

НОВОСТИ МИРОВОЙ ТИРЕОИДОЛОГИИ

Перевод А.Е. Шведовой

1. Взаимоотношение уровня ТТГ и артериального давления

Iqbal A., Figenschau Y., Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromso study // J. Hum. Hypertens. 2006. V. 20. P. 932–936.

По всей видимости, существует ассоциация между гипотиреозом и гипертензией. Однако взаимоотношения между функцией щитовидной железы (ЩЖ) и артериальным давлением у лиц, чей уровень ТТГ находится в пределах референсных значений, до сих пор неясны. В пятом исследовании в г. Тромсо (Tromso), которое было организовано как популяционное, проводилось измерение уровней сывороточного ТТГ и АД, что предоставило исследователям возможность проверить гипотезу о взаимосвязи между уровнем ТТГ и артериального давления при нормальных значениях ТТГ сыворотки. В исследование были включены 5872 человека (2623 мужчины), которые не принимали тироксина и препаратов, влияющих на уровень АД. У лиц с нормальными значениями сывороточного ТТГ (0,20–4,00 мЕд/л) была выявлена значимая и достоверная связь между уровнем ТТГ и АД, как систолического, так и диастолического. В пределах референсных значений, с поправкой на возраст, индекс массы тела и курение, уровень систолического АД оказался на 1,4 мм рт. ст. выше, а уровень диастолического АД – на 1,6 мм рт. ст. выше у мужчин с наиболее высокими уровнями ТТГ по сравнению с теми, чей уровень ТТГ был более низким. Соответствующие различия у женщин составили 4,0 и 2,7 мм рт. ст. При выделении в этой когорте группы субъектов с систолической (>160 мм рт. ст.) и диастолической (>95 мм рт. ст.) гипертензией уровень ТТГ оказался выше у пациентов с гипертензией. Однако статистически значимые различия выявлены только для диастолической гипертензии (сывороточный ТТГ $1,88 \pm 0,82$ против $1,69 \pm 0,74$ мЕд/л у мужчин, и $1,79 \pm 0,78$ против $1,63 \pm 0,75$ мЕд/л у женщин; $p < 0,05$).

Вывод. Существует небольшая, но значимая позитивная взаимосвязь между уровнем сывороточного ТТГ и артериальным давлением в пределах нормальных значений ТТГ.

2. Субклинический гипотиреоз и нейропсихологические функции

Jorde R., Waterloo K., Storhaug H. et al. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. V. 91(1). P. 145–153.

Цель работы. Исследование взаимосвязи между нейропсихологическими функциями и субклиническим гипотиреозом (СГ), который исследователи определяли как уровень ТТГ 3,5–10,0 мЕд/л в сочетании с нормальными значениями св. T_4 и св. T_3 , и изучение эффекта назначения левотироксина. Обследованы 89 человек (45 мужчин) с СГ и 154 человека в группе контроля (72 мужчины), набранные из числа лиц, включенных в пятое исследование в г. Тромсо. 69 пациентов с СГ были включены в плацебо-контролируемое двойное слепое исследование с назначением левотироксина в течение одного года. Использовалось 14 тестов для оценки когнитивных функций, шкала Бека для оценки депрессии, шкала общего здоровья (General Health Questionnaire) и опросник для оценки симптомов гипотиреоза. Средний уровень сывороточного ТТГ в группе СГ и в контрольной группе составил $5,57 \pm 1,68$ и $1,79 \pm 0,69$ мЕд/л соответственно. Значимых различий между двумя группами в когнитивной функции и по выраженности симптомов гипотиреоза выявить не удалось. Однако у лиц с СГ показатели шкалы общего здоровья (GHQ-30) оказались значимо лучше по сравнению с группой контроля. В конце интервенционного исследования уровни ТТГ в группе левотироксина ($n = 36$) и в группе плацебо ($n = 33$) были $1,52 \pm 1,51$ и $5,42 \pm 1,96$ мЕд/л соответственно. Назначение $L-T_4$ не повлияло ни на один из оцениваемых параметров. В итоге сделан вывод о том, что у лиц с СГ и уровнем ТТГ в пределах 3,5–10,0 мЕд/л нейропсихологические функции не страдают. По сравнению с группой контроля у лиц с СГ не существует различий в выраженности симптомов, ассоциированных с гипотиреозом.

