

НОВОСТИ МИРОВОЙ ТИРЕОИДОЛОГИИ (выпуск 3, 2012)

Перевод Ю.А. Мануйловой и А.Е. Шведовой

1. Узловые образования с промежуточным цитологическим заключением

**Preoperative diagnosis of benign thyroid
nodules with indeterminate cytology.**

*Alexander E.K., Kennedy G.C., Baloch Z.W. et al.
N. Engl. J. Med. 2012; 367 (8): 705–715.*

Примерно в 15–30% случаев тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) узлов щитовидной железы (ЩЖ) не позволяет определить, является образование доброкачественным или нет. Пациентам с сомнительным цитологическим заключением проводится хирургическое вмешательство с диагностической целью, после чего гистологическое исследование в большинстве случаев подтверждает доброкачественность узла. Новый диагностический тест позволяет оценить экспрессию 167 генов и возможность прогнозирования предоперационного риска.

Материал и методы. Проведено 19-месячное проспективное многоцентровое исследование, включавшее 49 клинических центров и 3789 пациентов. Выполнено 4812 ТАБ узлов размером 1 см в диаметре и более. 577 аспириатов оказались сомнительными, и для 413 из них впоследствии получены соответствующие гистологические препараты удаленных образований. В качестве референсного стандарта использовались результаты централизованного “ослепленного” исследования гистологических препаратов. Для тестирования 265 сомнительных аспириатов был использован экспрессионный классификатор.

Результаты. Из 265 сомнительных узлов 85 оказались злокачественными. Экспрессионный классификатор верно оценил 78 из 85 узлов как подозрительные [92% чувствительность; 95% доверительный интервал (ДИ) 84–97], со специфичностью 52% (95% ДИ 44–59). Нерезультатные прогностические заключения, такие как фолликулярная неоплазия или сомнительные цитологические результаты, были получены в 95; 94 и 85% соответственно. Анализ 7 аспириатов с ложноотрицательными результатами показал, что 6 из них имели малое количество фолликулярных клеток, предположительно, из-за неадекватного забора материала.

Заключение. Результаты исследования дают основания для консервативного ведения большинства пациентов с узлами ЩЖ, сомнительными по результатам ТАБ, но являющимися доброкачественными по данным экспрессионного классификатора.

2. Рак щитовидной железы, не захватывающий радиоактивный йод

**First experience with proteasome inhibitor
treatment of radioiodine nonavid thyroid cancer using bortezomib**

*Putzer D., Gabriel M., Kroiss A. et al.
Clin. Nucl. Med. 2012; 37 (6): 539–544.*

Дифференцированный рак ЩЖ, не захватывающий радиоактивный йод, — относительно редкое заболевание с неблагоприятным прогнозом. Несмотря на комплексное лечение, включающее хирургическую операцию, химиотерапию, наружное радиационное облучение, для этого вида рака характерна высокая летальность. Целью исследования являлась оценка влияния лечения протеасомным ингибитором бортезомибом на прогрессирование рака, не захватывающего радиоактивный йод.

Материал и методы. 7 пациентов с неоперабельным метастазирующим раком, не захватывающим радиоактивный йод, были включены в пилотное исследование. Пациенты получали бортезомиб внутривенно в стандартной дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни. Все пациенты прошли 3 курса лечения с интервалом 10 дней. Позитронно-эмиссионная томография и определение уровня тиреоглобулина были выполнены до, во время и после терапии, с 6-недельным посттерапевтическим интервалом наблюдения.

Результаты. Стабилизация заболевания после терапии протеасомным ингибитором наблюдалась у 4 из 7 пациентов. У 2 из 7 пациентов отмечено снижение накопления радиоизотопа, а также в одном из этих случаев — снижение уровня тиреоглобулина. У 2 пациентов наблюдалась стабилизация заболевания в период посттерапевтического наблюдения. У 2 пациентов, неоднозначно ответивших на терапию, улуч-

шилась клиническая картина. Один пациент с быстрым прогрессированием заболевания умер через 3 мес после последнего курса терапии. Побочные эффекты выявлены у 2 пациентов в виде умеренной полинейропатии и у 5 пациентов в виде изменений в общем анализе крови 2-й степени по классификации ВОЗ.

Заключение. Терапия протеосомным ингибитором бортезомидом — перспективный терапевтический метод для больных раком ЩЖ, не захватывающим радиоактивный йод, в отсутствие альтернативного лечения. Таким образом, оправдано совершенствование специфической схемы лечения рака ЩЖ, не захватывающего радиоактивный йод.

