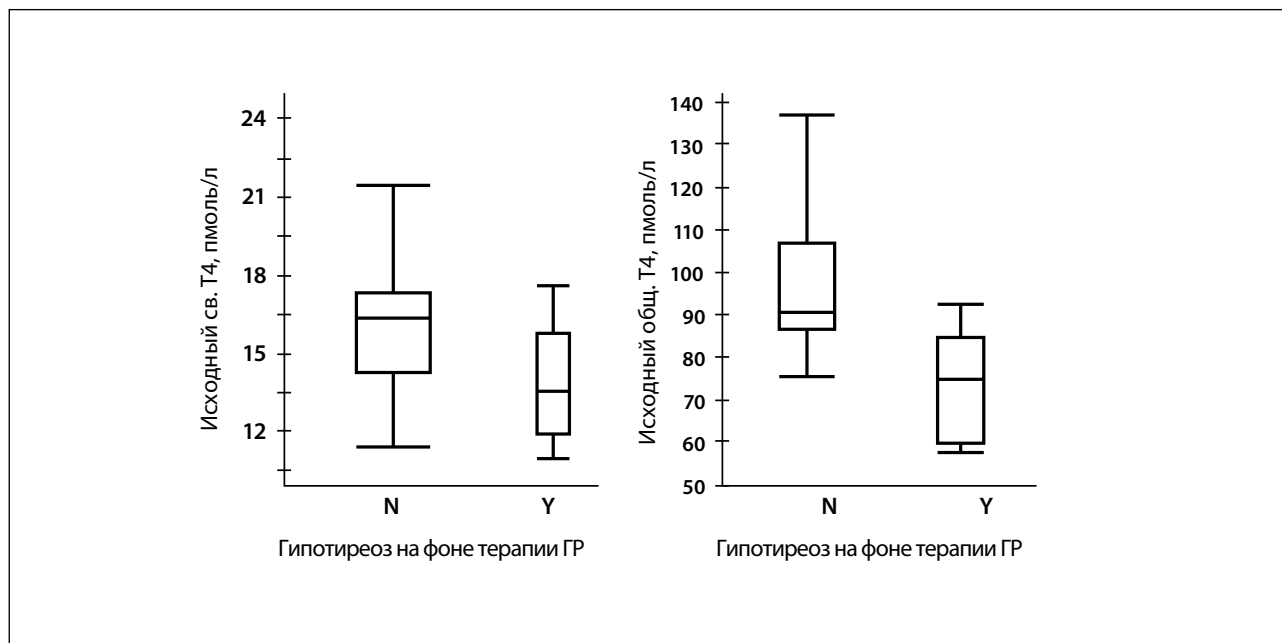
**Таблица 2.** Нарушение работы ГГТС на фоне терапии ГР у детей

Исследование	n	ДГР	ВГ	T4	ТТГ	T3	rT3	Вновь возникший ВГ
Oliner, 1968 [1]	8	нет	нет	↔				нет
Grunfeld, 1988 [11]	20	нет	нет	↓	↓	↑	↔	нет
Jorgensen, 1989 [12]	21	да	9	↓	↓	↑	↓	нет
Monson, 1994 [14]	21	да	15	↓		↑		1
Jorgensen, 1994 [22]	10	да	8	↓	↓	↑	↓	0
Amatoet, 1996 [7]	9	да	9	↔	↔	↔	↔	0
Porretti, 2002 [17]	66	да	49	↓	↔	↑	↓	17
Agha, 2007 [20]	243	да	159	↓	↔	↑		30
Losa, 2008 [21]	49	да	37	↓	↔	↔		2

Из 84 пациентов, у которых до назначения ГР вероятно был эутироз, в 36% на фоне лечения было выявлено снижение уровня T4 ниже референсного диапазона, что потребовало назначения заместительной терапии L-T4 на срок 3-6 месяцев. Дальнейших изменений со стороны ГГТС на 9-12 месяце выявлено не было, а главным предиктором развития гипотироксинемии на фоне терапии ГР оказалось наличие множественного дефицита гипофизарных гормонов. У 159 пациентов исходно был диагностирован ВГ и они получали адекватную терапию L-T4 еще до назначения ГР, тогда как у 16% в этой ситуации определялся сниженный

уровень T4, потребовавший повышения дозы L-T4; каких-либо изменений со стороны ГГТС на протяжении 6 месяцев терапии ГР выявлено не было (рис. 1).

