

## ЦИТОКИНОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ АУТОИММУННЫХ ТИРЕОПАТИЙ

*Т.В. Саприна, Т.С. Прохоренко, Н.В. Рязанцева, И.Н. Ворожцова*

ГОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет Росздрава”, Томск (ректор — академик РАМН В.В. Новицкий)

Т.В. Саприна — ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии; докторант кафедры патофизиологии ГОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет Росздрава”; Т.С. Прохоренко — аспирант кафедры патофизиологии ГОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет Росздрава”; Н.В. Рязанцева — профессор, доктор мед. наук, завкафедрой фундаментальных основ клинической медицины ГОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет Росздрава”; И.Н. Ворожцова — профессор, доктор мед. наук, завкафедрой эндокринологии и диабетологии ГОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет Росздрава”

Обзор посвящен современным представлениям о роли цитокинов в формировании аутоиммунных тиреопатий.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, цитокины, иммуннопатогенез.

### Cytokine-dependent mechanisms in development of autoimmune thyroid disorders

*T.V. Saprina, T.S. Prochorenko, N.V. Ryasanzeva, I.N. Vorozhova*

*Siberian Medical State University, Tomsk*

This review of literature discusses impact of cytokine regulation in pathogenesis of autoimmune thyroiditis and Graves's disease.

**Key words:** autoimmune thyroiditis, Graves's disease, cytokines, immune pathogenesis.

### Введение

Одним из важных направлений молекулярной эндокринологии являются исследование патогенетических механизмов формирования дисфункции щитовидной железы (ЩЖ), а также оценка эффективности и безопасности применения новых лечебных технологий в тиреологии. Развитие данного направления связано с тем, что в настоящее время во всем мире регистрируется высокая частота заболеваний ЩЖ среди населения [3, 4, 8]. Тиреоидная дисфункция приводит к возникновению осложнений со стороны различных органов и систем, ухудшающих качество жизни пациентов [4, 7].

Все аутоиммунные заболевания ЩЖ развиваются по схожим патофизиологическим механизмам. Интересно, что они могут встречаться у членов одной семьи. Центральным звеном патогенеза аутоиммунных заболеваний ЩЖ является Т-клеточная аутоиммунная агрессия. За исключением стимулирующих аутоантител (АТ) к рецепторам ТТГ, другие циркулирующие АТ появляются в процессе аутоиммун-

ной агрессии, когда происходит деструкция тиреоцитов Т-клетками и они не играют ключевую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний ЩЖ [25].

Ключевыми антигенами к ЩЖ, вовлеченными в аутоиммунный процесс, являются тиреоглобулин (ТГ) [13], тиреопероксидаза (ТПО) [23] и рецепторы к ТТГ [34]. Установлено, что в качестве антигенов ЩЖ выступают также натрий-йодный симпортер (NIS) [32] и мегалин [21,22]. Все названные выше антигенные структуры в ЩЖ здорового человека выполняют важные функции.

Необходимо понимать, что рассматривать патогенез аутоиммунных тиреопатий невозможно без учета влияния тиреоидного статуса (гипо/тиреотоксикоз) на функциональные свойства иммунокомпетентных клеток.

### Молекулярные механизмы действия тиреоидных гормонов на иммунную систему

Тиреоидные гормоны относятся к липофильным первичным мессенджерам, способным прони-

Для корреспонденции: Саприна Татьяна Владимировна — 634050 Томск, ул. Вершинина, д. 54, кв. 138.  
Тел. (+7-3822) 53-15-87; e-mail: tvsaprina@sibmail.com

кату в клетку через плазматическую мембрану и участвовать непосредственно в регуляции экспрессии генов. У поверхности клетки гормон диссоциирует от транспортного белка, диффундирует в клетку и связывается с рецепторным белком. Далее лиганд-рецепторный комплекс транслоцируется в ядро, где взаимодействует с ДНК или факторами транскрипции (или с тем и другим). Это может способствовать увеличению экспрессии белка и/или пролиферации клетки. Сам гормон может подвергаться рециклированию в результате его выведения за пределы клетки [27].

Внутриклеточные рецепторы тиреоидных гормонов относятся к суперсемейству рецепторов клеточного ядра. Они представляют собой полипептиды, состоящие примерно из 800 аминокислот, и имеют три функциональных домена: карбоксильно-терминальный гормонсвязывающий ( $\text{CH}_2$ ) домен; внутренний домен, связывающийся с ДНК; аминотерминальный ( $\text{NH}_2$ ) домен, активирующий или тормозящий транскрипцию генов. Одни рецепторы в неактивном состоянии находятся в цитозоле, другие — в ядре. Предполагается, что, находясь в неактивном состоянии, домен, связывающийся с ДНК, соединен с ингибиторным белком. Связывание с гормоном вызывает отделение рецептора от ингибиторного протеина. В результате этого рецептор приобретает повышенное сродство к определенным последовательностям ДНК, которые начинают работать как энхансеры, т. е. стимулировать транскрипцию нескольких соседних генов. Продукты этих генов могут активировать другие гены, усиливая таким образом действие гормона. Один и тот же рецептор в разных клетках-мишенях активирует разные наборы генов, поскольку для транскрипции специфических генов нужны и другие связывающиеся с ДНК белки, неодинаковые в разных клетках [6].

К настоящему времени накоплено достаточно данных о влиянии тиреоидных гормонов на иммунную систему. Это действие опосредованно экспрессией ядерных рецепторов к трийодтирону ( $\text{T}_3\text{R}\alpha 1$  и  $\text{T}_3\text{R}\alpha 2$ ). Было показано, что у *nock-out* мышей по гену  $\text{T}_3\text{R}\alpha 1$  и  $\text{T}_3\text{R}\alpha 2$  значительно снижено количество иммунокомпетентных клеток (ИКК) в селезенке, причем больше страдает количество В-лимфоцитов. Также значительно снижено оказалось количество спленальных моноцитов и гранулоцитов. У мышей с дефектом рецепции трийодтирина выявлен дефект пролиферации предшественников В-лимфоцитов [9, 17].

Кроме экспериментальных работ, было проведено несколько клинических исследований, в которых оценивались параметры клеточного иммунитета при различном функциональном состоянии ЩЖ. Так,

при супрессивной терапии L-тироксина ( $\text{L-T}_4$ ) и вызываемом им тиреотоксикозе увеличивались концентрации в сыворотке крови IL-18, sIL2R и количества NK-клеток. После отмены тирокина и перехода в гипотиреоидное состояние указанные изменения параметров клеточного иммунитета возвращались к норме [10].

Рядом других исследований показано, что изменения ряда параметров клеточного иммунитета (sIL2R, MIG) ассоциировано больше с функциональным состоянием ЩЖ, нежели с активностью аутоиммунного процесса [17].