3. Влияние пункционной биопсии на функцию щитовидной железы и уровень тиреоглобулина

Long-term effects of thyroid fine-needle biopsy on the thyroid-related biochemical parameters

Anastasilakis A.D., Polyzos S.A., Delaroudis S. et al. Int. J. Clin. Pract. 2012; 66 (6): 602–609.

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) — простая, достоверная, не требующая больших затрат и в целом безопасная диагностическая процедура. Теоретически ТАБ может вызывать биохимические изменения посредством деструкции тиреоидных фолликулов. Целью исследования являлось изучение отсроченных изменений некоторых показателей сыворотки крови после проведения ТАБ.

Материал и методы. 110 пациентам с узлами ЩЖ была выполнена ТАБ. Уровни тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (св. T_4), трийодтиронина (св. T_3), тиреоглобулина (ТГ), антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) были оценены у всех пациентов исходно, через 10 дней, 2 и 6 мес. Впоследствии пациенты были разделены на подгруппы в соответствии с техникой ТАБ, наличием аутоиммунного тиреоидита (АИТ), зоба, максимального диаметра узла(ов), количества проколов и приема $L-T_4$.

Результаты. Было выявлено значимое повышение уровней ТГ, АТ-ТГ и св. T_3 . Эти изменения были наиболее заметны у пациентов с доминантным узлом диаметром ≥ 2 см и без тиреоидита Хашимото. Уровни ТГ и АТ-ТГ были значимо повышены только у пациентов, не принимающих $L-T_4$. С другой стороны, техника ТАБ не оказала воздействия ни на один из оцениваемых параметров.

Заключение. Исследование показало, что в результате ТАБ статистически значимо, но клинически

незначительно повышаются уровни ТГ, АТ-ТГ и св. T_3 вследствие травмы ткани ЩЖ, что более выражено у пациентов с большим размером узлов. Техника ТАБ не сказывается на биохимических показателях.

4. Радиочастотная абляция крупных узловых образований щитовидной железы

Symptomatic benign thyroid nodules: efficacy of additional radiofrequency ablation treatment session-prospective randomized study

Huh J.Y., Baek J.H., Choi H. et al. Radiology 2012; 263 (3): 909–916.

Цель исследования — проспективное изучение преимуществ проведения одного или двух курсов радиочастотной абляции (РЧА) при узловом зобе.

Материал и методы. У всех пациентов для участия в исследовании получено информированное согласие. С сентября 2007 по февраль 2008 г. 30 пациентов с доброкачественными, преимущественно одиночными, узлами ЩЖ, вызывающими симптомы сдавления и/или косметические дефекты, были рандомизированно распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошло 15 пациентов, получавших один курс РЧА, во 2-ю группу — 15 человек, получавших два курса РЧА. РЧА проводили под ультразвуковым контролем с использованием электродов диаметром 18-G с циркуляцией охлаждающей жидкости. Объем узлов и шкалы, оценивающие выраженность симптомов и косметического дефекта, исследовались перед проведением абляции и через 1, 3 и 6 мес после нее. Количественное сравнение этих 2 групп проводилось с помощью критериев Манна–Уитни и Вилкоксона; тест Спирмена был использован для установления корреляции между уменьшением объема узла и использованной энергией.

Результаты. При 6-месячном наблюдении было выявлено значимое уменьшение объема узлов ЩЖ — с $13,3 \pm 12,9$ до $3,8 \pm 4,4$ мл в 1-й группе ($p = 0,001$) и с $13,0 \pm 6,8$ до $3,0 \pm 2,2$ мл во 2-й группе ($p = 0,001$). В каждой группе было отмечено значимое улучшение по шкалам, оценивающим выраженность симптомов ($p = 0,001$) и косметического дефекта ($p < 0,0001$). Однако не выявлено статистически значимых различий в уменьшении объема узлов, выраженности косметического дефекта и симптомов между двумя группами ($p = 0,078$, $p > 0,99$ и $p = 0,259$ соответственно). В 1-й группе у 3 из 4 пациентов, у которых объем узлов до лечения был больше 20 мл, потребовалось повторное проведение РЧА из-за отсутствия эффекта после первого курса.