Эти данные согласуются с результатами работы Porretti [17] и Losa [21] показавшими, что заместительная терапия ГР, в дозах, приводящих к повышению уровня ИРФ-1 до верхней границы нормы (как это рекомендовано обществом по изучению ГР), демаскируют гипотиреоз у пациентов с органической патологией гипофиза и множественным дефицитом его гормонов.

**Рисунок 1.** Исходные уровни св. T4 (слева) и общего T4 (справа) у пациентов, у которых на фоне терапии ГР развился гипотиреоз (Y) и которых сохранился эутироз (N) (медиана; 25 и 75 квартили) [20]



## Механизмы изменения работы гипофизарно-тиреоидной оси при заместительной терапии ГР

Механизмы по которым происходит развитие гипотиреоза на фоне терапии ГР неизвестны и, вероятно, изменения уровня тиреоидных гормонов на этом фоне связаны не с каким-то одним, а с комплексом факторов.

Высказано предположение о том, что ГР усиливает периферическое дейодирование Т4 до Т3 и это находит подтверждение в ряде исследований, в которых было показано увеличение уровня Т3 и/или снижение уровня тТ3 после начала терапии ГР [5, 9, 11, 13, 15, 16, 19, 22], которые происходили параллельно снижению уровня Т4. Постулируется, что этот эффект опосредован ИРФ-1, в большей степени, чем прямым влиянием ГР, как это происходит при таких состояниях как голодание или тяжелая соматическая патология, при которых наоборот нарушается конверсия Т4 в Т3, но уровень ГР высок при низком уровне ИРФ-1 [12], хотя у пациентов с синдромом Ларона при назначении им ИРФ-1 не происходит изменение уровня Т3 [48]. Hussain и соавт. выявили более выраженное повышение уровня Т3 на фоне терапии гормоном роста, чем после назначения ИРФ-1, в связи с чем сделали вывод о том, что ГР оказывает более выраженный эффект на обмен тиреоидных гормонов [49].

Поскольку не во всех исследованиях выявлено повышение уровня Т3 [8, 10, 21], нарушение конверсии Т4 в Т3 вероятно является не единственным механизмом изменения обмена ТГ на фоне терапии ГР.

Если часть исследований не выявило изменения уровня ТТГ, в других было обнаружено нарушение динамики продукции ТТГ на фоне терапии ГР. Jorgensen показал 10-кратное снижение среднего суточного профиля ТТГ на фоне

терапии ГР в сочетании со снижением нормального ночного повышения уровня ТТГ [22]. В нашем исследовании снижение уровня Т4 оказалось более выражено, чем небольшое повышение уровня Т3, при этом снижение уровня Т4 было более выражено у пациентов с эутиреозом, у которых был определяемый уровень ТТГ, по сравнению с больными гипотиреозом на заместительной терапии [20]. Объединив эти данные, можно сделать вывод о двойственном значении ГР в модуляции концентрации ТГ, как путем подавления периферической конверсии Т4 в Т3, так и путем подавления секреции ТТГ в нормальном пульсаторном режиме [8, 22] возможно посредством соматостатинэргического тонуса [8, 50]. При нелеченной акромегалии происходит снижение суточной продукции ТТГ вследствие подавления базальной и пульсаторной секреции гормона со снижением пульсовой амплитуды, но с сохранением пульсаторной частоты выброса и полужизни ТТГ [51].

Вопреки тому, что Oliner в прошлом постулировалось, что сдвиги в системе ГГТС на фоне терапии ГР связаны с изменениями продукции связывающих белков [1], дозы, использованные в его исследовании следует считать супрафизиологическими (4 – 8 мкг/день – 5 – 15 дней) и при этом происходило снижение уровня альбумина и общего белка, что вероятно было обусловлено задержкой жидкости. При назначении более низких доз, которые в настоящее время используются в клинической практике, Poretti показал отсутствие каких-либо изменений уровня ТСГ [17], тогда как Jorgensen напротив выявил параллельные изменения уровня общих и свободных ТГ [12], что видимо предполагает отсутствие нарушения их связывания на фоне терапии низкими дозами ГР.