Достижением иммунологии последних лет являются данные об экспрессии рецепторов к трийодтирону на дендритных клетках (ДК) ЩЖ и о влиянии тиреоидных гормонов на пролиферацию, дифференцировку и функции последних. Физиологические концентрации  $\text{T}_3$  вызывают экспрессию маркеров созревания дендритных клеток (МНС II класса, CD80, CD86, и CD40), значимо усиливают продукцию ими IL12, а также стимулируют способность ДК вызывать пролиферацию и созреванию наивных Т-клеток, продукцию ими  $\text{IFN}\gamma$  [24].

### **Интраклеточная продукция цитокинов и ее значение**

Экспрессия мРНК цитокинов исследовалась с помощью различных методов, включая вестерн-блоттинг, слот-блоттинг и RT-PCR. Была показана экспрессия генов IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16,  $\text{IFN}\gamma$ ,  $\text{TNF}\alpha$  и различных хемокинов в образцах ткани ЩЖ при болезни Грейвса (БГ) и АИТ. Однако оказалось, что экспрессия генов не всегда коррелирует с продукцией самого белка. Иммуногистохимически определена локализация продукции того или иного цитокина в ткани ЩЖ. Показано, что  $\text{IFN}\gamma$  продуцируются лимфоцитами, инфильтрирующими ткань железы, IL-1 клетками эндотелия, IL-1, IL-6 и  $\text{TNF}\alpha$  непосредственно клетками фолликулярного эпителия (табл. 1).

Кроме иммуномодулирующего эффекта, цитокины способны регулировать пролиферацию, процессы апоптоза фолликулярного эпителия, а также изменять функциональную активность тиреоцитов, оказывая влияние на экспрессию рецептора ТТГ и работу NIS (см. табл. 1, 2).

### **Иммунопатогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы**

Аутоиммунная патология ЩЖ — это результат действия множества повреждающих факторов [2]. По теории Вольпе, аутоиммунные заболевания (АИТ, БГ) развиваются в организме, имеющем де-

**Таблица 1.** Продукция цитокинов в ткани ЩЖ (по Weetman A. P., Ajjan R. A., 2002) [37]

Цитокин	Источники продукции	Функциональные эффекты цитокинов
IL-1	Эндотелиоциты, моноциты	Усиливают пролиферацию тиреоцитов (эффект зависит от ТТГ) Ингибируют NIS/захват йода
IL-2	Лимфоциты	Усиливают пролиферацию тиреоцитов (эффект зависит от ТТГ)
IL-4	Лимфоциты	
IL-6	Лимфоциты, фолликулярный эпителий	
IL-8	Лимфоциты, фолликулярный эпителий	
IL-10	Экспрессия мРНК	
IL-12	Экспрессия мРНК	
IL-13	Экспрессия мРНК	
IL-14	Экспрессия мРНК	
IL-15	Экспрессия мРНК	
IL-16	Экспрессия мРНК	
IL-17	Экспрессия мРНК	
IFN $\gamma$	Лимфоциты	Угнетают пролиферацию тиреоцитов Ингибируют NIS/захват йода Модулируют экспрессию гена рецептора ТТГ
TNF $\alpha$	Лимфоциты, фолликулярный эпителий	Угнетают пролиферацию тиреоцитов Ингибируют NIS/захват йода
TGF $\beta$	Лимфоциты, фолликулярный эпителий	

**Таблица 2.** Спектр цитокиноопосредованных эффектов на ЩЖ (по данным A. P. Weetman, R. A. Ajjan) [37]

Провоспалительные свойства	Протективные эффекты	Функциональные эффекты
Влияние на экспрессию МНС I и II класса	Влияние на экспрессию МНС I и II класса	Модуляция скорости пролиферации фолликулярного эпителия
Экспрессия молекул адгезии	Защита от клеточно-опосредованной цитотоксичности	Снижение экспрессии гена NIS, захвата и органификации йода
Стимуляция продукции простагландина, NO и цитокинов	Защита от комплемент-зависимой цитотоксичности	Уменьшение экспрессии ТПО и рецептора к ТТГ
Предрасположенность к апоптозу	Снижение пролиферации Т-лимфоцитов и распознавания аутоантигенов	Уменьшение продукции тиреоглобулина и органификации йода

фект в системе иммунологического выживания. В этих условиях выживают и пролиферируют Т-лимфоциты, возникающие в результате спонтанной мутации и обладающие способностью реагировать с органоспецифическими антигенами, т. е. появляются “запрещенные” клоны Т-лимфоцитов. Некоторые из этих Т-лимфоцитов ведут себя как Т-хелперы и, взаимодействуя с В-лимфоцитами, способствуют образованию ими органоспецифических антител. При АИТ такие подтипы Т- и В-лимфоцитов вовлечены в образование иммуноглобулинов, не оказывающих стимулирующего влияния на функцию ЩЖ, а при БГ — образуются иммуноглобулины, способные оказывать такое действие [35].

В последние годы появились работы, в которых предпринимались попытки определения иммунологических маркеров, специфичных для тех или иных патологических состояний, проявляющихся синдро-

мом гипертиреоза. Так, установлено, что при АИТ в сыворотке крови увеличено количество IL-2, 12, 18, IFN $\gamma$  по сравнению с больными БГ и здоровыми лицами. Выявлено снижение уровня IL-1 $\beta$  у лиц с БГ, АИТ по сравнению со здоровыми лицами [29].

В щитовидной железе больных БГ обнаруживается лимфоидная инфильтрация. Большинство внутритиреоидных лимфоцитов при БГ — это Т-лимфоциты, а В-клеточные конгломераты встречаются гораздо реже, чем, например, при хроническом лимфоцитарном тиреоидите. Деструкция фолликулов, характерная для тиреоидита Хашимото (АИТ), отсутствует. Чем больше выражена очаговая лимфоидная инфильтрация, тем большими оказываются рост и пролиферация тиреоцитов. Найдена корреляция между степенью лимфоидной инфильтрации ЩЖ при БГ и экспрессией маркера пролиферации Ki-67 (Ki-67) на тиреоцитах. В отличие от АИТ среди кле-

ток лимфоидного инфильтрата при БГ преобладают так называемые Т-хелперы 2-го типа (а не Т-хелперы 1-го типа или цитотоксические Т-лимфоциты), которые секретируют в основном IL-4 и стимулируют продукцию антител В-лимфоцитами. При других же аутоиммунных заболеваниях активируются в основном Т-хелперы 1-го типа, которые секретируют главным образом IFN $\gamma$  и стимулируют цитотоксические реакции.

Болезнь Грейвса развивается на фоне практически полной сохранности органа-мишени — АИТ клинически проявляется лишь после разрушения большей части ЩЖ. Показано, что тиреоциты больных с БГ (в отличие от нормальных клеток ЩЖ и тиреоцитов больных с АИТ) устойчивы к повреждающему действию собственных сывороточных факторов. По данным исследований эта устойчивость связана с потерей рецепторов (в частности, FAS-рецептора), опосредующих гибель тиреоцитов путем апоптоза [3].

При БГ имеют место следующие иммунологические нарушения: сниженная активность Т-регуляторных клеток, которая является врожденным специфическим нарушением у лиц, предрасположенных к развитию БГ; нарушенная реакция угнетения миграции макрофагов и лимфоцитов; снижение уровня CD3<sup>+</sup> при повышении CD8<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup> [5].