Заключение. Однократно проведенный курс РЧА привел к уменьшению объема и значительному клиническому улучшению у большинства пациентов. В то же время дополнительное проведение РЧА должно быть рекомендовано пациентам с узлами более 20 мл или при отсутствии эффекта от однократно проведенного курса.

5. Послеоперационная дисфагия

Assessment of swallowing function impairment in patients with benign goiters and impact of thyroidectomy: a case control study

*Sabaretnam M., Mishra A., Chand G. et al.
Wld J. Surg. 2012; 36 (6): 1293–1299.*

Качество жизни у пациентов с дисфагией и узловым коллоидным зобом подробно не изучалось. Целью данного исследования являлась оценка функции глотания у пациентов с зобом в сравнении с контрольной группой, а также изучение влияния тиреоидэктомии и различных факторов на функцию глотания.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование случай–контроль с сентября 2009 по сентябрь 2011 г. В основную группу было включено 124 пациента, подвергшихся хирургическому вмешательству на ЩЖ, в контрольную — 100 человек, сходных по возрасту и полу. Для исследования ощущений пациентов с нарушениями глотания был использован переведенный и валидизированный опросник для оценки качества жизни у пациентов с дисфагией (SWAL-QOL). Сравнивались показатели, полученные исходно у пациентов основной и контрольной групп, а также показатели, полученные до и после хирургического лечения в основной группе.

Результаты. Средний возраст мужчин и женщин контрольной группы составил 37,7 и 39,5 года, основной группы — 37,4 и 39,8 года соответственно. 12 (9,7%) пациентов предъявляли жалобы на дисфагию. 63 (50,8%) пациентам выполнена тиреоидэктомия и 61 (49,2%) пациенту — гемитиреоидэктомия. У 75; 23,4 и 1,6% пациентов констатирован эутиреоз, гипертиреоз и гипотиреоз соответственно. Оценка по 11 пунктам опросника SWAL-QOL исходно у пациентов основной группы была ниже, чем у лиц контрольной группы. При сравнении мужчин и женщин обеих групп были выявлены значительные различия по 9 показателям опросника (кроме сна и утомляемости) у женщин, в то время как у мужчин отличий не было. После операции у пациентов основной группы независимо от пола было выявлено значимое улучшение по всем показателям опросника. Жен-

ский пол, гипертиреоз, узлы ЩЖ, загрудинное распространение, объем операции и масса удаленного образования — факторы, связанные со значимым улучшением различных показателей.

Заключение. Дисфагия часто оказывается недооцененной проблемой у пациентов с узловым коллоидным зобом. В результате неосложненной тиреоидэктомии значимо улучшаются показатели по опроснику SWAL-QOL независимо от характеристики пациента и объема хирургического вмешательства.

6. Анапластический рак щитовидной железы

Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients.

*Sugitani I., Miyauchi A., Sugino K. et al.
Wld J. Surg. 2012; 36 (6):1247–1254.*

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) составляет всего 1–2% от всех видов рака ЩЖ, но является наиболее летальной опухолью у человека. На сегодняшний день большинство информации об анапластическом раке получено при проведении единственного исследования с ограниченной когортой. Дальнейшее изучение этого орфанного заболевания было продолжено с помощью регистра пациентов с АРЩЖ, составленного Исследовательским консорциумом Японии по изучению рака ЩЖ (АТССЖ). Мы проанализировали прогностические факторы и исходы терапии у большой когорты пациентов из базы данных АТССЖ.

Материал и методы. Большинству японских центров, специализирующихся на лечении рака ЩЖ, было предложено принять участие в исследовании и предоставить сведения о пациентах с АРЩЖ, получавших лечение в 1995–2008 гг. База данных включала 677 случаев, зарегистрированных в 38 учреждениях. Кривые выживаемости были определены с помощью метода Каплана–Мейера и сравнены с помощью логрангового критерия. Модель пропорциональных рисков Кокса использовалась для многофакторного анализа.

