

ПО МАТЕРИАЛАМ ЖУРНАЛА «THE THYROIDOLOGIST», ВЫПУСК 5



© Е.А. Панфилова*, М.П. Казакова, Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

Летом 2024 г. вышел очередной выпуск журнала «The Thyroidologist». Для того, чтобы держать читателей в курсе последних исследований в области тиреоидологии, Luca Persani (главный редактор European Thyroid Journal) отобрал несколько свежих статей для публикации в журнале «The Thyroidologist». Об этих статьях и пойдет речь в данной публикации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; исследование; тироксин, трийодтиронин.

BASED ON THE MATERIALS OF THE THYROIDOLOGIST MAGAZINE, ISSUE 5

© Elena A. Panfilova*, Maria P. Kazakova, Ekaterina A. Troshina, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In the summer of 2024, the next issue of The Thyroidologist magazine was published. In order to keep readers up to date with the latest research in the field of thyroidology, Luca Persani (editor-in-chief of the European Thyroid Journal) has selected several recent articles for publication in The Thyroidologist journal. These articles will be discussed in this publication.

KEYWORDS: thyroid gland; study; thyroxine; triiodothyronine.

ВВЕДЕНИЕ

Летом 2024 г. вышел очередной выпуск журнала «The Thyroidologist». Основной темой номера стала проблема рака щитовидной железы, в частности прицельно обсужден онкоген *RET*, открытие которого в 1985 г. стало прорывом в диагностике и лечении тиреоидных онкологических заболеваний. Редакторы журнала очень гордятся тем, что при публикации номера получили активное содействие исследователей (профессор Masahide Takahashi и профессор Marco Pierotti), которые стояли на пороге открытия и принимали непосредственное участие в описании самого гена и изучении его вклада в развитие рака щитовидной железы. В течение многих лет ген *RET* был известен как «онкоген щитовидной железы», и только относительно недавно стало известно о его участии в патологии других органов. По нашему мнению, подробная история изучения гена *RET* заслуживает отдельной публикации. Отметим только, что долгожданные селективные ингибиторы RET (сельперкатиниб и пралсетиниб) были одобрены FDA в 2020 г. для лечения рака щитовидной железы, а также рака легких [1], а дальнейшие усилия по разработке ингибиторов, нацеленных на киназу RET, обещают открытие нового метода лечения рака, связанного с мутациями этого гена.

Для того, чтобы держать читателей в курсе последних исследований в области тиреоидологии, Luca Persani (главный редактор European Thyroid Journal) отобрал

несколько свежих статей для публикации в журнале «The Thyroidologist». Об этих статьях и пойдет речь далее.

АССОЦИАЦИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ: ДАННЫЕ ДВУХ ПОПУЛЯЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Целью данного научного труда было изучение связи функции щитовидной железы с резистентностью к инсулину. Выборка включала 4193 пациента из двух независимых эпидемиологических исследований, проведенных в Германии. Основным результатом стала устойчивая ассоциация уровня свободного Т3 (свТ3) практически со всеми маркерами инсулинорезистентности: более высокий уровень свТ3 был достоверно связан с более высоким уровнем глюкозы крови натощак, с более высокими уровнями инсулина крови натощак и через 2 часа в ходе перорального глюкозотолерантного теста, с более высоким индексом инсулинорезистентности HOMA-IR и более низким индексом чувствительности к инсулину. Более высокий уровень свТ3 также был ассоциирован с более высоким риском преддиабета (нарушение гликемии натощак). Интересно, что описанные взаимосвязи между тиреоидными маркерами и параметрами метаболизма глюкозы были значимыми у участников молодого и среднего возраста, но не у пожилых людей. Это указывает на потенциальную возрастную модификацию взаимодействия между функцией щитовидной железы и метаболизмом глюкозы [2].

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



ЧАСТОТА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ СРЕДИ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДОЛГОСРОЧНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С УЧАСТИЕМ 17 592 ПАЦИЕНТОВ

При обнаружении узловых образований щитовидной железы с помощью ультразвуковой диагностики риск их злокачественности оценивается в 7–15% по данным специализированных центров, которые задействованы в разработке руководящих принципов (клинических рекомендаций) в Европе. В приведенной работе авторы ретроспективно проанализировали частоту злокачественных новообразований, выявленных сонографически, при долгосрочном продольном наблюдении. В исследование были включены 17 592 пациента с диагностированным узлом щитовидной железы размером более 1 см, из которых 7776 была проведена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим цитологическим анализом материала и 9816 обследованы только с помощью сонографии (УЗИ). 9568 пациентов были первоначально исключены из-за доброкачественных результатов ТАБ и/или доброкачественных ультразвуковых признаков. У 1904 пациентов был получен окончательный гистологический диагноз, а в 6731 случае было проведено длительное наблюдение (до 23 лет, медиана — 5 лет). Злокачественность была гистологически подтверждена только у 189 пациентов (1,1% от общего числа), за исключением случайно диагностированных папиллярных микрокарцином. Большинству из них, $n=155$, диагноз был поставлен в течение первого года лечения, 25 — через 2–5 лет наблюдения, 9 — через 6–10 лет, и ни один из 1165 пациентов не наблюдался более 10 лет.