## Клиническое значение

Для эндокринолога, который назначает терапию ГР очень важно знать о возможных эффектах этого лечения на пациента. В исследовании, включившем 8 детей с дефицитом ГР,

у 6 пациентов на фоне заместительной терапии произошло снижение уровня Т4, включая трех пациентов, у которых гипотиреоз был диагностирован исходно на основании сниже-

ния реакции ТТГ на стимуляции ТРГ до назначения ГР [9]. После начала терапии ГР, рост пациентов ускорился в группе с эутиреозом, тогда как в случае развития гипотиреоза это произошло только после параллельного назначения заместительной терапии L-T4.

Из 6 детей, у которых произошло снижение уровня св. Т4 на фоне терапии ГР и при этом определялось замедление линейного роста и симптомы гипотиреоза, у 3 эутиреоидное состояние восстановилось после отмены терапии ГР. У пациентов с сохраняющимся после отмены ГР гипотиреозом имел место множественный дефицит гипофизарных гормонов, в то время как в тех случаях, в которых восстанавливался эутиреоз – выявлялся изолированный ДГР [8].

Эти данные согласуются с результатами работы Giavoli, в которой изучались 26 детей с ДГР. Из них у 20 был изолированный ДГР, а у остальных 6-ти – органическая патология гипофиза с множественным дефицитом гормонов гипофиза, при этом у 4-х – ВГТ, по поводу которого пациенты получали заместительную терапию L-T4. Снижение уровня св. Т4 на фоне терапии ГР привело к постановке двух новых диагнозов гипотиреоза и к увеличению потребности в L-T4 у всех 4 пациенток с предсуществующим

гипотиреозом. Ни у одного из пациентов с изолированным ДГР гипотиреоз не развился, что подтверждает теорию о том, что терапия ГР скорее демаскирует предсуществующий гипотиреоз, чем сама по себе его вызывает [18].

Недавно, в исследовании Martins, в котором изучались дети и подростки с ДГР, на фоне терапии ГР оценивались биологические маркеры эффектов тиреоидных гормонов такие как время изоволемического сокращения (ВИС) и расход остаточной энергии (РОЭ) [52]. Назначение ГР подгруппе из 7 пациентов, как ожидалось, привело к повышению уровня Т3 и снижению св. Т4, при этом св. Т4 не снизился ниже нормы. Указанные изменения сочетались со снижением ВИС и РОЭ. При этом следует заметить, что уровень св. Т4 оставался в пределах референсного диапазона, что не позволяет исключить прямые эффекты ГР на сердце и изучаемые показатели; кроме того динамика последних была выявлена лишь в небольшой группе детей с дефицитом ГР. По имеющимся данным у лиц, у которых на фоне терапии ГР развивается гипотиреоз, показатели качества жизни (КЖ) снижены по сравнению с пациентами, у которых сохраняется эутиреоидное состояние, при том что исходно, в обеих группах при одинаковом уровне ИРФ-1 показатели КЖ не отличаются [20].

## Заключение и рекомендации

Несмотря на очевидные преимущества терапии ГР [55], она ассоциирована со снижением уровня св. Т4 и демаскированием вторичного гипотиреоза у существенной части пациентов. Наибольший риск в этом плане составляют пациенты с низконормальным уровнем св. Т4, а также пациенты с органической патологией гипофиза и/или множественным дефицитом его гормонов.

В соответствии с имеющимися сегодня рекомендациями, целью лечения вторичного гипотиреоза является поддержание уровня св. Т4 на верхней границе нормы. Тем не менее, недавно

было показано, что на фоне терапии ГР вполне приемлемо поддержание св. Т4 в центре референсного диапазона [52].

Мы рекомендуем, регулярную оценку функции ЩЖ у пациентов, получающих терапию ГР, особенно в группах повышенного риска, описанных выше. У пациентов с низконормальным уровнем св. Т4 ещё до назначения терапии ГР, на её фоне с высокой вероятностью манифестирует предсуществующий гипотиреоз и им понадобится либо назначение L-T4, либо увеличение его дозы с целью реализации потенциально позитивных эффектов терапии ГР.