Результаты. Клинические варианты АРЩЖ были разделены на 4 типа: обычный ($n = 547$), случайный тип ($n = 29$), анапластическая трансформация на шее ($n = 95$), анапластическая трансформация отдаленных локализаций ($n = 6$). Второй и третий варианты характеризовались наиболее благоприятными исходами, а четвертый — наихудшим исходом по сравнению с другими типами рака. 6- и 12-месяч-

ная выживаемость у пациентов с первым типом АРЩЖ составила 36 и 18% соответственно. Всего 84 (15%) пациента достигли длительной (более 1 года) выживаемости. Многофакторный анализ определил возраст 70 лет и старше, наличие острых симптомов, лейкоцитоз ($\geq 10\,000/\text{мм}^3$), размер опухоли более 5 см, стадия опухоли Т4b и наличие отдаленных метастазов как значимые факторы риска низкой выживаемости. Продолжительность жизни также различалась в зависимости от стадии рака по классификации TNM. 6-месячная продолжительность жизни выявлена у 60% пациентов со стадией IVA, у 45% — со стадией IVB и у 19% — со стадией IVC. Для 36 (52%) из 69 пациентов со стадией IVA, которые подвергались радикальному хирургическому лечению и адъювантной терапии, включающей радио- и химиотерапию, не выявлено дополнительных преимуществ. Среди 80 (33%) из 242 пациентов со стадией IVB, подвергшихся радикальному хирургическому лечению и комбинированной радио- и химиотерапии, значимо увеличилась продолжительность жизни.

Заключение. Длительная продолжительность жизни возможна у некоторых пациентов с АРЩЖ. Для выработки тактики лечения должны приниматься во внимание стадия по классификации TNM и другие прогностические факторы (например, степень злокачественности).

7. Болезнь Грейвса и *Helicobacter pylori*

Autoimmune thyroid diseases and *Helicobacter pylori*: the correlation is present only in Graves's disease

Bassi V., Marino G., Iengo A. et al.
Wld J. Gastroenterol. 2012; 18 (10): 1093–1097.

Авторы изучали корреляцию между аутоиммунной патологией ЩЖ и распространенностью Cag-A-положительных штаммов *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в образцах кала.

Методы. Исследование проведено у 112 пациентов (48 женщин и 4 мужчин с болезнью Грейвса и 54 женщины и 6 мужчин с АИТ) с впервые установленным диагнозом. В образцах кала пациентов определяли *H. pylori* с помощью иммуноферментного анализа, а в образцах сыворотки проводили тест на Cag-A с помощью метода ELISA. Результаты проанализированы с помощью двустороннего точного критерия Фишера, были подсчитаны отношения рисков.

Результаты. Значимая корреляция обнаружена для присутствия *H. pylori* [$p \leq 0,0001$, отношение рис-

ков (ОР) 6,3] и особенно Cag-A-положительных штаммов ($p \leq 0,005$, OR 5,3) у пациентов с болезнью Грейвса, но не при АИТ. При АИТ авторы обнаружили только корреляцию с Cag-A-положительными штаммами ($p \leq 0,005$, OR 8,73), но не с наличием *H. pylori* в образцах кала.

Заключение. Значимая корреляция между *H. pylori* и Cag-A, обнаруженная у пациентов с аутоиммунной патологией ЩЖ, может быть обусловлена изменением экспрессии адгезивных молекул в слизистой оболочке желудка.

8. Функция щитовидной железы и уровень электролитов

Thyroid function and serum electrolytes: does an association really exist?

Schwarz C., Leichtle A., Arampatzis S. et al.
Swiss Med. Wkly. 2012;142:0. doi:
10.4414/smw.2012.13669.

Тиреоидные гормоны являются центральным регулятором многих функций организма. Считается, что нарушения функции ЩЖ могут быть причиной электролитных нарушений. Однако данные об ассоциации между функцией ЩЖ и электролитными расстройствами весьма скудны.

Материал и методы. Авторы выполнили ретроспективный анализ данных всех пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи университетской клиники, у которых изучали функцию ЩЖ (ТТГ, св. Т₃, св. Т₄) и определяли уровень электролитов.

Результаты. В исследование были включены 9012 пациентов с известными уровнями электролитов и ТТГ сыворотки. У 86% пациентов имелся нормальный, у 4% — подавленный и у 10% — повышенный уровень ТТГ. Концентрация натрия в сыворотке была существенно ниже у пациентов с высоким уровнем ТТГ ($p < 0,01$). Наблюдалась значимая корреляция между уровнем ТТГ и концентрацией фосфатов ($p < 0,05$). У пациентов с повышенным уровнем ТТГ уровень фосфатов был выше, чем у пациентов с нормальным уровнем ТТГ ($p < 0,01$). Обнаружена также значимая корреляция между уровнями кальция и магния сыворотки и концентрацией ТТГ ($p < 0,05$). Концентрация св. Т₃ значимо коррелировала с кальцием сыворотки ($p < 0,05$). У 14% пациентов с высоким уровнем ТТГ зарегистрирована гипонатриемия, причем распространенность этого состояния у них оказалась существенно выше, чем в группе с нормальным уровнем ТТГ, в которой гипонатриемия обнаружена в 9% случаев ($p < 0,01$). У пациентов с повы-

шенным уровнем ТТГ гипокалиемия встречалась чаще, чем в группе пациентов с эутиреозом (14 против 11%, $p = 0,016$). Гиперкалиемия также чаще обнаруживалась у пациентов с повышенным уровнем ТТГ (7%) по сравнению с пациентами в состоянии эутиреоза (7 против 4%, $p < 0,01$).