Это научная работа, проведенная на большом количестве пациентов с узлами щитовидной железы, размером более 1 см по данным ультразвукового исследования, показала, что уровень злокачественности значительно ниже, чем сообщалось ранее. Интересно, что за время наблюдения в течение более 5 лет доля злокачественных новообразований быстро снизилась до менее 1/1000 случаев. Такая низкая частота встречаемости злокачественных новообразований может помочь успокоить пациентов, впервые столкнувшихся с диагнозом узлового зоба, существенно снизить их беспокойство и избежать необоснованных диагностических и лечебных процедур [3].

БЕРЕМЕННОСТЬ СНИЖАЕТ ТОЧНОСТЬ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ НА СВТ4

Поскольку измерение уровня свободного тироксина (свТ4) в сыворотке крови беременных женщин важно для долгосрочного здоровья плода, авторы оценили точность нескольких иммунологических методов для анализа уровня свТ4 в сыворотке крови беременных женщин. Измерение уровня свТ4 в сыворотке крови хорошо известно своими аналитическими трудностями из-за низких концентраций в сыворотке крови и шаткого равновесия между свободным и общим Т4 (связанным с тиреоидсвязывающим глобулином (ТСГ), транстиретином и альбумином). У беременных женщин наблюдается высокая концентрация ТСГ из-за увеличения содержания хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и эстрогенов, а также бо-

лее низких концентраций альбумина, что изменяет равновесие и может повлиять на достоверность измерений свТ4 в образцах крови. Образцы сыворотки крови как у здоровых лиц контрольной группы, так и у беременных женщин (средний гестационный возраст — 24,8 недели) были собраны и протестированы с помощью пяти различных методов иммуноферментного анализа свТ4 и эталонного метода жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии (ВЭЖХ/МС). Пять иммуноанализов на свТ4 выявили ложно-высокие уровни свТ4 в образцах сыворотки беременных женщин (на +7-29% больше по сравнению с результатами ВЭЖХ/МС). Эти результаты указывают на то, что иммунологические тесты завышают уровень свТ4 у беременных женщин, что может привести к завышению тиреоидного статуса. Врачи-клиницисты и врачи-лаборанты должны знать об этом явлении, чтобы избежать ложных выводов о функции щитовидной железы у беременных женщин [4].

АГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование третьей фазы показало преимущество β -селективного агониста рецепторов тиреоидных гормонов — ресметирома в лечении неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) с фиброзом печени. В общей сложности 966 пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ, ассоциированным с фиброзом печени, были рандомизированы для получения ресметирома в дозе 80 мг, 100 мг и плацебо. У пациентов, получавших лечение (как в дозе 80 мг, так и в дозе 100 мг), наблюдалась более высокая степень разрешения НАСГ и уменьшение фиброза по сравнению с теми, кто получал плацебо. У них также наблюдалось более значительное снижение уровня холестерина ЛПНП, чем в группе плацебо. Частота серьезных побочных эффектов была одинаковой в разных группах, но диарея и тошнота чаще наблюдались у пациентов, получавших терапию ресметиромом [5].

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ МУЖА НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЖЕНЫ

Крупное популяционное ретроспективное когортное исследование, в котором приняли участие 2,4 миллиона китайских женщин репродуктивного возраста, показало, что привычка мужа курить связана с повышенным риском нарушения функции щитовидной железы. Исследование показало более высокую распространенность низкого уровня тиреотропина (ТТГ) среди некурящих женщин, мужья которых курили, по сравнению с некурящими женщинами, мужья которых также не курили (2,62% против 2,24%; отношение шансов 1,17, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,15–1,20). Аналогичным образом распространенность высокого уровня ТТГ была выше в группе, где курили только мужья, по сравнению с группой, в которой и муж, и жена не курили (3,5% против 2,78%, отношение шансов 1,26, 95% ДИ 1,24–1,28). Кроме того, в ходе последующего наблюдения у некурящих участниц отказ от курения у мужей был связан со снижением вероятности низкого и высокого уровней ТТГ на 27% (95% ДИ 17–35) и 36% (95% ДИ 31–40) соответственно по сравнению с участницами, чьи мужья продолжали курить [6].

