

## НОВОСТИ МИРОВОЙ ТИРЕОИДОЛОГИИ

Перевод М.А. Свиридовой

### 1. Антитела к тиреоидной пероксидазе у беременных женщин с сахарным диабетом 1-го типа (СД-1)

*Vestgaard M., Nielsen L.R., Rasmussen A.K. et al. Thyroid peroxidase antibodies in pregnant women with type 1 diabetes: Impact on thyroid function, metabolic control and pregnancy outcome. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008. V. 87. P. 1336–1342*

Целью данного проспективного исследования явилось изучение взаимосвязей между повышенным уровнем АТ-ТПО у беременных женщин с сахарным диабетом 1-го типа (СД-1) и нарушениями тиреоидной функции, компенсацией углеводного обмена, а также исходами беременности. На различных сроках гестации было обследовано 96 женщин с СД-1 и 25 беременных без нарушений углеводного обмена. Уровни ТТГ, св. Т4, АТ-ТПО, гликированного гемоглобина определялись на 8-й, 14-й, 21-й, 27-й и 33-й нед беременности. Степень компенсации углеводного обмена у женщин с СД оценивалась по данным самоконтроля гликемии (8 определений в день на протяжении 3 суток) в указанные сроки. АТ-ТПО-позитивными оказались 31 женщина (32%) с СД-1 и 2 женщины (8%) без нарушений углеводного обмена ( $p = 0,015$ ). Носительство АТ-ТПО ассоциировалось с более высокими уровнями ТТГ на 8-й ( $p < 0,0001$ ) и 14-й ( $p < 0,05$ ) нед беременности и более низкими показателями св. Т4 на 8-й нед ( $p < 0,05$ ). Среди беременных, не получавших терапии по поводу патологии щитовидной железы (ЩЖ), уровни ТТГ у 20 АТ-ТПО-позитивных женщин были выше, чем у АТ-ТПО-негативных ( $p < 0,05$ ), при сопоставимых показателях св. Т4. На этапе включения в исследование у 25% участниц были выявлены уровни ТТГ, превышающие 2,5 мЕд/л (верхнюю границу рекомендуемого для поддержания интервала), среди которых преобладали беременные с повышенным уровнем АТ-ТПО. 16 женщин (17%) получали во время беременности лечение по поводу тиреоидной патологии. Среди женщин с СД-1 отличий по уровням гликированного гемоглобина, медиане самоконтроля гликемии, потребностям в инсулине и исходам беременности в зависимости от наличия/отсутствия носительства АТ-ТПО получено не было. В заключение отмечено, что у трети беременных с СД-1 оп-

ределялись повышенные уровни АТ-ТПО и более высокие уровни ТТГ, что не ассоциировалось с ухудшением углеводного обмена или неблагоприятными исходами беременности. При этом 17% женщин с СД-1 получали во время беременности лечение в связи с патологией ЩЖ.

### 2. Может ли оценка базального уровня кальцитонина заменить пентагастриновый тест?

*Vestergaard P., Jönsson A.L., Christiansen P., Frohnert J. Can measurement of basal calcitonin replace the pentagastrin test? Ugeskr Laeger. 2008. V. 170(41). P. 3238–3242.*

Маркером медуллярного рака ЩЖ принято считать повышенный уровень кальцитонина. Для стимуляции секреции кальцитонина используется введение пентагастрина, что сопряжено с нежелательными побочными эффектами. Данное исследование было выполнено с целью оценки возможности замены пентагастринового теста определением базального уровня кальцитонина. Было обследовано 43 пациента и выполнено 104 пентагастриновых теста. Статистическая оценка результатов проводилась по коэффициенту корреляции Пирсона ( $r$ ). Величины квадрата коэффициента корреляции ( $r^2$ ) между уровнями кальцитонина до и после стимуляции были определены в пределах 0,662 и 0,919, а без учета показателей пациентов с чрезмерно высокими и разнящимися уровнями исследуемого маркера – в пределах 0,923 и 0,999. При проведении 9 из 104 тестов (8,7%, 95% ДИ: 3,3–14,1%) были отмечены сниженные до стимуляции и повышенные после введения пентагастрина уровни кальцитонина (исходя из нормативов для здоровых лиц). Однако указанные расхождения ни в одном из случаев клинической значимости не представили, так как исходные уровни кальцитонина свидетельствовали о наличии остаточной тиреоидной ткани. Таким образом, результаты исследования подтвердили взаимосвязь между уровнями кальцитонина до и после стимуляции пентагастрином, а также определили в ряде случаев возможность использования оценки базального уровня кальцитонина вместо пентагастринового теста. Отмечена целесообразность проведения последующих исследовательских работ на эту тему.