3. Информативность тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы

Sangalli G., Serio G., Zampatti C. et al. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: a comparison of 5469 cytological and final histological diagnoses // Cytopathology. 2006. V. 17(5). P. 245–250.

Проведена оценка информативности тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) щитовидной железы (ЩЖ) в серии из 5469 узловых образований ЩЖ с последующим гистологическим контролем, и изучены причины и возможные пути преодоления ограничений этого метода. Во всех случаях ТАБ выполнялась патологом под руководством клинициста, использовалась игла калибра 22. В большинстве случаев выполнялось 2 аспирации, для каждого узла было получено по 4 мазка, которые затем окрашивались по Мэю–Грюнвальду–Гимзе и по Папаниколу. Цитологические диагнозы были отнесены в одну из четырех категорий: неинформативные, доброкачественные, подозрительные и злокачественные. Чувствительность метода составила 93,4%, позитивная прогностическая ценность в случае злокачественных новообразований – 98,6%, специфичность – 74,9%. При гистологическом контроле цитологический диагноз новообразования из клеток Гюртля соответствовал значительно более высокой встречаемости злокачественных новообразований по сравнению с диагнозом фолликулярной неоплазии из других клеток (32,1 против 15,5%). Исследователями получено 66 ложнонегативных результатов. Главной причиной диагностических ошибок (24 случая) было нераспознавание фолликулярного варианта папиллярной карциномы. Число неинформативных ТАБ было низким (4,2%). Сделан вывод о высокой информативности ТАБ ЩЖ. Цитологический диагноз неоплазии из клеток Гюртля необходимо расценивать как указание на высокий риск злокачественности. Осведомленность о том, что неудача в распознавании фолликулярного варианта папиллярной карциномы стала главной проблемой при интерпретации результатов ТАБ узлов ЩЖ, будет способствовать уменьшению количества ложнонегативных диагнозов. Частота неинформативных пункций была очень низкой, поскольку патолог лично выполнял тонкоигольную биопсию.

4. Рак щитовидной железы у детей

Steliarova-Foucher E., Stiller C.A., Pukkala E. et al. Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project // Eur J. Cancer. 2006. V. 42(13). P. 2150–2169.

Был проведен анализ 1690 случаев рака ЩЖ у детей и подростков, зарегистрированных в 61-м Европейском онкологическом регистре и извлеченных из Автоматизированной системы информации о раке у детей (ACCIS). Изучались заболеваемость и выживаемость. В 1988–1997 гг. стандартизированная по возрасту заболеваемость (СВЗ) у детей в возрасте 0–14 лет составила в различных регионах Европы от 0,5 до 1,2 случая на 1 млн, а по возрастной встречаемости у подростков в возрасте 15–19 лет находилась в пределах 4,4–11,0 случая на 1 млн человек. На протяжении возрастного периода от 0 до 19 лет соотношение девочки : мальчики увеличилось от 1 к 3. Папиллярный рак ЩЖ составил почти 65% всех случаев у детей и 77% – у подростков. Среди детской популяции в Беларуси СВЗ в 1989–1997 гг. составила 23,6 случая на 1 млн человек, а процентная доля папиллярных опухолей – 87%. В 16 странах не было обнаружено связи между риском возникновения рака ЩЖ и национальной ситуацией с йодной обеспеченностью в питании. Заболеваемость карциномами ЩЖ у детей и подростков в Европе (за исключением Беларуси) увеличивалась с 1978-го по 1997 г. ежегодно на 3%, главным образом, за счет папиллярной карциномы. Показатели выживаемости у детей и подростков оставались высокими на протяжении всего периода изучения во всех регионах Европы. Дети с медуллярной карциномой имели несколько худшие показатели 5-летней выживаемости (95%, 95% CI 81–99) по сравнению с теми, у кого была диагностирована папиллярная карцинома (99%, 95% CI 95–100). Более 90% пациентов остались живы после 20-летнего периода наблюдения. Основой будущих исследований рака ЩЖ у детей и подростков должна стать дальнейшая стандартизация диагностики, классификации и регистрационных критериев.

5. Субклинический гипотиреоз и сердечно-сосудистый риск

Beyhan Z., Erturk K., Uckaya G, et al. Restoration of euthyroidism does not improve cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism in the short term // J. Endocrinol. Invest. 2006. V. 29(6). P. 505–510.