У лиц с БГ существует дефект субпопуляций натуральных киллеров (НК-клеток), который проявляется как снижением спонтанной и стимулированной IL-2 и IFN $\beta$  цитотоксичности, так и нарушением выработки ими цитокинов, в частности TNF $\alpha$  [31].

Гипотиреоз на фоне атрофии ЩЖ является обычным исходом хронического АИТ. Снижение функции ЩЖ может являться как результатом деструкции ткани, так и быть вызванным действием на фолликулярный эпителий цитокинов Th1-профиля. В эксперименте на культуре тиреоцитов (крысы PCCL3, FRTL-5 и фолликулярный эпителий человека — постоперационный материал) при наличии цитокинов Th1-профиля (IL-1 $\alpha$ /IFN $\gamma$ ) исследовалось влияние на функциональные показатели тиреоцитов цитокинов Th2/3-профиля. Впервые было показано, что IL-4 полностью предотвращает альтерацию ткани, вызванную “коктейлем” IL-1 $\alpha$ /IFN $\gamma$ , и снижение функции тиреоцитов, определяемую по экспрессии тиреоглобулина, TPO и DUOX. Наоборот, воздействие TGF и IL-10 не оказывало блокирующего действия на эффекты IL-1 $\alpha$ /IFN $\gamma$ . Более того, цитокины Th3-профиля оказывали депрессивный эффект на функцию тиреоцитов подобно действию цитокинов Th1 профиля. Дополнительно показано, что IL-4 уменьшает депрессивные эффекты, вызванные IL-10, но не TGF $\beta$  [30].

Различные иммунокомпетентные клетки (CD8-, CD4-лимфоциты, Treg и др.) продуцируют IL-10. Последними исследованиями доказана важная роль IL-10 и CD8-клеток в разрешении аутоиммунных тиреопатий. Показано, что снижение продукции IL-10 и количества CD8-лимфоцитов ведет к увеличению инфильтрации ткани железы, продукции провоспалительных цитокинов, активации апоптоза клеток тиреоидного эпителия и угнетению апоптоза CD4-лимфоцитов. В случае увеличения продукции IL-10 и количества CD8-клеток ингибируется эффекторная фаза иммунного ответа, происходит разрешение воспалительного ответа через Fas-FasL-механизм, что способствует выживанию тиреоцитов [15]. Кроме того, в этом же исследовании было показано, что продукция IL-10 Treg и Th3-клетками важна для индукции АИТ, но не имеет решающего значения в процессах разрешения воспаления.

Таким образом, поддержание воспаления в ткани ЩЖ либо его разрешение зависит от баланса про- и противовоспалительных цитокинов, а также от наличия про- и антиапоптотических молекул.

### **Роль цитокинов в дисрегуляции апоптоза тиреоцитов и иммунных клеток при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы**

Механизмы апоптотической гибели тиреоцитов при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ являются предметом активного изучения в последние десятилетия. На сегодняшний день выявлен ряд механизмов индукции апоптоза тиреоцитов. Наиболее изучен путь активации апоптотической программы, в которой задействован Fas-рецептор (CD95), экспрессирующийся на мембране тиреоцитов [16]. При взаимодействии данного рецептора со специфическим лигандом (FasL) происходит активация каскада каспаз, приводящая к деградации ДНК и гибели клетки [1]. Важным условием индукции Fas-опосредованного апоптоза тиреоидных клеток является сочетанное воздействие на них IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  [11]. Также установлено, что экспрессию Fas-рецептора на клетках ЩЖ способен индуцировать провоспалительный цитокин IL-1 $\beta$  [28]. Опосредуемый Fas-рецептором путь апоптоза может регулироваться белковыми ингибиторами. К ним относятся рецепторы DcR-1,-2,3, конкурирующие с Fas-рецептором за связывание лигандов, FLIP — блокатор активации каспазы 8, Fas-ассоциированная фосфатаза-1 (FAP-1-фосфатаза тирозина), дефосфорилирующая цитоплазматическую часть Fas-рецептора [11, 12, 14, 38]. Кроме того, существует мнение, что тиреотропный гормон (ТТГ) гипофиза способен препятствовать экспрессии Fas на тиреоидных клетках, блокируя этим апоптоз тиреоцитов *in vitro* [18].



Исследователи отмечают, что в ЩЖ больных АИТ количество тиреоцитов, претерпевающих апоптоз, повышено. Наибольшее количество апоптотических клеток находится в области разрушения фолликулов, поблизости от лимфоцитов, инфильтрирующих ЩЖ. Данный факт согласуется с информацией о том, что при АИТ инфильтрирующие железу лимфоциты характеризуются повышенной экспрессией FasL [11].

Существует альтернативная модель рецептор-опосредованной апоптотической гибели тиреоидных клеток при АИТ. TRAIL – лиганд, имеющий значительную гомологию с FasL. Он индуцирует апоптоз, действуя через рецептор-4, -5 гибели клеток (DR-4, DR-5), экспрессирующиеся на фолликулярных клетках. В эксперименте *in vitro* установлено, что при отсутствии цитокинового воздействия рекомбинантный TRAIL обладает способностью вызывать апоптоз тиреоидных клеток (преимущественно посредством DR-4 и/или DR-5) только после обработки циклогексимидом. Это указывает на наличие лабильного ингибитора, который отличается от ингибитора Fas-опосредованного пути апоптоза [11, 12].

Экспрессируется TRAIL и на аутореактивных иммунных клетках [12, 20]. В результате TRAIL опосредует как апоптоз тиреоцитов экспрессирующими его иммунными клетками, так и протекцию тиреоидных клеток от цитотоксического воздействия клеток иммунной системы. Ключевым сигналом, от которого зависит, приведет экспрессия TRAIL к гибели тиреоцита или интратиреоидного лимфоцита, вероятно, является IFN $\gamma$  [33, 37, 39]. Известно, что комбинация цитокинов TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$ , образующихся иммунными клетками, индуцирует экспрессию TRAIL тиреоцитами. Иммунные клетки, активированные аутоантигенами тиреоцитов, становятся восприимчивыми к TRAIL. Так, уничтожению подвергаются только иммунные клетки со специфичностью по отношению к тиреоидным аутоантигенам [19, 26, 39].

Если активированными иммунными клетками продуцируются TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , то это способствует повышению восприимчивости к TRAIL тиреоцитов и инициации их апоптотической гибели. В случае индукции как экспрессии тиреоцитом TRAIL под влиянием IFN $\gamma$  с TNF $\alpha$ , так восприимчивости тиреоцитами к TRAIL под действием TNF $\alpha$  с IL-1 $\beta$  также будет активироваться программа апоптоза тиреоидных клеток [11].

Известно, что у нормально функционирующих тиреоцитов экспрессия FasR на их мембране незначительна на фоне активной экспрессии FasL [38]. Вероятно, такой механизм защищает ЩЖ от воздействия клеток собственной иммунной системы [36].