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТИРЕОЗА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК

Крупное когортное исследование с использованием исследовательской базы данных национального медицинского страхования Тайваня показало, что радикальное лечение гипертиреоза с помощью тиреоидэктомии или радиоiodтерапии связано с более низким риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) по сравнению с лечением антигипертиреозными препаратами. В это исследование было включено в общей сложности 114 062 пациента с впервые выявленным диагнозом «Гипертиреоз»; из них 107 052 (94%) получили терапию антигипертиреозными препаратами, 1238 (1%) подверглись радиоiodтерапии и 5772 (5,1%) — тиреоидэктомии. После среднего периода наблюдения, равного 4,4 года, пациенты, получавшие тиреоидэктомию, имели более низкий риск развития MACE (отношение шансов 0,76, 95% ДИ 0,59–0,98), а также смертности от всех причин (отношение шансов 0,53, 95% ДИ 0,41–0,68) по сравнению с пациентами, получавшими антигипертиреозные препараты. Пациенты, получившие радиоактивный йод, также имели более низкий риск развития MACE, чем пациенты, получавшие лечение антигипертиреозными препаратами (отношение шансов = 0,45, 95% ДИ 0,22–0,93) [7].

НАРУШЕНИЕ ЗАХВАТА И ДЕЙСТВИЯ ТРИЙОДИРОНИНА (ТЗ) В ОРГАНОИДАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ДЕФИЦИТОМ МСТ8 (МОНОКАРБОКСИЛАТНОГО ТРАНСПОРТЕРА 8 ТИПА)

Синдром Аллана-Херндона-Дадли вызван мутациями в гене переносчика монокарбоксилатных гормонов щитовидной железы 8 (МСТ8) и связан с тяжелой нейрорепсихомоторной отсталостью. Salas-Lucia и ее коллеги создали церебральные органоиды, используя плюрипотентные стволовые клетки пациентов с дефицитом МСТ8, и показали, что церебральные органоиды с дефицитом МСТ8 демонстрируют признаки измененного развития нервной системы, нарушения транспорта ТЗ, снижения экспрессии генов, участвующих в развитии коры головного мозга, и снижения активации ТЗ генов, регулируемых гормонами щитовидной железы. Они также показали, что аналоги гормонов щитовидной железы (3,5-дийодитропропионовая кислота и 3,3',5'-трийодтироксусная кислота) приводят к нормальной индукции или подавлению ТЗ-чувствительных генов в органоидах. Эти данные подтверждают концепцию о том, что синдром Аллана-Херндона-Дадли вызван нарушением транспорта ТЗ, и аналоги тиреоидных гормонов могут быть потенциальным средством лечения пациентов с этим синдромом [8].

КОРОТКИЕ ТАНДЕМНО ПОВТОРЯЮЩИЕСЯ МУТАЦИИ В ХРОМОСОМЕ 15Q И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ТИРЕОТРОПИНУ

Недавнее исследование Grasberger и соавт. показало, что некодирующие мутации в коротком tandemном повторе (STR) на хромосоме 15q являются причи-

ной наследственной резистентности к тиреотропину. Были обнаружены мутации STR у всех 82 пациентов с резистентностью к тиреотропину из 12 неродственных семей. Исследование Fiber-seq и RNA-seq показало, что мутантный STR активирует кластер специфичных для щитовидной железы энхансеров, что приводит к усилению регуляции бицистронного локуса MIR7-2/MIR1179 на 35 пар оснований ниже и избыточной экспрессии продуктов его микроРНК в тиреоцитах участников [9].