## Список литературы

- Oliner, L. & Ballantine, J.J. Effect of human growth hormone on thyroidal secretion, radiothyroxine turnover and transport in man. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1968; 28,603-7.
- Porter, B.A., Refetoff, S., Rosenfield, R.L., et al. Abnormal thyroxine metabolism in hyposomatotropic dwarfism and inhibition of responsiveness to TRH during GH therapy. *Pediatrics* 1973; 51, 668-674.
- Rubio, G.R., Mellinger, R.C., Zafar, M.S., et al. Evaluation of thyroid function during growth hormone therapy. *Metabolism* 1976; 25, 15-21.
- Cacciari, E., Cicognani, A., Pirazzoli, P., et al. Effect of long term GH administration on pituitary-thyroid function in idiopathic hypopituitarism. *Acta Paediatrica Scandanavica* 1979;68, 405-9.
- Rezvani, I., DiGeorge, A.M., Dowshen, S.A., et al. Action of human growth hormone(hGH) on extrathyroidal conversion of thyroxine(T4) to triiodothyronine(T3) in children with hypopituitarism. *Pediatric Res* 1981; 15, 6-9.
- Rose, S.R., Leong, G.M., Yanovski, J.A., et al. Thyroid function in nongrowth hormone deficient short children during a placebo controlled double blind trial of recombinant growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80, 320-324.
- Amato, G., Izzo, G., Salzano, I. & Bellastella A. Recombinant human growth hormone treatment at low doses does not significantly change thyroid function in growth hormone deficient adults. *J Endocrinol Invest* 1996; 19, 563-566.
- Lippe, B.M., Van Herle, A.J., La Franchi, S.H. et al. Reversible hypothyroidism in growth hormone deficient children treated with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metabol* 1975; 40, 612-618.
- Sato, T., Suzuki, Y., Taketani, T. et al. Enhanced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine during hGH therapy in GH deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45, 324-329.
- Demura, R., Yamaguchi, H., Wakabayashi, I., et al. The effect of hGH on hypothalamic-pituitary-thyroid function in patients with pituitary dwarfism. *Acta Endocrinol, (Copenh)* 1980; 93, 13-19.
- Grunfeld, C., Sherman, B.M., & Cavalieri, R.R. The acute effects of human growth hormone administration on thyroid function in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67, 1111-1114.
- Jorgensen, J.O., Pedersen, S.A., Lauerberg, P. et al. Effects of growth hormone therapy on thyroid function of growth hormone deficient adults with and without concomitant thyroxine substituted central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69, 1127-1132.
- Pirazzoli, P., Cacciari, E., Mandini, M. et al. Growth and thyroid function in children treated with growth hormone. *J Ped* 1992;121, 2103.
- Monson, J.P., Weaver, J.U., Noonan, K. et al. Effect of growth hormone on serum thyroid hormone concentrations and desmopressin requirements in adults with hypopituitarism and central diabetes insipidus: a preliminary report. *Endocrinol Metab* 1994; 1, 51-55.
- Wyatt, D.T., Gesundheit, N. & Sherman, B. () Changes in thyroid hormone levels during growth hormone therapy in initially euthyroid patients: lack of need for thyroid supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83, 3493-3497.
- Portes, E.S., Oliveira, J.H., MacCagnan, P. et al. Changes in serum thyroid hormone levels and their mechanisms during long term growth hormone (GH) replacement therapy in GH deficient children. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000; 53, 183-189.
- Porretti, S., Giavoli, C., Ronchi, C., et al. Recombinant human Gh replacement therapy and thyroid function in a large group of adult GH-deficient patients: when does LT(4) replacement become mandatory? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87, 2042-2045.
- Giavoli, C., Porretti, S., Ferrante, E., et al. Recombinant hGH replacement therapy and the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in children with GH deficiency: when should we be concerned about the occurrence of central hypothyroidism? *Clin Endocrinol*, 2003; 59, 806-810.
- Seminara, S., Stagi, S., Candura, L., et al. Changes of thyroid function during long term hGH therapy in GHD children. A possible relationship with catch up growth? *Horm Metab Res* 2005, 37, 751-6.
- Agha, A., Walker, D., Perry, L., et al. Unmasking of central hypothyroidism following growth hormone replacement in adult hypopituitary patients. *Clin Endocrinol* 2007; 66, 72-77.
- Losa, M., Scavini, M., Gatti E., et al. Longterm effects of growth hormone replacement therapy on thyroid function in adults with growth hormone deficiency. *Thyroid*, 2008; 19, 1249-54.