Субклинический гипотиреоз (СГ) в последнее время стал рассматриваться как состояние, ассоциированное с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Восстановление эутиреоидного статуса может способствовать профилактике этих заболеваний. В связи с этим исследователи оценили биохимические факторы сердечно-сосудистого риска у 75 пациентов с СГ без признаков других заболеваний до и после достижения эутиреоза и сравнили со здоровыми людьми из группы контроля (27 человек). Исследовался общий холестерин и холестерин

ЛПНП, липопротеин (а), общий гомоцистеин и С-реактивный белок высокочувствительным методом до и в среднем через $18,2 \pm 4,4$ нед после достижения эутиреоза. Уровни ТТГ ($10,04 \pm 5,36$ против $1,74 \pm 1,1$ мЕд/л; $p < 0,05$), общего холестерина (204 ± 68 против 179 ± 26 мг/дл; $p < 0,05$) и холестерина ЛПНП (129 ± 50 против 106 ± 16 мг/дл; $p < 0,05$) до лечения были достоверно выше, чем в контрольной группе, тогда как уровни липопротеина (а), общего гомоцистеина и СРБ не отличались. Ни один из перечисленных факторов риска достоверно не изменился после достижения эутиреоза у пациентов с СГ (средняя доза L-T₄ составила 85 ± 30 мкг в сутки) по сравнению с уровнями до лечения. Сывороточный уровень холестерина ЛПНП значимо уменьшился (139 ± 38 против 112 ± 35 мг/дл; $p < 0,05$) лишь в подгруппе пациентов ($n = 30$) с высоким уровнем ТТГ (>10 мЕд/л). Уровни липопротеина (а), общего гомоцистеина и СРБ после лечения L-T₄ существенно не изменились даже в этой подгруппе пациентов. Исследователи заключили, что коррекция СГ не способствует профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в краткосрочном периоде, а мониторинг факторов сердечно-сосудистого риска не имеет дополнительных преимуществ у пациентов с СГ.

6. Самочувствие и уровень тиреоидных гормонов

Saravanan P., Visser T.J., Dayan C.M. *Psychological well-being correlates with free thyroxine but not free 3,5,3'-triiodothyronine levels in patients on thyroid hormone replacement* // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. V. 91(9). P. 3389–3393.

Установлена очевидная связь между расстройствами настроения и манифестными нарушениями функции щитовидной железы. Однако данные о возможной ассоциации субклинических нарушений функции ЩЖ с психологическим благополучием немногочисленны. В данной работе исследовалась взаимосвязь между психологическим благополучием и уровнями св. Т₄ (f T₄), св. Т₃ (f T₃), ТТГ и общего реверсивного Т₃ (r T₃) у 697 пациентов, получающих заместительную терапию тиреоидными гормонами в начале рандомизированного контролируемого исследования комбинированной терапии Т₃ + Т₄. Все пациенты принимали 100 мкг или более L-T₄ в сутки. Самочувствие пациентов оценивалось по Шкале общего здоровья-12 (GHQ-12), опроснику для оценки симптомов гипотиреоза и Госпитальной шкале тревоги и депрессии. Выявлена сильная корреляция уровней f T₄ и ТТГ с количеством баллов по GHQ-12 (f T₄ — b: -0,16; $p = 0,005$; ТТГ — b: 0,663; $p = 0,04$). Отсутствовала корреляция между результатами GHQ и f T₃ (b: 0,318; $p = 0,275$), r T₃ (b: 0,095; $p = 0,95$), соотношением r T₃ : f T₄

(b: 71,83; $p = 0,09$) либо соотношением f T₃ : r T₃ (b: 0,05; $p = 0,32$). Описанные корреляции сохранялись и в группе пациентов с ТТГ в пределах 0,3–4,0 мЕд/л. Похожие корреляции наблюдались с результатами опросника для оценки симптомов гипотиреоза, но не с количеством баллов по Госпитальной шкале тревоги и депрессии. Авторы делают вывод о том, что различия в концентрациях f T₄ и ТТГ даже в пределах референсных значений могут быть фактором, определяющим психологическое благополучие у получающих лечение пациентов с гипотиреозом, хотя эти симптомы не всегда типичны для тревоги или депрессии.