Было получено несколько результатов, включая различия в показателях тиреоидного статуса у здоровых добровольцев и пациентов, получающих лечение по поводу рака щитовидной железы, а также связь уровня этих показателей с качеством жизни пациентов во время лечения рака щитовидной железы. Позднее была исследована роль различных параметров и их соотношение у пациентов с острым инфарктом миокарда. В исследовании BIOMArCS, посвященном когорте пациентов с острым инфарктом миокарда, исследователи смогли измерить уровень различных маркеров тиреоидного статуса с помощью панели ВЭЖХ/МС у 256 пациентов во время клинических проявлений заболевания. Из этих пациентов (средний возраст — 64,6 года, 78% составляли мужчины, медиана наблюдения — 5,4 года) у 54 развились серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE), и 30 пациентов умерли. Помимо девяти основных показателей, имеющих отношение к состоянию щитовидной железы, также было рассчитано несколько соотношений, которые могут указывать на заболевания, не связанные с щитовидной железой. Было выдвинуто предположение, что эти соотношения могут быть связаны с худшими клиническими исходами у пациентов с острым инфарктом миокарда. Несмотря на относительно небольшой размер выборки, исследователи смогли увидеть отчетливые закономерности в связи между тиреоидными маркерами, соотношениями различных тиреоидных параметров и риском развития MACE, а также смертностью. Например, при каждом увеличении стандартного отклонения у пациентов с острым инфарктом миокарда риск смерти увеличивается в 2 раза. Кроме того, соотношение $rT3/3,3'-T2$ показало увеличение риска смерти в результате острого инфаркта миокарда в 1,3 раза. Эти показатели и их соотношения ранее не исследовались в контексте острых сердечно-сосудистых заболеваний, и дают новую информацию, которая может быть использована для прогнозирования будущих последствий или проведения интервенционных мероприятий. В настоящее время обсуждается распространение этих результатов на другие группы населения и когорты. Можно заключить, что существует нечто большее, чем ТЗ и Т4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, журнал «The Thyroidologist» освещает основные новости в мире тиреологии, новые выпуски выходят с периодичностью один раз в полгода, и наш авторский коллектив планирует в дальнейшем публиковать краткое содержание выпуска.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Salvatore D, Santoro M, Schlumberger M. The importance of the RET gene in thyroid cancer and therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(5):296-306. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00470-9>
2. Spira D, Buchmann N, Dörr M, Markus MRP, Nauck M, et al. Association of thyroid function with insulin resistance: data from two population-based studies. *Eur Thyroid J.* 2022;11(2):e210063. doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-21-0063>
3. Grussendorf M, Ruschenburg I, Brabant G. Malignancy rates in thyroid nodules: a long-term cohort study of 17,592 patients. *Eur Thyroid J.* 2022;11(4):e220027. doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0027>
4. Jansen HJ, van Herwaarden AE, Huijgen HJ, Painter RC, Hillebrand JJ, et al. Pregnancy disrupts the accuracy of automated fT4 immunoassays. *Eur Thyroid J.* 2022;11(6):e220145. doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0145>
5. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;390(6):497-509. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309000>
6. Wu S, Yang Y, Chen Y, et al. Husband smoking is associated with Wife's thyrotropin abnormality: A population-based cohort study among Chinese reproductive-aged women. *Int J Hyg Environ Health.* 2024;257:114338. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2024.114338>
7. Peng CC, Lin Y, Lee SY, et al. MACE and Hyperthyroidism Treated With Medication, Radioactive Iodine, or Thyroidectomy. *JAMA Netw Open.* 2024;7(3):e240904. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.0904>
8. Federico Salas-Lucia, Sergio Escamilla, Antonio C. Bianco et al. Impaired T3 uptake and action in MCT8-deficient cerebral organoids underlie Allan-Herndon-Dudley syndrome. *JCI Insight.* 2024;9(7):e174645. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.174645>
9. Grasberger H, Dumitrescu AM, Liao XH et al. STR mutations on chromosome 15q cause thyrotropin resistance by activating a primate-specific enhancer of MIR7-2/MIR1179. *Nat Genet.* 2024;56:877-888. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01717-7>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Панфилова Елена Александровна [Elena A. Panfilova, MD];** адрес: Россия, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11; 117292 [address: Russian Federation, Moscow city, Dmitriya Ulyanova str., 11 h.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2770-1205>; eLibrary SPIN: 6686-1620; e-mail: e4erepanova@gmail.com

Казакова Мария Петровна [Maria P. Kazakova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9963-6783>; eLibrary SPIN: 6205-5170; e-mail: impdoctorex@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., академик РАН, профессор [Galina A. Melnichenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: Melnichenko.Galina@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 10.06.2025. Рукопись одобрена: 19.09.2025. Received: 10.06.2025. Accepted: 19.09.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:

Панфилова Е.А., Казакова М.П., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. По материалам журнала «The Thyroidologist», выпуск 5 // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2025. — Т. 21. — №2. — С. 18-21. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12829>

TO CITE THIS ARTICLE:

Panfilova EA, Kazakova MP, Troshina EA, Melnichenko GA. Based on the materials of The Thyroidologist magazine, issue 5. *Clinical and experimental thyroidology.* 2025;21(2):18-21. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12829>