Однако при развитии аутоиммунных процессов, сопровождающихся воспалением, макрофаги и моноциты периферической крови начинают синтезировать IL-1 $\beta$ , который стимулирует массивную экспрессию FasR на мембране тиреоцитов. В результате одновременной активной экспрессии FasR и FasL в тиреоцитах запускается программа апоптоза [17, 24]. Кроме того, повышенная экспрессия FasR на тиреоцитах делает их доступными для цитотоксических CD8 $^{+}$  Т-лимфоцитов [30], которые в результате их активации экспрессируют FasL. Можно предположить, что эти процессы усугубляют повреждение тиреоцитов и способствуют развитию аутоиммунной патологии.

Таким образом, современный этап развития тиреоидологии связан с выявлением молекулярных паттернов дисфункции ЩЖ, что является основой для развития таких прикладных направлений, как клиническая геномика, протеомика и предиктивная фармакология в тиреоидологии. Потенциальные терапевтические мишени для лечения аутоиммунных заболеваний ЩЖ железы могут быть связаны с эффектами нескольких цитокинов – блокада эффектов TNF $\alpha$ , IL-1, IFN $\gamma$ . С учетом результатов последних исследований [14] и роли CD8-опосредованной продукции IL-10 в разрешении экспериментального аутоиммунного тиреоидита перспективным является иммунокоррекция с целью усиления локальных эффектов IL-10.

Обзор литературы выполнен в рамках Федеральной целевой программы “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России” на 2009–2013 годы “Разработка технологической платформы молекулярной диагностики и лечения социально значимых заболеваний и подготовка на ее основе научно-исследовательских кадров для молекулярной медицины”, ГК № 02.740.11.0311 и гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых “Молекулярные механизмы цитокин-опосредованной дисрегуляции апоптоза лимфоцитов при поляризации иммунного ответа по Th1- или Th2-пути”, ГК № 02.120.11.3842-МД.

## Список литературы

1. Белушкина Н.Н. Молекулярные основы патологии апоптоза / Н.Н. Белушкина, С.Е. Северин // Арх. патол. 2001. №1. С. 51–60.
2. Дрометр Д.А. и др. Иммунологические аспекты дифференциальной диагностики синдрома гипертиреоза // Клин. и экспер. тиреоидол. 2007. Т. 3. №1. С. 18–23.
3. Кандрор В.И. Механизмы развития болезни Грейвса и действия тиреоидных гормонов // Клин. и экспер. тиреоидол. 2008. Т. 4. №1. С. 26–34.
4. Кандрор В.И. Эндокринология. М.: Практика, 1999.

5. Лебедев К.А., Полякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). М.: Медкнига, 2003.
6. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 2003.
7. Сарвилина И.В. Междисциплинарные исследования в медицине / Сарвилина И.В., Каркищенко В.Н., Горшкова Ю.В. М.: Техносфера, 2007. С. 112–122.
8. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. // Проб. эндокринологии. 2001. Т. 47. №4. С. 7–13.
9. Arpin C., Pihlgren M., Fraichard A. et al. Effects of T3Ra1 and T3Ra2 Gene Deletion on T and B lymphocyte Development // J. Immunol. 2000. V. 164. P. 152–160.
10. Botella-Carretero J., Prados A., Manzano L. et al. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal // Eur. J. Endocrinol. 2005. V. 153. P. 223–230.
11. Bretz J.D., Baker J.R. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a TRAIL to thyroid destruction? // Clin. Endocrinol. 2001. V. 55. N1. P. 1–11.
12. Bretz J.D., Rymaszewski M. TRAIL death pathway expression and induction in thyroid follicular cells // J. Biol. Chem. 1999. V. 274. P. 23627–23632.
13. Caturegli P., Mariotti S., Kupperts R.C. et al. Epitopes on thyroglobulin: a study of patients with thyroid disease // Autoimmunity. 1994. V. 18. P. 41–49.
14. Fang Y., Bralley-Mullen H. Cultured Murine Thyroid Epithelial Cells Expressing Transgenic Fas-Associated Death Domain-Like Interleukin-1-Converting Enzyme Inhibitory Protein Are Protected from Fas-Mediated Apoptosis // Endocrinol. 2008. V. 48. P. 3321–3329.
15. Fang Y., Sharp G.C., Bralley-Mullen H. Interleukin-10 Promotes Resolution of Granulomatous Experimental Autoimmune Thyroiditis // Am. J. Pathol. 2008. V. 172. N6. P. 1591–1602.
16. Giordano C., Stassi G., De Maria R. et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis // Science. 1997. V. 275. P. 960–963.
17. Jiskra J., Antořová M., Límanová Z. et al. The relationship between thyroid function, serum monokine induced by interferon gamma and soluble interleukin-2 receptor in thyroid autoimmune diseases // Clin. Experiment. Immunol. 2009. V. 156. P. 211–216.
18. Kawakami A., Eguchi K., Matsuo K. et al. Thyroid-stimulating hormone inhibits Fas antigen-mediated apoptosis of human thyrocytes in vitro // Endocrinol. 1996. V. 137. P. 3163–3169.
19. Kayagaki N., Yamaguchi N., Nakayama M. et al. Involvement of TNF-related apoptosis-inducing in human CD41 T-cell-mediated cytotoxicity // J. Immunol. 1999. V. 162. P. 2639–2647.
20. Mariani S.M., Krammer P.H. Surface expression of TRAIL/Apo-2 ligand in activated mouse T and B cells // Eur. J. Immunol. 1998. V. 28. P. 1492–1498.
21. Marino M., Chiovato L., Friedlander J.A. et al. Serum antibodies against megalin (GP330) in patients with autoimmune thyroiditis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. V. 84. P. 2468–2474.
22. Marino M., Zheng G., Chiovato L. et al. Role of megalin (gp330) in transcytosis of thyroglobulin by thyroid cells: a novel function in the control of thyroid hormone release // J. Biol. Chem. 2000. V. 275. P. 7125–7138.
23. Mariotti S., Caturegli P., Piccolo P. et al. Antithyroid peroxidase antibodies in thyroid diseases // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. V. 71. P. 661–669.
24. Mascanfroni I., Montesinos M., Susperregui S., Cervi et al. Control of dendritic cell maturation and function by triiodothyronine // FASEB J. 2008. V. 22. P. 1032–1042.
25. McLachlan S.M., Rapoport B. The molecular biology of thyroid peroxidase: Cloning, expression, and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease // Endocr. Rev. 1992. V. 13. P. 192–206.
26. Nakahara M., Nagayama Y., Saitoh O. et al. Expression of Immunoregulatory Molecules by Thyrocytes Protects Nonobese Diabetic-H2h4 Mice from Developing Autoimmune Thyroiditis // Endocrinol. 2009. V. 150. P. 1545–1551.
27. Neves S.R., Ram P.T., Iyengar R. G-protein pathways // Science. 2002. V. 296. P. 1636–1639.
28. Paolieri F., Salmaso C. Possible pathogenetic relevance of interleukin-1 beta in “destructive” organ-specific autoimmune disease (Hashimoto's thyroiditis) // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1999. V. 22. N876. P. 221–228.
29. Phenekos C. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves disease (Th2) // Neuroimmunomodul. 2004. V. 11. P. 209–213.
30. Poncin S., Lengele B., Colin I.M. et al. Differential Interactions between Th1/Th2, Th1/Th3, and Th2/Th3 Cytokines in the Regulation of Thyroperoxidase and Dual Oxidase Expression, and of Thyroglobulin Secretion in Thyrocytes in Vitro // Endocrinol. 2008. V. 149. P. 1534–1542.
31. Solerte S.B. Defect of a subpopulation of natural killer immune cells in Graves disease and Hashimoto's thyroiditis: normalizing effect of dehydroepiandrosterone sulfate // Eur. J. Endocrinol. 2005. V. 152. P. 703–712.
32. Spitzweg C., Heufelder A.E. Update on the thyroid sodium iodide symporter: a novel thyroid antigen emerging on the horizon // Eur. J. Endocrinol. 1997. V. 137. P. 22–23.
33. Tang H., Meroni P.L. The effects of a monoclonal antibody to interferon-gamma on experimental autoimmune thyroiditis (EAT): prevention of disease and decrease of EAT-specific T cells // Eur. J. Immunol. 1993. V. 23. P. 275–278.
34. Vassart G., Dumont J.E. The thyrotropin receptor and the regulation of thyroid function and growth // Endocr. Rev. 1992. V. 13. P. 596–611.
35. Volpe R. The pathology of thyroiditis // Hum. Pathol. 1978. V. 9. P. 429–438.
36. Weetman A.P., Ajjan R.A. Cytokines and autoimmune thyroid disease // HOT THYROIDOLOGY (www.hotthyroidology.com). 2002. N1.
37. Wendling U. Expression of TRAIL receptors in human autoreactive and foreign antigen-specific T cells // Cell. Death. Differentiat. 2000. V. 7. P. 637–644.
38. Yanagisawa J., Takahashi M., Kanki H. et al. The molecular interaction of Fas and FAP-1: a tripeptide blocker of human Fas interaction with FAP-1 promotes Fas-induced apoptosis // J. Biol. Chem. 1997. V. 272. P. 8539–8545.
39. Zama L. Natural killer (NK) cell-mediated cytotoxicity: differential use of TRAIL and Fas ligand by immature and mature primary human NK cells // J. Exper. Med. 1998. V. 188. P. 2375–2380.