22. Jorgensen, J.O., Moller, J., Laursen, T., et al. Growth Hormone administration stimulates energy expenditure and extra thyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine in a dose dependent manner and suppresses circadian thyrotrophin levels: studies in GHdeficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994; 41, 609-614.
23. Comtois, R., Beauregard, H., Somma, M., et al. The clinical and endocrine outcome to transsphenoidal microsurgery of non-secreting pituitary adenomas. *Cancer*, 1991; 68, 860-6.
24. Marazuela, M., Astigarraga, B., Vicente, A., et al. Recovery of visual and endocrine function following transsphenoidal surgery of large non-functioning pituitary adenomas. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1994; 17, 703-7.
25. WichersRother, M., Hoven, S., Kristof, R.A., et al. Non-functioning pituitary adenomas: endocrinological and clinical outcome after transsphenoidal and transcranial surgery. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 2004; 112, 323-7.
26. Nomikos, P., Ladar, C., Fahlbusch, R., et al. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas a study on 721 patients. *Acta Neurochirgia (Wien)*, 2004; 146, 27-35.
27. Almada, C., Lucas, T., Pineda, E., et al. Experience in the management of 51 non functioning pituitary adenomas: indications for post op radiotherapy. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2005; 28, 18-22.
28. Dekkers, O.M., Pereira, A.M., Roelfsema, F., et al. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006; 91, 1796-1801.
29. O'Sullivan, E.P., Woods, C., Glynn, N., et al. The natural history of surgically treated but radiotherapy naive non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009; 71, 709-14.
30. Alexopoulou, O., Beguin, C., De Nayer, P., et al. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow up in adult patients. *European Journal of Endocrinology*, 2004; 150, 1-8.
31. Ferretti, E., Persani, L., JaffrainRea, M.L., et al. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999; 84, 924-929.
32. Faglia, G., Bittensky, L., Pinchera, A., et al. Thyrotropin secretion in patients with central hypothyroidism: evidence for reduced biological activity of immunoreactive thyrotropin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1979; 48, 989-998.
33. Beck-Peccoz, P., Amr, S., Menezes-Ferreira, M.M., et al. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism: effect of treatment with thyrotropin releasing hormone. *New England Journal of Medicine*, 1985; 312, 1085-90.
34. Persani, L., Ferretti, E., Borgato, S., et al. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000; 85, 3631-3635.
35. Klee, G.G., Clinical usage and recommendations and analytic performance goals for total and free triiodothyronine measurements. *Clinical Chemistry*, 1996; 42, 155-159.
36. Laron Z. Interactions between the thyroid hormones and the hormones of the growth hormone axis. *Paed Endocrinol Rev* 2003; 2, 244-249.
37. Wolf, M., Ingbar, S.H., & Moses, A.C. Thyroid hormone and growth hormone interact to regulate insulinlike growth factor-1 messenger ribonucleic acid and circulating levels in the rat. *Endocrinol* 1989; 125, 2905-2914.
38. Torre, G., Barreca, A., Borgonovo, G., et al. Goitre recurrence in patients submitted to thyroid stimulating hormone suppression: possible role of insulin-like growth factors and insulinlike growth factorbinding proteins. *Surgery*, 2000; 127, 99-103.
39. Miyakawa, M., Saji, M., Tsushima, T., et al. Thyroid volume and serum thyroglobulin levels in patients with Acromegaly: correlation with plasma insulin-like growth factor 1 levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67, 1127-1132.
40. Akin, F., Yaylali, G.F., Turgut, S., et al. Growth hormone/insulin like growth factor axis in patients with subclinical thyroid dysfunction. *Growth Horm IGF Res*, 2009; 19, 252-255.
41. Valcavi, R., Valente, F., Dieguez, C., et al. Evidence against depletion of the growth hormone releasable pool in human primary hypothyroidism: studies with GHreleasing hormone, pyridostigmine and arginine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77, 616-20.
42. Iranmanesh, A., Lizarralde, G., Johnson, M.L. & Veldhuis JD. Nature of altered growth hormone secretion in hyperthyroidism. *J Clinical Endocrinol Metab*, 1991; 72, 108-115.
43. Chernauek, S.D. & Turner, R. Attenuation of spontaneous nocturnal growth hormone secretion in children with hypothyroidism and its correlation with plasma insulin like growth factor 1 concentrations. *J Ped* 1989; 114, 968-972.