### 3. Парвовирусная инфекция и аутоиммунный тиреоидит

*Lehmann H.W., Lutterbüuse N., Plentz A. et al. Association of parvovirus B19 infection and Hashimoto's thyroiditis in children. Viral Immunol. 2008. V. 21(3). P. 379–383.*

Тиреоидит Хашимото является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием и ассоциируется с различными инфекциями, в том числе вирусами гепатита С, Эпштейна-Барра, Т-клеточно-го лейкоза, кишечным иерсиниозом. Развитие целого спектра аутоиммунных заболеваний связывают с инфицированием парвовирусом В19. С целью изучения его потенциальной роли в развитии тиреоидита Хашимото была обследована группа из 73 детей и подростков. Контрольные данные были получены при изучении сопоставимой по возрасту группы из 73 лиц без тиреоидита. Средний возраст манифестации заболевания составил 10 лет и 7 мес. Антитела к структурным белкам парвовируса В19 (VP1 и VP2) были выявлены у 38 лиц, страдающих АИТ (52%), и у 43 лиц контрольной группы (59%). Антитела к неструктурному протеину NS1 были выявлены у 23 (32%) и 19 (26%) лиц соответственно. ДНК парвовируса В19 (маркер недавнего инфицирования) была выявлена у 9 лиц с АИТ (12%) и у 2 в контрольной группе (3%;  $p < 0,03$ ). Определена отрицательная корреляция между продолжительностью заболевания и выявлением вирусной ДНК. Средняя продолжительность заболевания составляла 6 мес среди ДНК-положительных лиц и 29 мес среди остальных ( $p < 0,01$ ). Таким образом, были получены убедительные доказательства вовлечения острой парвовирусной инфекции в патогенез ряда случаев тиреоидита Хашимото.

### 4. Оценка функции щитовидной железы в первом триместре беременности

*Gilbert R.M., Hadlow N.C., Walsh J.P. et al. Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9–13) reference intervals derived from Western Australian women. Med. J. Aust. 2008. V. 189(5). P. 250–253.*

Целью исследования явилась разработка референсных интервалов для показателей тиреоидной функции в первом триместре беременности. В скрининговом обследовании приняли участие 2159 жительниц Австралии на 9–13-й нед беременности. Уровни ТТГ, св. Т4, св. Т3, АТ-ТПО и АТ-ТГ сыворотки определялись хемилюминесцентным методом на анализаторе Abbott Architect. Из общей выборки было исключено 338 женщин с повышенными уровнями АТ-ТПО и АТ-ТГ. В качестве границ референсных интервалов были приняты 2,5 и 97,5 перценти-

ля. Получены следующие референсные диапазоны: 0,02–2,15 мЕд/л – для ТТГ, 10,4–17,8 пмоль/л – для св. Т4, 3,3–5,7 пмоль/л – для св. Т3. При использовании общепринятых референсных интервалов (0,4–4,0 мЕд/л – для ТТГ, 9–19 пмоль/л – для св. Т4, 3,0–5,5 пмоль/л – для св. Т3), у 344 (16%) беременных, находящихся в первом триместре, был диагностирован субклинический тиреотоксикоз, а у 98 (4,5%) женщин не было выявлено повышения уровня ТТГ. В заключение отмечено, что референсный интервал для ТТГ в первом триместре беременности существенно отличается от общепринятого референсного диапазона, использование которого может приводить к ошибкам в оценке функции щитовидной железы у 20,5% беременных.

### 5. Фолликулярная неоплазия: факторы, ассоциированные с раком ЩЖ

*Besic N., Sesek M., Peric B. et al. Predictive factors of carcinoma in 327 patients with follicular neoplasm of the thyroid. Med. Sci Monit. 2008. V. 14. P. 459–467.*

Настоящее ретроспективное исследование было выполнено в рамках поиска характерных особенностей злокачественных форм фолликулярных неоплазий. Были проанализированы данные, полученные при обследовании 327 пациентов (263 женщины и 64 мужчины, средний возраст – 51,5 года), прооперированных по поводу фолликулярных неоплазий в период с 1988 по 2004 г. В исследование не были включены лица с регионарными или отдаленными метастазами. Факторы, ассоциированные с раком ЩЖ, определялись методами логистической регрессии и при помощи  $\chi^2$ -критерия. Гистологически карцинома, доброкачественный зоб и аденома были диагностированы в 119 (36%), 104 (32%) и 104 (32%) случаях соответственно. Независимыми предикторами злокачественности были названы диаметр образования и предоперационный уровень сывороточного тиреоглобулина. Отмечено, что в большинстве случаев фолликулярная карцинома была диагностирована при уровне тиреоглобулина, превышающем 300 нг/мл.