## НОВОСТИ МИРОВОЙ ТИРЕОИДОЛОГИИ (выпуск 4, 2010)

Перевод М.А. Свиридоновой

### 1. Выявляемость манифестного гипотиреоза среди скоропомощных пациентов

Chen Y.J., Hou S.K., How C.K. et al. *Diagnosis of unrecognized primary overt hypothyroidism in the ED* // *Am. J. Emerg. Med.* 2010. V. 28. P. 866–870.

Цель — оценить выявляемость манифестного гипотиреоза среди скоропомощных пациентов, а также изучить его клинические проявления. В исследование были включены 56 пациентов, поступивших в отделение скорой помощи с июля 2002 по июнь 2006 гг.

**Результаты.** Первичная выявляемость манифестного гипотиреоза среди пациентов ( $75,8 \pm 12,8$  года), поступивших в отделение скорой помощи, составила 0,1%. Большинство пациентов было госпитализировано в зимний период. Клинические проявления и жалобы оказались неспецифическими. По этиологии гипотиреоз оказался медикаментозным у 13 пациентов (23%), аутоиммунным — у 12 пациентов (21%) и послеоперационным/послерадикационным — у 11 пациентов (20%). Состояние только 21% пациентов было корректно интерпретировано при поступлении. Микседематозный характер ком не был диагностирован на этапе госпитализации. У 33 пациентов (59%) была выявлена кардиомегалия. Выпот в перикарде определялся у 18 пациентов. У 7 из них выпот оказался массивным, но не привел к тампонаде сердца. Только у 6 пациентов было выявлено снижение фракции выброса (менее 40%).

**Заключение.** Гипотиреоз зачастую не выявляется у скоропомощных пациентов. Его наличие следует подозревать у пациентов со слабостью, непереносимостью холода, когнитивными нарушениями, у лиц, получающих препараты, влияющие на функцию ЩЖ или лечение по поводу злокачественных новообразований головы и шеи. Контроль тиреоидной функции следует также проводить у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и перикардальным выпотом.

### 2. Распространенность папиллярного и фолликулярного рака ЩЖ

Woodruff S.L., Arowolo O.A., Akute O.O. et al. *Global variation in the pattern of differentiated thyroid cancer* // *Am. J. Surg.* 2010. V. 200. P. 462–466.

Выявляемость дифференцированного рака ЩЖ (ДРЩЖ) возрастает во всем мире. Дефицит йода является фактором риска фолликулярного рака ЩЖ (РЩЖ).

Цель исследования — сравнить распространенность различных видов ДРЩЖ в странах с йодным дефицитом и без него.

Было проведено ретроспективное исследование в региональных центрах Западной Африки и США. Все случаи заболеваемости РЩЖ в Западной Африке с 1980 по 2004 гг. были занесены в регистр по данному заболеванию. Период исследования был разделен на два интервала: 1980–1989 гг. и 1990–2004 гг. В США были изучены базы данных за 1997–2008 гг.

**Результаты.** С 1980 по 2004 гг. в Африке было выполнено 322 тиреоидэктомии по поводу РЩЖ. В период с 1980 по 1989 гг. по поводу папиллярного рака было проведено 27,3% вмешательств, по поводу фолликулярного рака — 35,8% тиреоидэктомий. В период с 1990 по 2004 гг. — 35,7 и 24,8% соответственно. В США с 1997 по 2008 гг. по поводу РЩЖ было прооперировано 105 пациентов, 79% из них по поводу папиллярного рака и 7,6% — по поводу фолликулярного рака ЩЖ.

**Заключение.** Фолликулярный вариант дифференцированного РЩЖ превалирует в развивающихся странах, в то время как для развитых стран более характерен папиллярный РЩЖ. Ликвидация йодного дефицита может изменить распределение дифференцированного РЩЖ в сторону преобладания менее агрессивного.

### 3. Эффективность пазопаниба при прогрессирующем радиоiod-устойчивом метастазировании ДРЩЖ

Bible K.C., Suman V.J., Molina J.R. et al. *Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study* // *Lancet. Oncol.* 2010. V. 11 P. 962–972.

Химиотерапия практически неэффективна в лечении ДРЩЖ. Однако при ДРЩЖ активируются различные тирозинкиназы, которые определяют потенциальную роль их ингибиторов в лечении опухолевого процесса.

Цель работы — изучить эффективность и безопасность применения пазопаниба.