44. Lakatos, P., Foldes, J., Nagy, Z., et al. Serum insulin-like growth factor1, insulinlike growth factor binding proteins, and bone mineral content in hyperthyroidism. *Thyroid* 2000;10, 417-423.
45. Inukai, T., Takanashi, K., Takabayashi, K., et al. Thyroid hormone modulates insulinlike growth factor-1 (IFG-1) and IGF-binding protein-3, without mediation by growth hormone, inpatients with autoimmune thyroid diseases. *Horm Metab Res* 1999; 20, 213-216.
46. Miell, J.P., Taylor, A.M., Zini, M., et al. Effects of hypothyroidism on insulin-like growth factors (IGFs) and growth hormone and IGF-binding proteins. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1993; 76, 950-5.
47. Cassio, A., Cacciari, E., Balsalmo, A., et al. Low growth hormone binding protein in infants with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83, 3643-3646.
48. Klinger, B., Ionesco, A., Anin, S., & Laron, Z. Effect of insulin like growth factor on the thyroid axis in patients with Laron-type dwarfism and healthy subjects. *Acta Endocrinologica*, 1992; 127, 515-519.
49. Hussain, M.A., Scmitz, O., Jorgensen, J.O., et al Insulinlike growth factor I alters peripheral thyroid hormone metabolism in humans: comparison with growth hormone. *European Journal of Endocrinology*, 1996; 134, 563-7.
50. Cobb, W.E., Reichlin, S., & Jackson, I.M. GH secretory status is a determinant of the thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone in euthyroid patients with hypothalamic-pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52, 324-329.
51. Roelfsema, F., Biermasz, N.R., Frolich, M., et al. Diminished and irregular thyrotropin secretion with preserved diurnal rhythm in patients with active acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009; 94, 1945-1950.
52. Martins, M.R.A., Doin, F.C., Komatsu, W. R., et al. Growth Hormone Replacement Improves Thyroxine Biological Effects: Implications for Management of Central Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92, 4144-4153.
53. National Institute for Clinical Excellence. Technology Appraisal 64. Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. 2003 [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
54. McKenna, S.P., Doward, L.C., Alonso J., et al The QoLAGHDA: an instrument for the assessment of quality of life in adults with growth hormone deficiency. *Quality of Life Research*. 1999; 8: 373-83.
55. Monson, S.P. Long term experience with GH-replacement therapy: efficacy and safety. *European Journal of Endocrinology* 2003; 148, 9-14.