### 6. Протеомный анализ в диагностике рака ЩЖ

*Giusti L., Iacconi P., Ciregia F. et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: proteomic analysis to identify cancer biomarkers. J. Proteome Res. 2008. V. 7(9). P. 4079–4088.*

Применяемые в настоящее время методы диагностики папиллярного рака ЩЖ не позволяют прогнозировать течение заболевания, что побуждает к поиску новых диагностических маркеров. В данном исследовании был выполнен сравнительный

протеомный анализ различных вариантов папиллярного рака — классического и высококлеточного. Определение протеинов проводилось методом Вестерн-блоттинга (электрофорез + масс-спектрометрия). В аспиратах папиллярного рака была выявлена повышенная экспрессия 17 белков, в том числе предшественника транстиретина (TTR), легкой цепи ферритина (FLC), предшественника альфа-1-анти-трипсина, глицеральдегид-3-фосфата дегидрогеназы (GAPDH), цепи В лактат дегидрогеназы (LDH-B), 1 и 2 субъединицы протеосомного комплекса, предшественника аполипопротеина A1 (Apo-A1), аннексина A1, DJ-1 протеина, кофилина-1. Кроме того, для классического и высококлеточного вариантов папиллярного рака были определены специфичные белки — 12 и 3 соответственно. В клетках высококлеточного рака была выявлена экспрессия тяжелой цепи ферритина (FHC), пероксиредоксина-1 (PRX1) и 6-фосфоглюконат дегидрогеназы (6-PDGH), относящихся к группе стрессорных белков, синтез которых в клетках опухолей ЩЖ ранее описан не был. Результаты исследования указали на потенциальную роль протеомного анализа в диагностике рака ЩЖ.

### 7. Заболеваемость и смертность от рака ЩЖ в Нидерландах

*Netea-Maier R.T., Aben K.K., Casparie M.K. et al. Trends in incidence and mortality of thyroid carcinoma in The Netherlands between 1989 and 2003: correlation with thyroid fine-needle aspiration cytology and thyroid surgery. Int. J. Cancer. 2008. V. 123(7). P. 1681–1684.*

Рост заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) был отмечен во многих странах. Целью данного исследования была оценка динамики показателей заболеваемости и смертности от РЩЖ в Нидерландах в период с 1989 по 2003 гг., а также возможных связей с изменением частоты проведения ТАБ и/или хирургических вмешательств. В основу исследования были положены данные Регистра онкологических заболеваний Нидерландов, Национальной сети и Регистра гисто- и цитологических диагнозов (PALGA). В целом заболеваемость РЩЖ за изучаемый период оставалась неизменной. Однако небольшой рост заболеваемости папиллярным раком (около 2,1% в год;  $p < 0,001$ ) преимущественно I стадии, по мнению авторов, был связан с повышением частоты проведения ТАБ. Адекватная йодная обеспеченность, благоприятный радиационный фон, а также более консервативная тактика в отношении бессимптомных образований ЩЖ, с точки зрения авторов, являлись причинами менее выраженного роста заболеваемости раком ЩЖ в Нидерландах по сравнению с рядом других стран. Заболеваемость другими типами РЩЖ на протяжении изучаемого периода

снижалась (фолликулярным — на 1,3% в год;  $p = 0,02$ , анапластическим — на 7,1% в год;  $p = 0,006$ ) или оставалась неизменной (медуллярным). Количество выполненных ТАБ за год возросло (с 1093 до 4123), а количество выполненных операций уменьшилось (с 3419 до 2825). Смертность от РЩЖ на протяжении изучаемого периода снижалась на 2,3% в год ( $p = 0,01$ ), что, по мнению авторов исследования, было связано с уменьшением заболеваемости фолликулярными и анапластическими формами.