Заключение. Ассоциация между функцией ЩЖ и электролитными расстройствами действительно существует, однако вполне вероятно, что это утверждение относится только к выраженному гипо- или гипертиреозу.

9. Оптимальный метод лечения болезни Грейвса?

What Is the Best Definitive Treatment for Graves' Disease? A Systematic Review of the Existing Literature.

Genovese B.M., Noureldine S.I., Gleeson E.M. et al. Ann. Surg. Oncol. 2012 Sep 7. [Epub ahead of print]

Рекомендации по лечению болезни Грейвса, изданные Американской тиреоидологической ассоциацией и Американской ассоциацией клинических эндокринологов, включают три возможных метода: терапию радиоактивным йодом, тиреостатическую терапию либо тиреоидэктомию. Сравнительного анализа этих методов не проводилось, хотя каждый метод в отдельности изучен очень хорошо.

Материал и методы. Выполнен систематический обзор научных статей за 2001–2011 гг., в которых оценивались различные методы лечения болезни Грейвса. Авторы провели ретроспективный и проспективный анализ применения хирургического и радиологического метода. Клинические исходы включали послеоперационный гипотиреоз, эутиреоидное состояние, персистенцию либо рецидив тиреотоксикоза у пациентов без заместительной терапии L-T₄. Успешными исходами считали послеоперационный гипо- либо эутиреоз, критерием неэффективности терапии — персистирующий тиреотоксикоз либо рецидив тиреотоксикоза.

Результаты. В исследование включено 14 245 пациентов, из которых 4546 подверглись хирургическому вмешательству [3158 пациентам выполнена субтотальная тиреоидэктомия (СТТ) и 1388 — тотальная тиреоидэктомия (ТТ)], а 9899 получали терапию радиоактивным йодом, из них 2383 пациента получили дозу 1–10 мКи, 1558 пациентов — 11–15 мКи и 516 пациентов — более 15 мКи; у 5242 пациентов данные о дозе радиофармпрепарата отсутствовали. Хирургический метод оказался в 3,44 раза эффективнее по сравнению с радиоiodтерапией ($p < 0,001$).

СТТ и ТТ были соответственно в 2,33 и в 94,45 раза эффективнее по сравнению с радиоiodтерапией ($p < 0,001$).

Заключение. Хирургический метод представляется наиболее эффективным в лечении болезни Грейвса, причем тотальная тиреоидэктомия является предпочтительным объемом хирургического вмешательства.

10. Смертность при тиреотоксикозе

Excess Mortality in Hyperthyroidism: The Influence of Preexisting Comorbidity and Genetic Confounding. A Danish Nationwide Register-Based Cohort Study of Twins and Singletons

Brandt F., Almind D., Christensen K. et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012 Aug 28. [Epub ahead of print]

Гипертиреоз ассоциирован с тяжелыми заболеваниями, такими, как инсульт, и является фактором риска повышенной смертности. Однако остается неясным, связано ли повышение смертности собственно с наличием тиреотоксикоза, либо с ассоциированными с тиреотоксикозом состояниями, либо с генетическими факторами. Целью данного исследования было установление связи между тиреотоксикозом и повышенным риском смертности, и если это так, то выяснение причин повышенной смертности у больных с тиреотоксикозом.

Материал и методы. Выполнено обсервационное когортное исследование с использованием данных национальных датских регистров здравоохранения. Авторы отобрали 4850 лиц без сиблингов-близнецов и 926 близнецов из однополых пар с установленным диагнозом гипертиреоза. Для подсчета фактора риска сопутствующей патологии использовалась шкала Чарльсона. К каждому случаю было подобрано 4 контроля, сходных по полу и возрасту. Случаи и контроли наблюдались в среднем в течение 10 лет (от 0 до 31 года), затем подсчитывались соотношения рисков с использованием регрессионной модели Кокса.