7. Курение и уровень ТТГ

Jorde R., Sundsfjord J. *Serum TSH levels in smokers and non-smokers. The 5th Tromso study* // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2006. V. 114(7). P. 343–347.

Курение оказывает целый ряд эффектов на ЩЖ, включая повышение риска развития болезни Грейвса и многоузлового зоба. Однако влияние курения на функцию ЩЖ изучено недостаточно. В представленное поперечное исследование были включены 6085 человек (1744 курильщика), которые не применяли L-T₄, а также 441 (92 курильщика) пациент на терапии L-T₄ (эти люди участвовали в пятом исследовании в г. Тромсо в 2001 г.) и 460 человек (114 курильщиков), принимавших участие в проспективных исследованиях после пятого исследования в г. Тромсо. В пятом исследовании измерялись сывороточные уровни ТТГ, в проспективных исследованиях — уровни ТТГ, св. Т₄ и св. Т₃. Сравнения между курильщиками и некурящими проводились с использованием общей линейной модели с учетом возраста, ИМТ и пола в качестве переменных. Уровень ТТГ сыворотки оказался значимо ниже у курильщиков по сравнению с некурящими как у мужчин ($1,63 \pm 0,88$ против $1,95 \pm 1,04$ мЕд/л; $p < 0,01$), так и у женщин ($1,55 \pm 0,86$ против $1,86 \pm 1,01$ мЕд/л; $p < 0,01$). Уровни св. Т₄ и св. Т₃ были достоверно выше у курильщиков по сравнению с некурящими ($14,0 \pm 2,2$ против $13,4 \pm 2,4$ пмоль/л для св. Т₄; $p < 0,05$, и $3,89 \pm 0,79$ против $3,72 \pm 0,67$ пмоль/л для св. Т₃; $p < 0,01$. Мужчины и женщины проанализированы вместе). Не обнаружено ассоциации между числом выкуренных сигарет и уровнем ТТГ. Сделан вывод о том, что курильщики имеют более низкий уровень сывороточного ТТГ и более высокие уровни св. Т₄ и св. Т₃, чем некурящие. Эта информация может быть полезной при ведении лиц с субклиническим гипотиреозом.

8. Вероятность ремиссии болезни Грейвса

Wille T., Muller B., Noth D. et al. *Long-term follow up after antithyroid drug treatment in Graves' disease* //

Schweiz Rundsch Med. Prax. 2006. V. 19. N 95(29–30). P. 1121–1127.

В Европе тиреостатическая терапия (ТТ) является наиболее предпочитаемым методом начальной терапии у пациентов с дебютом болезни Грейвса (БГ). Результаты долгосрочного анализа частоты рецидивов после курса ТТ противоречивы. Главной целью работы была оценка долгосрочной частоты рецидивов после ТТ. Авторы попытались также верифицировать биохимические и клинические находки (антитела к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), продолжительность первичного лечения, возраст, объем ЩЖ) в качестве предикторов. Проведен ретроспективный анализ документации 94 пациентов с первым эпизодом БГ (1990–1995), которые прошли курс ТТ. Из исследования выбыли 18 пациентов, оставшиеся 78 (65 женщин и 11 мужчин в возрасте 16–76 лет) пациентов наблюдались в течение 99 ± 22 мес. Для верификации предикторов был проведен логистический регрессионный анализ. 16 из 76 пациентов после первичной тиреостатической терапии подверглись субтотальной резекции ($n = 5$) или терапии радиоактивным йодом ($n = 11$). 60 пациентов получали лечение тиреостатиками в течение 19 ± 16 мес и находились в состоянии эутиреоза на момент прекращения лечения. У 13 из 60 пациентов (21,7%) ремиссия продолжалась после прекращения ТТ, у 42 пациентов (70%) произошел рецидив тиреотоксикоза, у четырех пациентов (6,7%) ТТ не могла быть прекращена, у одного пациента (1,7%) после прекращения ТТ развился стойкий гипотиреоз. Частота рецидивов имела обратную корреляцию с длительностью первичной ТТ ($p < 0,05$), но не с уровнем АТ-рТТГ на момент установления диагноза или на момент прекращения ТТ. Также не было отмечено корреляции между размером зоба на момент установления диагноза. Обратная корреляция возраста пациентов на момент установления диагноза с частотой рецидивов имела лишь пограничную значимость ($p = 0,055$).