**Материал и методы.** С 22.02.2008 по 31.01.2009 гг. было выполнено двухэтапное исследование пациентов с метастатическим, быстро прогрессирующим, устойчивым к радиоактивному йоду РЩЖ. Все пациенты получали 800 мг/сут пазопаниба курсами по 4 нед (пока не появлялись признаки прогрессирования заболевания и/или лекарственная непереносимость). Ответ на лечение оценивался согласно Response Evaluation Criteria. Представленное клиническое исследование зарегистрировано под номером NCT00625846.

**Результаты.** Исходно в исследование было включено 39 пациентов, однако результаты лечения удалось оценить лишь у 37 из них (19 [51%] мужчин, средний возраст — 63 года). Медиана количества курсов препарата составила 12 (1 — 23, всего — 383). Ответ на лечение отмечался у 18 пациентов (49%, 95% доверительный интервал (ДИ) 35–68), вероятность продолжительности ответа более 1 года составила 66%. Максимальные концентрации пазопаниба в плазме крови во время лечения коррелировали с рентгенографической динамикой ( $r = -0,40$ ;  $p = 0,021$ ). У 16 (43%) пациентов потребовалось снижение дозы препарата вследствие развития побочных эффектов, самыми частыми из которых была слабость (29 пациентов), гипопигментация кожи и волос (28 пациентов), диарея (27 пациентов) и тошнота (27 пациентов).

**Обсуждение.** Пазопаниб является многообещающим препаратом для лечения пациентов с ДРЩЖ. Корреляция между ответом на лечение пазопанибом и его плазменными концентрациями во время первого курса лечения может свидетельствовать о возможности оптимизировать терапию в соответствии с индивидуальными потребностями. В настоящее время уже стартовали исследования по оценке пазопаниба в лечении медулярного и анапластического РЩЖ.

#### **4. Взаимосвязь между кардиоваскулярным риском, инсулинорезистентностью, функцией $\beta$ -клеток и нарушением функций ЩЖ: поперечное исследование в китайской провинции Фуцзянь**

Chen G., Wu J., Lin Y. et al. Associations between cardiovascular risk, insulin resistance, beta-cell function and thyroid dysfunction: a cross-sectional study in She ethnic minority group of Fujian Province in China // *Eur. J. Endocrinol.* 2010. V.163 (5). P. 775–782.

Цель работы — изучить взаимосвязь между кардиоваскулярным риском, инсулинорезистентностью, функцией  $\beta$ -клеток и нарушением функции ЩЖ у этнического меньшинства Ши.

**Материал и методы.** В исследование приняли участие 5080 жителей китайской провинции Фуцзянь. Обследование включало определение антропометрических параметров, исследование уровней ТТГ, АТ-ТПО, глюкозы и инсулина натощак и через 2 ч после еды, концентраций липидов крови, измерение АД, расчет плечелодыжечного индекса, ЭКГ.

**Результаты.** Распространенность нарушений функции ЩЖ составила 12,1%. У пациентов с тиреотоксикозом были выявлены более короткие зубец Т и QT-интервал, в то время как у пациентов с гипотиреозом зубец Т и QT-интервал оказались короче, чем у пациентов с эутиреозом. Ни у пациентов с гипотиреозом, ни у лиц с тиреотоксикозом уровни АД, плечелодыжечный индекс, ВР статистически значимо не отличались от таковых у лиц с эутиреозом. Высота зубца R в aVL-отведении у пациентов с гипотиреозом оказалась немного выше, чем у пациентов с тиреотоксикозом, однако различия оказались статистически незначимыми ( $p = 0,08$ ). У пациентов с уровнем ТТГ менее 0,3 мЕд/л уровень глюкозы, инсулина, индексы НОМА-IR и НОМА- $\beta$  оказались выше, в то время как у пациентов с уровнем ТТГ более 10 мЕд/л уровень инсулина, индексы НОМА-IR и НОМА- $\beta$  были ниже, чем в контрольной группе. Была выявлена значимая отрицательная корреляция (хоть и слабая) между уровнем ТТГ, НОМА-IR, НОМА- $\beta$ .

**Заключение.** Кардиоваскулярный риск у пациентов с гипотиреозом повышен по сравнению с таковым у лиц с эутиреозом. Более того, инсулинорезистентность и функция  $\beta$ -клеток отрицательно коррелирует с уровнем ТТГ, что можно объяснить снижением антагонистического воздействия тиреоидных гормонов на эффекты инсулина при повышении уровня ТТГ.

#### **5. Эндокринная офтальмопатия: качество жизни пациентов на фоне лечения тиреостатиками или после радиойодтерапии**

Abraham-Nordling M., Wallin G., Träisk F. et al. Thyroid-associated ophthalmopathy; quality of life follow-up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs or radioiodine // *Eur. J. Endocrinol.* 2010. V. 163. P. 651–657.

Цель исследования — оценить качество жизни пациентов с болезнью Грейвса (БГ) на фоне лечения тиреостатиками и после радиойодтерапии.

**Материал и методы.** Было проведено открытое, проспективное, рандомизированное многоцентровое исследование с участием 308 пациентов. 145 пациентов были включены в группу медикаментозной терапии, 163 — в группу радиойодтерапии. Качество



жизни оценивалось шестикратно по опроснику SF-36 в течение 48 мес наблюдения.

**Результаты.** У пациентов, у которых эндокринная офтальмопатия (ЭОП) появилась в ходе исследования или ее течение ухудшилось, было выявлено более низкое качество жизни независимо от метода лечения. ЭОП появилась у 75 пациентов, получивших радиоiodотерапию, и у 40 пациентов на медикаментозной терапии ( $p < 0,001$ ). Значимо более низкое качество жизни наблюдалось у пациентов с ЭОП при сравнении с пациентами без ЭОП. У пациентов без ЭОП различий по качеству жизни в зависимости от метода лечения выявлено не было.

**Заключение.** Качество жизни у пациентов с ЭОП не зависит от метода лечения тиреотоксикоза. У пациентов с ЭОП, развившейся в ходе исследования, или с ухудшением ее течения качество жизни оказалось более низким (независимо от метода лечения). Кроме того, продолжительность восстановления психологического статуса в 2 раза превышала продолжительность соматического выздоровления.

## 6. Нарушение сократительной функции миокарда при субклиническом тиреотоксикозе

*Abdulrahman R.M., Delgado V., Ng A.C. et al. Abnormal cardiac contractility in long-term exogenous subclinical hyperthyroid patients as demonstrated by two-dimensional echocardiography speckle tracking imaging // Eur. J. Endocrinol. 2010. V. 163. P. 435–441.*

Субклинический гипертиреоз является фактором риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Современные возможности эхокардиографии позволяют оценивать свойства миокарда в деталях.

Цель исследования — оценить влияние длительного экзогенного гипертиреоза на миокард с помощью двухмерной эхокардиографии (2D-STE).

**Материал и методы.** Было проведено проспективное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование продолжительностью 6 мес. В исследование было включено 25 пациентов с ДРЩЖ в анамнезе (получающих L-тироксин), а также 40 пациентов с эутиреозом в качестве контроля.