## Предыдущие номера журнала *Thyroid International*, переведенные на русский язык

- N 3 – 2010** Транзиторная гипотироксинемия недоношенных (Невена Симик, Жоан Ровет)
- N 2 – 2010** 3-йодотиронамин (Т<sub>3</sub>АМ): новый гормон щитовидной железы? (Барбара Хеттингер, Катрин Шуфф, Томас Сканлан)
- N 1 – 2010** Материалы 34-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 5 – 2009** Факторы, влияющие на абсорбцию тиреоидных гормонов в желудочно-кишечном тракте (Кеннет Бурман)
- N 4 – 2009** Йододефицитные заболевания: скрытая пандемия (Ферейдан Азизи)
- N 3 – 2009** Материалы 79-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 2 – 2009** Эпидемиология нарушений функции щитовидной железы: гипо- и гипертиреоз (Марк Вандерпамп)
- N 1 – 2009** Материалы 33-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 4 – 2008** Аутоиммунная патология щитовидной железы и бесплодие у женщин (Крис Поп, Даниэль Глино, Бриджит Велкеньер)
- N 3 – 2008** Новый референсный интервал для ТТГ? (Георг Брабант)
- N 2 – 2008** Материалы 78-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 1 – 2008** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 4 – 2007** Близнецовые исследования в изучении заболеваний щитовидной железы (Пиа Сков Хансен, Томас Хайберг Брикс, Ласло Хегедюс)
- N 3 – 2007** Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста (В.В. Фадеев)
- N 2 – 2007** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 1 – 2007** История ТироМобила (Деланж Ф., Истман С., Хосталек У., Бутц З., Смит П.)
- N 3 – 2006** Тиреоидная пероксидаза – фермент и антиген (Барбара Чарнока)
- N 2 – 2006** Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы (Дагмар Фюрер)
- N 1 – 2006** Материалы 13-го Международного тиреоидологического конгресса
- N 4 – 2005** Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии (Герасимос Крассас, Вильмар Вирсинга)
- N 3 – 2005** Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ (Дэвид Калебиро, Лука Перзани, Паоло Бэк-Пэкос)
- N 2 – 2005** Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных (Роберт Хьюм, Фиона Уильямс, Тео Виссер)
- N 1 – 2005** Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы (Энтони Уитман)
- N 5 – 2004** Послеродовый тиреодит (Кувера Е. Премавардана, Джон Лазарус)
- N 4 – 2004** Материалы 29-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 3 – 2004** Аутоиммунный тиреодит и беременность (Алекс Ф. Мулер и Ари Бергхаут)
- N 2 – 2004** Материалы 75-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 1 – 2004** Щитовидная железа и липиды: современные представления (Леонидас Дунтас)
- N 5 – 2003** Использование рекомбинантного человеческого ТТГ при заболеваниях щитовидной железы (Сара Толаней и Пол Ладенсон)
- N 4 – 2003** Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (Кэрол Энн Спенсер)
- N 3 – 2003** Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике (Альдо Пинкера, Михель Мариньо, Эмилио Фиорэ)
- N 2 – 2003** Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса (Энтони Уитман)
- N 1 – 2003** Материалы 74-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 6 – 2002** Материалы 28-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 5 – 2002** Йодный дефицит в Европе – состояние проблемы на 2002 год (Франсуа Деланж)
- N 4 – 2002** Исследование щитовидной железы в ядерной медицине (Дик Квеккебум, Эрик Креннинг)
- N 3 – 2002** Врожденный гипотиреоз (Дельберт Фишер)
- N 2 – 2002** Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (Антонино Бельфиоре)
- N 1 – 2002** Материалы 73-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 6 – 2001** Материалы 27-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации в Варшаве
- N 5 – 2001** Субклинический тиреотоксикоз (Э. Пирс, Л. Бравеман)
- N 4 – 2001** Терапия препаратами тиреоидных гормонов. Как и когда? (А.Д. Тофт)
- N 3 – 2001** Резистентность к тиреоидным гормонам (О. Баккер, В.М. Версинга)
- N 1/2–2001** Материалы 12-го Международного тиреоидологического конгресса, 22–27 октября, Киото (Япония)
- N 5 – 2000** Чрескожные инъекции этанола в лечении заболеваний щитовидной железы (Энио Мартино, Фаусто Богацци, Альдо Пинкера)
- N 4 – 2000** Наследственные формы рака щитовидной железы (Мартин Шлумбергер)
- N 3 – 2000** Многоузловой зоб (Петер Лаурберг)
- N 2 – 2000** Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы (Джан Р. Стокигг)

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](http://www.thyronet.ru)





# ЭУТИРОКС®

ЛЕВОТИРОКСИН НАТРИЯ

Просто дозировать – легко компенсировать



**ЭУТИРОКС: БОЛЬШЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ**  
**Впервые в России 9 дозировок левотироксина**

25 мкг • 50 мкг • 75 мкг • **88** мкг • 100 мкг • **112** мкг • 125 мкг • **137** мкг • 150 мкг

**Сокращенная информация по медицинскому применению. Регистрационный номер П:** №015039/01 – 12.01.12, ЛП-000910 от 18.10.2011. **Торговое название:** Эутирокс®. **Международное непатентованное название:** левотироксин натрия. Таблетки 25 мкг, 50 мкг, 75 мкг, 88 мкг, 100 мкг, 112 мкг, 125 мкг, 137 мкг, 150 мкг. **Показания:** гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после резекции щитовидной железы; рак щитовидной железы (после оперативного лечения); диффузный токсический зоб; после достижения эутиреоидного состояния тиреостатиками (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; нелеченый тиреотоксикоз; нелеченая гипопитарная недостаточность; нелеченая недостаточность надпочечников. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита и острого панкреатита. **С осторожностью** следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии; при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем

гипотиреозе, синдроме мальабсорбции. **Способ применения и дозы.** Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний. Эутирокс® принимают внутрь. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у больных моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний Эутирокс® назначают в суточной дозе 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела; у больных старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг на 1 кг массы тела. **Побочное действие:** при повышенной чувствительности к препарату могут наблюдаться аллергические реакции. Полная информация содержится в инструкции по применению.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»  
119048 Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1  
тел.: +7 (495) 933 55 11  
факс: +7 (495) 502 16 25  
www.thyronet.ru, www.nycomed.ru



Nycomed: a Takeda Company

Дата выпуска рекламы: февраль 2012