Результаты. Среди наблюдавшихся без близнецовой пары зарегистрировано значимое повышение рисков смертности у лиц с гипертиреозом по сравнению с контролем [соотношение рисков (СР) 1,37; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,30–1,46]. Это повышение рисков сохранялось и после поправок на ранее диагностированные сопутствующие заболевания (СР 1,28; 95% ДИ 1,21–1,36). В близнецовых парах, дискордантных по гипертиреозу (625 пар), у близне-

ца с тиреотоксикозом имелся больший риск смертности по сравнению с таковым у эутиреоидного близнеца из своей пары (СР 1,43; 95% ДИ 1,09–1,88). Однако эта закономерность обнаружена только для дизиготных близнецов (СР 1,80; 95% ДИ 1,27–2,55), но не для однояйцовых близнецов (СР 0,95; 95% ДИ 0,60–1,50).

Заключение. Гипертиреоз ассоциирован с повышенным риском смертности независимо от существовавшей ранее сопутствующей патологии. Результаты исследования близнецовых пар, дискордантных по гипертиреозу, позволяют предположить, что генетический фактор влияет на ассоциацию между тиреотоксикозом и смертностью.

11. Функция щитовидной железы и риск ишемической болезни сердца

Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT Study in Norway

Asvold B.O., Bjoro T., Platou C., Vatten L.J.
Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2012 Jun 22.

При анализе данных исследования HUNT уровень ТТГ в пределах референсных значений был положительно ассоциирован с риском коронарной смерти у женщин. Авторы данного исследования пытались подтвердить ассоциацию высоконормальных уровней ТТГ с рисками ишемической болезни сердца, анализируя установленный в стационаре диагноз острого инфаркта миокарда.

Материал и методы. Было выполнено проспективное популяционное исследование в сочетании с анализом госпитальной информации об инфаркте миокарда, а также национального Регистра причин смерти. В исследование были включены 26 707 человек без тиреоидной либо сердечно-сосудистой патологии в анамнезе на начало исследования.

Подсчитаны соотношения рисков коронарной смерти, а также госпитализации по поводу впервые возникшего острого инфаркта миокарда в зависимости от тиреоидной функции на момент начала исследования.

Результаты. В течение 12 лет наблюдения 960 (3,6%) участников исследования были госпитализированы с диагнозом впервые возникшего инфаркта миокарда, а 558 (2,1%) умерли от ишемической болезни сердца. Высоконормальный уровень ТТГ был ассоциирован с повышенным риском коронарной смерти у женщин, но не у мужчин. Риск коронарной смерти был также повышен у женщин с субклиниче-

ским гипотиреозом либо субклиническим тиреотоксикозом по сравнению с таковым у женщин с уровнем ТТГ от 0,5 до 1,4 мМЕ/л. Однако не выявлено связи между функцией ЩЖ и риском госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда.

Заключение. Высокий уровень ТТГ ассоциирован с повышенным риском смерти от ишемической болезни сердца у женщин, однако ассоциации с риском госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда не обнаружено. Таким образом, не подтверждается предположение о том, что снижение функции ЩЖ в пределах референсных значений ассоциировано с повышенным риском ишемической болезни сердца.

12. Уровень тироксина и риск венозных тромбозов

Increased levels of free thyroxine and risk of venous thrombosis in a large population-based prospective study

Debeij J., Dekkers O.M., Asvold B.O. et al.
J. Thromb. Haemost. 2012; 10 (8): 1539–1546.

Недавние исследования показали, что высокий уровень св. Т₄, даже не приводящий к гипотиреозу, ассоциирован с состоянием прокоагуляции. Целью данного исследования было установление связи между высоким уровнем тиреоидных гормонов в сыворотке и повышенным риском венозных тромбозов.

Материал и методы. В исследование были включены участники проспективного когортного исследования HUNT2 (1995–1997 гг.; 66 140 человек). Были включены все пациенты, у которых за время периода наблюдения произошел венозный тромбоз ($n = 515$), и случайно отобранные лица для группы контроля, сходные по полу и возрасту, всего 1476 человек. Для различных концентраций тиреоидных гормонов был подсчитан относительный и абсолютный риск венозного тромбоза.