### 8. Дифференциальная диагностика амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

*Piga M., Cocco M.C., Serra A. et al. The usefulness of  $^{99m}Tc$ -sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. Eur. J. Endocrinol. 2008. V. 159(4). P. 423–429.*

В основе амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза может лежать избыточный синтез и секреция гормонов (тип 1), а также высвобождение избытка гормонов ЩЖ при деструкции тиреоцитов (тип 2), что, в свою очередь, имеет определенное терапевтическое значение. Целью настоящего исследования явилась оценка диагностической ценности скинтиграфии с  $^{99m}Tc$ -MIBI при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе. Скинтиграфия с указанным РФП была выполнена у 20 пациентов наряду с общепринятыми исследованиями: оценкой уровня ТТГ, св. Т4, св. Т3, АТ к ЩЖ, цветовой доплерографией и скинтиграфией с изотопами йода. На основании базовых исследований амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз тип 1 был диагностирован у 6 пациентов, тип 2 — у 10 пациентов; у 4 лиц тип тиреотоксикоза не был определен. Захват  $^{99m}Tc$ -MIBI был нормальным или повышенным у всех пациентов с типом 1 тиреотоксикоза и отсутствовал у всех пациентов с типом 2. У 2 пациентов с неопределенным типом амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза захват РФП был низким и неравномерным, еще у 2 участки захвата чередовались провалами. Было показано, что диагностическая ценность скинтиграфии с  $^{99m}Tc$ -MIBI при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе превосходит таковую для других методов исследования, в том числе для цветовой доплерографии, свидетельствующей в пользу типа 1 тиреотоксикоза в 3 случаях типа 2 и в пользу типа 2 в 3 случаях неопределенного типа, и скинтиграфии с изотопами йода, захват которого наблюдался во всех случаях типа 1 тиреотоксикоза и 4 случаях типа 2. В заключение отмечено, что скинтиграфия с  $^{99m}Tc$ -MIBI может рассматриваться в качестве наиболее простого и эффективного метода дифференциальной диагностики различ-

ных форм амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза.

### 9. Заболеваемость патологией ЩЖ на фоне избыточного потребления йода

*Camargo R.Y., Tomimori E.K., Neves S.C. et al. Thyroid and the environment: exposure to excessive nutritional iodine increases the prevalence of thyroid disorders in Sao Paulo, Brazil. Eur. J. Endocrinol. 2008. V. 159(3). P. 293–299.*

Целью настоящего исследования явилась оценка распространенности аутоиммунного тиреоидита, йод-индуцированного гипотиреоза, гипертиреоза (манифестного и субклинического) и зоба в популяции с избыточным потреблением йода в течение 5 лет (содержание йода в поваренной соли – 40–100 мг/кг). В исследование случайным образом на протяжении I квартала 2004 г. было включено 1085 жителей Сан-Пауло (Бразилия). Всем участникам было выполнено УЗИ ЩЖ, а также проведена оценка уровней ТТГ, св. Т4, АТ-ТПО, йодурии. Кроме того, была определена концентрация йода в поваренной соли – 20–60 мг/кг (в пределах современных официальных норм). Однако у 45,6% участников был выявлен избыточный уровень экскреции йода (около 300 мкг/л), а у 14,1% выше 400 мкг/л. Распространенность АИТ (включая атрофическую форму) у всех участников составила 16,9% (183/1085), у женщин – 21,5%, у мужчин – 9,1% ( $p = 0,02$ ). Гипотиреоз был диагностирован в 8% случаев (87/1085), гипертиреоз – в 3,3% (36/1085), зоб – в 3,1% (34/1085). По мнению авторов, чрезмерное потребление йода явилось причиной повышенной распространенности АИТ и гипотиреоза среди лиц с генетической предрасположенностью. Отмечено, что скрининг с целью раннего выявления заболеваний ЩЖ может быть целесообразным при чрезмерном потреблении йода.