**Результаты.** Исходно у пациентов с ДРЩЖ определялись нормальная систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) и нарушение диастолической функции. С помощью 2D-STE были выявлены субклиническая систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ с нарушением как круговых, так и продольных сокращений, а также времени расслабления миокарда. По достижении эутиреоза наблюдалось значимое улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ.

**Заключение.** Длительный субклинический гипертиреоз приводит к нарушению систолической и диастолической функции миокарда, которая восстанавливается после достижения эутиреоза. Двухмерная эхокардиография (2D-STE) — наиболее чувствительный метод оценки минимальных изменений в состоянии ЛЖ при субклиническом тиреотоксикозе.

## 7. Снижение уровня кальцитонина менее чем на 50% через 30 мин после хирургического вмешательства свидетельствует о неполном удалении опухоли из С-клеток

*Faggiano A., Milone F., Ramundo V. et al. A decrease of calcitonin serum concentrations less than 50 percent 30 minutes after thyroid surgery suggests incomplete C-cell tumor tissue removal // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. V. 95. E32–6.*

Прогноз при медулярном РЩЖ зависит от радикальности первичного хирургического вмешательства. До настоящего времени не существовало маркеров полного удаления опухоли.

Цель работы — оценка интраоперационного мониторинга кальцитонина в качестве метода контроля радикальности хирургического лечения медулярного РЩЖ.

**Материал и методы.** Тотальная тиреоидэктомия была выполнена 20 пациентам с положительными результатами теста с пентагастрином. В 6 случаях предоперационный диагноз был подтвержден результатами цитологической диагностики. Во время хирургического вмешательства уровень кальцитонина исследовался на этапе ввода в наркоз, во время хирургических манипуляций, через 10 и 30 мин после удаления ЩЖ. Гистологически медулярный РЩЖ был подтвержден лишь в 10 случаях, у остальных 10 пациентов была выявлена С-клеточная гиперплазия.

**Результаты.** Снижение концентраций кальцитонина более чем на 50% от исходных через 30 мин после тиреоидэктомии оказалось показательным в отношении радикальности хирургического вмешательства. Исследование уровня кальцитонина через 10 мин после экстирпации ЩЖ не оказалось столь информативным.

**Заключение.** Снижение уровня кальцитонина менее чем на 50% от исходного через 30 мин после тиреоидэктомии в сочетании с центральной лимфодиссекцией свидетельствует о неполном удалении медулярного РЩЖ. Эти результаты подтверждают, что интраоперационный мониторинг уровня кальцитонина может быть полезен для оценки радикальности хирургического лечения при медулярном РЩЖ.

## 8. Повышенная распространенность спонтанного прерывания беременности у женщин с уровнем ТТГ в интервале 2,5–5,0 мЕд/л и при отсутствии АТ к ЩЖ

Negro R., Schwartz A., Gismondi R. et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. V. 95. P. 44–48.

Представления о том, каким должен быть уровень ТТГ во время беременности, постоянно меняются. Результаты последних исследований свидетельствуют в пользу снижения верхнего норматива для уровня ТТГ в первом триместре беременности до 2,5 мЕд/л.

Цель исследования — изучить частоту прерывания беременности и преждевременных родов у женщин без АТ к ЩЖ и уровнем ТТГ в I триместре беременности в интервале 2,5–5,0 мЕд/л.

**Материал и методы.** Представленная работа явилась частью недавно опубликованного крупного проспективного исследования, в ходе которого оценивалось влияние терапии L-T<sub>4</sub> на состояние носительниц АТ-ТПО с уровнем ТТГ более 2,5 мЕд/л и их новорожденных детей. В исследование было включено 4123 женщины без АТ к ЩЖ с уровнем ТТГ 5,0 мЕд/л и менее. Женщины были разделены на 2 группы в соответствии с исходным уровнем ТТГ: в 1-ю группу были включены женщины с уровнем ТТГ менее 2,5 мЕд/л (исключая женщин с неопределяемыми уровнями ТТГ и повышенными концентрациями св.Т<sub>4</sub>), во 2-ю группу — женщины с уровнем ТТГ в интервале 2,5–5,0 мЕд/л. Исследование было проведено в двух амбулаторных клиниках Италии.

**Результаты.** Частота прерывания беременности во 2-й группе оказалась статистически значимо выше, чем в 1-й группе (6,1 против 3,6% соответственно;  $p = 0,006$ ). Не было выявлено различий по частоте преждевременных родов между двумя группами.

**Заключение.** Повышенная распространенность прерывания беременности у женщин с уровнем ТТГ в интервале 2,5–5,0 мЕд/л свидетельствует о том, что в норме уровень ТТГ в I триместре беременности не превышает 2,5 мЕд/л.

## 9. Влияние терапии L-тироксинном на уровни ФАС (CD95) и ФАС-Л (CD95L) у пациентов, страдающих аутоиммунным тиреоидитом

Nabipour I., Kalantarhormozi M., Assadi M. et al. Influence of levothyroxine treatment on serum levels of soluble Fas (CD95) and Fas Ligand (CD95L) in chronic autoimmune hypothyroidism // *Endocrine.* 2010.

ФАС/ФАС-Л-опосредованный апоптоз приводит к деструкции тиреоцитов при ХАИТ. В представ-

ленном исследовании с целью оценки роли терапии тиреоидными гормонами в подавлении факторов апоптоза исследовались уровни растворимых ФАС и ФАС-Л у пациентов, получающих L-T<sub>4</sub> по поводу гипотиреоза в исходе ХАИТ. В исследование были включены 50 пациентов с компенсированным гипотиреозом (длительность терапии L-T<sub>4</sub> — 6–228 мес, медиана — 36 мес) и 75 здоровых добровольцев (сходных по возрасту и полу). Сывороточные уровни растворимых ФАС, ФАС-Л, АТ-ТПО и ТГ исследовались путем ELISA. Уровни ФАС оказались статистически значимо выше у пациентов, получающих L-T<sub>4</sub> (медиана — 9,12 нг/мл, межквартильный размах — 7,86–10,72 нг/мл), чем в группе контроля (6,11 нг/мл (5,60–6,81 нг/мл)) ( $p < 0,0001$ ). Уровни ФАС-Л также оказались статистически значимо выше в группе пациентов, получающих заместительные дозы L-T<sub>4</sub> (125,71 пг/мл (106,11–149,48 пг/мл)) по сравнению с таковыми в группе контроля (80,33 пг/мл (68,22–103,70 пг/мл)) ( $p < 0,0001$ ). Не было выявлено значимой корреляции между ФАС/ФАС-Л и длительностью терапии L-T<sub>4</sub>.

**Заключение.** Уровни ФАС и ФАС-Л, независимо от длительности терапии L-T<sub>4</sub>, не нормализуются у пациентов, страдающих ХАИТ. Таким образом, терапия тироксином принципиально не влияет на активность факторов апоптоза при ХАИТ. Контроль уровней ФАС/ФАС-Л не показан на фоне терапии гормонами ЩЖ.