Результаты. У лиц с уровнем св. Т₄ выше 98-го перцентиля (17,3 пмоль/л) соотношение рисков (СР) оказалось 2,5 [95% доверительный (ДИ) 1,3–5,0] по сравнению с лицами, у которых св. Т₄ был ниже этого перцентиля. При расчете риска тромбозов в течение 1 года после забора образца крови для определения уровня св. Т₄ относительный риск был еще более выражен и составил 4,8 (95% ДИ 1,7–14,0). В течение ближайшего полугодия эта связь была еще более сильной, с СР 9,9 (95% ДИ 2,9–34,0 при внесении поправок на пол, возраст и индекс массы тела). Для уровня ТТГ эта взаимосвязь была обратной и менее выраженной. Абсолютный риск возникно-

вения венозных тромбозов в течение ближайшего полугодия после забора образца крови для лиц с уровнем св. Т₄ выше 98-го перцентиля составил 6,1 на 1000 пациенто-лет (95% ДИ 1,7–15,7).

Заключение. Уровень св. Т₄, соответствующий верхним границам нормальных значений, является значимым фактором риска венозных тромбозов. Риск увеличивается с увеличением концентрации тироксина и уменьшением периода времени между взятием образца крови и тромбозом.

13. Симптомы гипотиреоза и его этиология

Fatigue and fatigue-related symptoms in patients treated for different causes of hypothyroidism

*Louwerens M., Appelhof B.C., Verloop H. et al.
Eur. J. Endocrinol. 2012 Sep 18. [Epub ahead of print]*

Изучение факторов, влияющих на самочувствие пациентов, получающих L-T₄ в качестве заместительной терапии гипотиреоза, представляется весьма актуальным, поскольку такие пациенты часто предъявляют упорные жалобы на слабость и утомляемость. Авторы этого исследования оценивали влияние различных стадий гипотиреоза на усталость и связанные с ней симптомы. Кроме того, проанализирована взаимосвязь этих симптомов с полиморфизмом гена рецептора ТТГ TSHR-Asp727Glu.

Материал и методы. Кросс-секционное исследование было выполнено у 278 пациентов [140 пациентов, прооперированных по поводу высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ), и 138 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ)], генотипированных для определения полиморфизма гена TSHR-Asp727Glu.

Для оценки уровня усталости была использована шкала MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory). Количество баллов по шкале было соотнесено со статусом заболевания и гена Asp727Glu.

Результаты. Пациенты с АИТ набрали значительно большее количество баллов по шкале MFI-20 по сравнению с группой ВДРЩЖ по всем пяти группам вопросов ($p < 0,001$) независимо от клинических и лабораторных параметров. Частота аллеля TSHR-Glu727 составила 7,2%. Гетерозиготные пациенты с ВДРЩЖ имели более благоприятные результаты по субшкалам 4 и 5 опросника MFI-20, чем пациенты из группы ВДРЩЖ с диким типом гена. Некоторое влияние полиморфизма гена TSHR-Asp727Glu на симптомы усталости было обнаружено только у пациентов с ВДРЩЖ.

Заключение. У пациентов с АИТ имеются гораздо более выраженные симптомы усталости, чем у пациентов из группы ВДРЩЖ, что не может быть объяснено клиническими факторами либо показателями уровня тиреоидных гормонов. Небольшое влияние полиморфизма гена рецептора ТТГ на проявления усталости у пациентов с ВДРЩЖ требует подтверждения на других когортах пациентов.

14. Субклинический гипотиреоз у детей

Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review

*Monzani A., Prodham F., Rapa A. et al.
Eur. J. Endocrinol. 2012 Sep.*

Субклинический гипотиреоз (СГ) довольно широко распространен у детей и подростков. Для адекватного ведения таких пациентов требуется знать естественное течение этого состояния и потенциальные эффекты заместительной терапии.

Материал и методы. Был выполнен обзор научной литературы с целью анализа спонтанной эволюции СГ (частота возврата к нормальной функции ЩЖ, персистирующего СГ либо прогрессирования до степени манифестного гипотиреоза), а также эффектов заместительной терапии, с учетом объема ЩЖ, антропометрических данных в процессе роста и нейропсихологических функций. Авторы провели систематический поиск по базам данным PubMed, Cochrane и EMBASE (период с 1990 по 2012 г.) и отобрали 39 научных исследований по теме СГ у детей, из которых только 15 отвечали критериям включения.