### 10. Смертность при субклинических нарушениях функции ЩЖ

*Haentjens P., van Meerhaeghe A., Poppe K., Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. Eur. J. Endocrinol. 2008. V. 159(3). P. 329–341.*

До настоящего времени проблема летальности на фоне субклинических нарушений функции ЩЖ до конца не решена. В ходе исследования 3 независимыми экспертами были изучены соответствующие базы данных. В анализ были также включены уже опубликованные результаты когортных исследований по изучению уровня смертности на фоне субклинических нарушений функции ЩЖ. Методом

моделирования случайных уровней факторов (на основе 7 выборок из 290 лиц с субклиническим гипертиреозом) был определен относительный риск смертности – 1,41 (95% ДИ; 1,12–1,79;  $p = 0,004$ ). Было рассчитано, что риск смертности 70-летних белокожих американок с субклиническим гипертиреозом возрастает на 1,5, 4,0 и 8,7% через 2, 5 и 10 лет после диагностики гипертиреоза соответственно. Аналогичные показатели для мужского населения составили – 2,3, 5,7 и 10,7%. Наблюдаемая гетерогенность показателей 9 выборок из 1580 лиц с субклиническим гипотиреозом ( $Q$  test  $p = 0,006$ ;  $I(2) = 63\%$ ) была нивелирована их объединением в соответствии с наличием/отсутствием сопутствующих заболеваний. При этом относительный риск смертности лиц без дополнительных факторов риска составил 1,03 (95% ДИ; 0,78–1,35;  $p = 0,83$ ), а лиц с сопутствующими заболеваниями – 1,76 (95% ДИ; 1,36–2,30;  $p < 0,001$ ). В заключение отмечено, что риск смертности пациентов с субклиническим гипертиреозом на 41% превышает аналогичный показатель лиц с эутиреозом. Путем математического моделирования было определено, что ежегодное увеличение риска смертности после диагностики гипертиреоза, вероятно, связано с возрастом, особенно в группе мужчин старше 60. Также было показано, что риск смертности при субклиническом гипотиреозе повышается только среди лиц с сопутствующими заболеваниями.

### 11. Генетическая предрасположенность к носительству антител к ЩЖ

*Ban Y., Greenberg D.A., Davies T.F. et al. Linkage analysis of thyroid antibody production: evidence for shared susceptibility to clinical autoimmune thyroid disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. V. 93(9). P. 3589–3596.*

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о генетической предрасположенности к носительству АТ к ЩЖ. С целью идентификации связанных с ним генетических локусов в исследование были включены 102 семьи (540 лиц) с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ и носительством АТ к ней.  $Lod$ -score (LOD) и гетерогенность  $lod$ -score (HLOD) были рассчитаны для 400 маркеров, охватывающих весь геном человека (с шагом 10 см). Взаимосвязь с носительством АТ к ЩЖ была подтверждена для 3 локусов: 1 – 2q (HLOD – 2,8), содержащий CTLA-4 ген, ранее ассоциированный с АИТ; 2 – 6p (HLOD – 2,5); и 3 – 8q (HLOD – 2,2), содержащий ген тиреоглобулина, также ранее ассоциированный с АИТ. Была определена взаимосвязь всех 3 локусов как с носительством АТ к ЩЖ, так и развитием АИТ, что, по мнению авторов, свидетельствует об их единой генетической природе. В заключение было отмечено:

1) в основе носительства АТ к ЩЖ и АИТ лежат как общие, так и отдельные гены; 2) носительство АТ к ЩЖ у лиц, родственники которых страдают АИТ, может быть ассоциировано с повышенным риском развития заболевания; 3) в последующих исследованиях следует оценить прогностическую ценность уровней АТ в отношении развития семейных форм АИТ.

## 12. Расхождения в диагностике фолликулярных неоплазий

*Elsheikh T.M., Asa S.L., Chan J.K. et al. Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary carcinoma. Am. J. Clin. Pathol. 2008. V. 130(5). P. 736–744.*

Дифференциальная диагностика фолликулярного варианта папиллярного рака (ФВПР), фолликулярной аденомы и фолликулярного рака в ряде случаев крайне затруднительна. В настоящем ис-

следовании был проведен анализ внутри- и межиндивидуальных различий по заключениям, данным 6 специалистами в 15 подозрительных на ФВПР случаях. Однозначное заключение о ФВПР было получено лишь в 2 случаях (13%), большинство специалистов диагностировали ФВПР в 6 случаях (40%). Полностью совпадающие заключения о доброкачественности или злокачественности процессов были получены в 4 случаях (27%), заключения большинства специалистов в пользу злокачественного процесса – в 8 случаях (53%). Внутрииндивидуальные различия по заключениям колебались в пределах 17–100%. Наиболее значимыми гистологическими особенностями ФВПР были признаны следующие особенности клеточных ядер: просветления и борозды, множественность, увеличение диаметра, дефекты мембран. По мнению авторов, разногласия в диагностике ФВПР являются следствием отсутствия необходимого консенсуса между специалистами.