Выводы. Начальная терапия тиреостатиками среди исследованных пациентов сопровождалась высокой частотой рецидивов. Возможными предикторами рецидива являются короткая продолжительность первичной ТТ и молодой возраст на момент установления диагноза. Уровень АТ-рТТГ на момент установления диагноза или прекращения ТТ, а также размер зоба, по всей видимости, не оказывают влияния на исход.

9. Могут ли глюкокортикоиды предотвратить развитие офтальмопатии после терапии ¹³¹I

Dederichs B., Dietlein M., Jenniches-Kloth B. et al. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism in patients

without pre-existing ophthalmopathy: can glucocorticoids prevent the development of new ophthalmopathy? // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2006 V. 114(7). P. 366–370.

Проведение радиойодтерапии (РЙТ) на фоне приема глюкокортикоидов может предотвратить прогрессирование ЭОП при болезни Грейвса (БГ). Однако вопрос о том, могут ли глюкокортикоиды предотвратить развитие ЭОП у тех пациентов, у которых на момент проведения РЙТ ее еще не было, остается открытым. Авторы оценивали эффективность 0,4–0,5 мг преднизона, назначенного через день в течение 5 нед после РЙТ. Период наблюдения составил, по меньшей мере, 12 мес после РЙТ. 186 пациентам без ЭОП был разослан опросник относительно глазных симптомов после РЙТ. 148 пациентов (80%) прислали ответы. В том случае, если глазные симптомы появлялись после РЙТ, проводилось дополнительное клиническое обследование. Первичной конечной точкой исследования было отсутствие или появление ЭОП в течение первого года после РЙТ. В течение 12 мес после РЙТ осмотр подтвердил ЭОП у 5 из 148 пациентов (3,4%). Во всех случаях симптомы были транзиторными. Не отмечено неблагоприятных эффектов использования преднизона после РЙТ.

Выводы. При комбинации РЙТ с глюкокортикоидами в маленьких дозах риск возникновения ЭОП был низким, а клиническое течение ЭОП было легким. Таким образом, профилактическое назначение глюкокортикоидов может быть рекомендовано у пациентов с БГ даже при отсутствии явной ЭОП.

10. Антитела к рецептору ТТГ как предиктор течения офтальмопатии Грейвса

Eckstein A.K., Plicht M., Lax H. et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. V. 91(9). P. 3464–3470.

Цель исследования. Дать ответ на вопрос, существует ли ассоциация между уровнем антител к рецептору ТТГ (ТТГ-ингибирующие антитела (ТИА) и тяжестью эндокринной офтальмопатии (ЭОП) на протяжении всего течения заболевания. В исследование были включены 159 пациентов с ЭОП, которые наблюдались в течение 12–24 мес. По прошествии одного года после возникновения первых симптомов ЭОП все пациенты, в зависимости от клинических признаков, были разделены на группы легкого и тяжелого течения ЭОП. Уровень ТИА контролировался каждые 3 мес после манифестации ЭОП. Уровень и встречаемость ТИА в каждой временной точке на протяжении периода наблюде-

ния были значимо выше у пациентов с тяжелым течением ЭОП по сравнению с пациентами с легкой ЭОП. Прогностическое суждение о течении заболевания было возможно в половине случаев ЭОП во всех временных точках (за исключением первой). В случае, когда при первом исследовании и в последующих временных точках уровень ТИА был меньше 5,7, 2,6, 1,5, 1,5, 1,5, и 1,5 Ме/л, пациенты имели в 2,3–15,6 раза более высокую вероятность легкого течения ЭОП. В том случае, если че-

рез 5–8 мес после манифестации ЭОП и в последующих временных точках уровни ТИА превышали 8,8, 5,1, 4,8, 2,8 и 2,8 Ме/л, риск тяжелого течения ЭОП повышался в 8,7–31,1 раза. Связь уровня ТИА и тяжести течения ЭОП не зависела от возраста и отношения к курению.

Вывод. Мониторинг уровня ТИА позволяет оценить прогноз ЭОП у половины пациентов и, таким образом, может принести дополнительную пользу при ведении данной категории больных.