Результаты. СГ у детей является ремитирующим процессом с низким риском прогрессирования в манифестный гипотиреоз. Большинство участников исследований вернулись в эутиреоидное состояние либо остались в состоянии СГ, причем частота прогрессирования до стадии манифестного гипотиреоза варьировала от 0 до 28,8% (и лишь в одном из исследований составила 50%). Наличие зоба и повышенный уровень антител к тиреоглобулину, целиакия и нарастающий титр антител к тиреоидной пероксидазе, а также уровень ТТГ были предикторами прогрессирования в явный гипотиреоз.

Заместительная терапия не оправдана у детей с СГ и уровнем ТТГ от 5 до 10 мМЕ/л, отсутствием зоба и отсутствием повышения уровня антитиреоидных антител. У детей, получающих L-T₄, отмечено повышение скорости роста (2 статьи). В 2 исследованиях назначение L-T₄ привело к уменьшению объе-

ма ЩЖ у детей с АИТ на 25–100%. Не обнаружено влияния на нейропсихические функции (одно исследование) и эволюцию субклинического гипотиреоза после отмены терапии (одно исследование).

15. Уровень тироксина и симптомы усталости

Is there a Relationship Between Fatigue Perception and the Serum Levels of Thyrotropin (TSH) and Free Thyroxine in Euthyroid Subjects

Van de Ven A., Netea-Maier R., de Vegt F. et al. Thyroid. 2012 Sep 11. [Epub ahead of print]

Тиреотоксикоз и гипотиреоз ассоциированы с симптомами усталости. Авторы исследовали лиц в состоянии эутиреоза с целью определения взаимосвязи между уровнем ТТГ, свободного T_4 и антител к тиреопероксидазе и симптомами усталости. 5897 участникам Нидмегенского биомедицинского исследования (Nijmegen Biomedical Study) были предложены опросники и измерен уровень сывороточного ТТГ (референсные значения 0,4–4 мМЕ/л) и свободного T_4 (референсные значения 8–22 пмоль/л). Уровень усталости оценивался по шкалам RAND-36 и SFQ.

Результаты. Лица в состоянии эутиреоза с уровнем ТТГ от 0,4 до 1 мМЕ/л имели более низкое количество баллов по шкале RAND-36 [65,2 против 66,8, коэффициент регрессии (КР) -1,6, 95% ДИ -2,6–-0,5, $p = 0,005$] и более высокий балл по шкале SFQ (11,7

против 11,0, КР 0,6, 95% ДИ 0,2 ; 1,0, $p = 0,004$), по сравнению с аналогичными показателями у лиц с уровнем ТТГ в пределах 1–2 мМЕ/л. Лица с уровнем св. T_4 от 18,5 до 22 пмоль/л сообщали о симптомах усталости чаще (52,5 против 33,3%, относительный риск 1,4, 95% ДИ 1,0 ; 1,9, $p = 0,03$), имели более низкий балл по шкале RAND-36 (61,7 против 66,6, КР -4,4, 95% ДИ -8,1 ; -0,6, $p = 0,02$) и более высокий балл по шкале SFQ (13,2 против 11,0, КР 1,9, 95% ДИ 0,4 ; 3,3, $p = 0,01$) по сравнению с таковыми у лиц с концентрацией св. T_4 в пределах 11,5–15 пмоль/л.

По сравнению с лицами в состоянии эутиреоза без известной тиреоидной патологии в анамнезе пациенты с ранее установленным диагнозом тиреоидной патологии, но в состоянии эутиреоза чаще жаловались на симптомы усталости (52,3 против 34,0%, относительный риск 1,3, 95% ДИ 1,0 ; 1,5, $p = 0,025$) и чаще имели низкий балл по шкале жизненной активности RAND-36 (61,4 против 66,3, КР -2,9, 95% ДИ -5,3 ; -0,6, $p = 0,015$) и более высокий балл по шкале оценки симптомов усталости SFQ (13,7 против 11,1, КР 1,4, 95% ДИ 0,5 ; 2,3, $p = 0,002$).

Заключение. У лиц в состоянии эутиреоза, без заболеваний ЩЖ в анамнезе обнаружена слабая взаимосвязь между функцией ЩЖ и симптомами усталости, причем лица с относительно высокой продукцией тироксина жалуются на усталость чаще. Лица с тиреоидной патологией в анамнезе, находящиеся в состоянии эутиреоза, по сравнению с общей популяцией чаще испытывают симптомы усталости. Причины этого неясны, однако следует учитывать возможность легких нарушений динамики тиреоидных гормонов.