## 10. Невыявленные нарушения функции ЩЖ, носительство АТ к ЩЖ и уровень йодурии в средиземноморской популяции

Lucas A., Julián M.T., Cantyn A. et al. Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population // *Endocrine.* 2010. Oct.

Распространенность нарушений функции ЩЖ варьирует в разных популяциях.

Цель работы — оценить распространенность недиагностированных нарушений функции ЩЖ и носительства АТ к ЩЖ в совокупности с экскрецией йода с мочой в репрезентативной выборке из 1124 жителей Каталонии (женщин было 55,5%, средний возраст —  $44,8 \pm 15,2$  года).

**Материал и методы.** В ходе исследования оценивались уровни св. Т<sub>4</sub>, ТТГ, АТ-ТПО, АТ-ТГ, йодурии. Распространенность недиагностированных нарушений функции ЩЖ составила 5,3% (гипотиреоза — 3,8%; доля женщин составила 56,7%). Общая распространенность (диагностированных + недиагностированных) нарушений функции ЩЖ составила 8,9% (женщины — 71,2%). Носительство АТ-ТПО было выявлено у 2,4% мужчин и 9,4% женщин,

АТ-ТГ — у 1,3% мужчин и 3,8% женщин. Не было выявлено различий по уровню йодурии между лицами с нарушением функции ЩЖ и эутиреозом, а также между носителями АТ к ЩЖ и лицами без них. Среди лиц старше 60 лет распространенность недиагностированных нарушений функции ЩЖ составила 9,8% (гипотиреоза — 6,9%, гипертиреоза — 3,3%; доля женщин составила 36,4%), общая распространенность — 13,6% (среди женщин — 53,1%). Среди женщин и мужчин старше 60 лет общая распространенность нарушений функции ЩЖ не отличалась.

Таким образом, скрининг нарушений функции ЩЖ рекомендован после 60 лет и женщинам, и мужчинам.

### 11. Сезонная вариабельность распространенности неонатальной транзитной гипертиротропинемии у новорожденных провинции Техран в 1998–2005 гг.

Ordoorkhani A., Padyab M., Goldasteh A. et al. *Seasonal variation of neonatal transient hyperthyrotropinemia in Tehran province, 1998–2005* // *Chronobiol Int.* 2010. V. 27. P. 1854–1869.

Распространенность неонатальной транзитной гипертиротропинемии была изучена в зависимости от времени года. В данное исследование были включены новорожденные с ноября 1998 г. по апрель 2005 г. (рожденные на сроке 37 нед и более, массой 2500–4000 кг, ростом 45–55 см и более 3 баллов по шкале Апгар на 1-й минуте) с уровнем ТТГ более 20 мЕд/л в пуповинной крови и без врожденного гипотиреоза. Частота повторных вызовов отражала частоту выявления гипертиротропинемии. Из 47 945 новорожденных у 555 была выявлена гипертиротропинемия (1,2%). Частота повторных вызовов оказалась статистически значимо выше в зимнее время года (январь–март), чем в другие сезоны ( $p < 0,0001$ ). Общее количество вызовов оказалось более низким в 2001 и 2002 гг. Не учитывая показатели первых 6 мес (из-за высокой вариабельности), в оставшиеся 72 мес наблюдалось синусоидальное распределение частоты вызовов: в течение 11 мес частота повторных вызовов составила 1,7%, в последующие 33 мес снизилась до 0,7%, затем, в течение 19 мес, увеличилась до 1,9% и в течение последующих 9 мес вновь снизилась до 0,8% ( $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** Выявляемость транзитной гипертиротропинемии в зимнее время года статистически значимо выше, чем в другие месяцы, что и определяет ее колебания во времени.

### 12. Сравнение фармакокинетики тироксина у беременных и небеременных женщин

Soldin O.P., Soldin S.J., Vinks A.A. et al. *Longitudinal Comparison of Thyroxine Pharmacokinetics Between Pregnant and Nonpregnant Women: A Stable Isotope Study* // *Ther. Drug. Monit.* 2010.

В I триместре беременности потребность в тиреоидных гормонах повышается на 20–40%. Для профилактики гипотиреоза и ассоциированных с ним нарушений развития центральной нервной системы и повышенной частотой прерывания беременности доза L-T<sub>4</sub> должна быть увеличена.

Цель работы — выявить отличия в фармакокинетике L-T<sub>4</sub> у беременных и небеременных женщин.

Для изучения фармакокинетики меченых доз L-T<sub>4</sub> использовалась тандемная масс-спектрометрия. Во время беременности под кривой оказалось 23 нг/ч/мл, вне беременности — 14,8 нг/ч/мл ( $p < 0,03$ ). Клиренс L-T<sub>4</sub> во время беременности оказался значимо медленнее, чем после родов ( $p < 0,03$ ), медианы полужизни препарата в сыворотке крови составили 32,1 и 24,1 ч соответственно ( $p < 0,04$ ). Для выяснения механизмов и причин изменения фармакокинетики L-T<sub>4</sub> во время беременности целесообразно проведение отдельных исследований.

### 13. Темпы развития манифестных гипо- или гипертиреоза аутоиммунного генеза: проспективное исследование

Effraimidis G., Strieder T.G., Tijssen J.G., Wiersinga W.M. *Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study* // *Eur. J. Endocrinol.* 2010.

Цель работы — изучить темпы прогрессирования эутиреоза в гипо- или гипертиреоз при аутоиммунном поражении ЩЖ.

**Материал и методы.** Представленное исследование явилось частью 5-летнего проспективного Амстердамского исследования, в котором приняли участие 790 женщин, имеющих родственников I или II степени родства с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ. Функция ЩЖ оценивалась ежегодно. По возрасту участницы группы контроля не отличались от основной группы.

**Результаты.** Исходно у пациенток, у которых в последующем развился гипотиреоз ( $n = 38$ ), уровни ТТГ были выше, а концентрации св. Т<sub>4</sub> ниже, чем у 76 пациенток группы контроля; различия между группами определялись за год до выявления гипотиреоза. В то же время у пациенток, у которых в после-

дующем развился гипертиреоз ( $n = 13$ ), ни ТТГ, ни св.  $T_4$  исходно и за год до его выявления не отличались от таковых в группе контроля ( $n = 26$ ). Распространенность носительства АТ-ТПО по сравнению с группой контроля была выше как у пациенток с гипо-, так и гипертиреозом. Гипотиреоз развивался быстрее у курящих женщин ( $p = 0,083$ ) и чаще в послеродовом периоде ( $p = 0,006$ ), в то время как гипертиреоз чаще манифестировал на фоне беременности ( $p = 0,063$ ).

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие гипотиреоза — постепенный процесс, требующий нескольких лет, а гипертиреоз развивается быстрее, в течение нескольких месяцев.

#### **14. Содержание Zn в эритроцитах; транзиторный гипотиреоз при безболевым тиреоидите и перманентный гипотиреоз**

*Kuriyama C., Mori K., Nakagawa Y. et al. Erythrocyte zinc concentration as an indicator to distinguish painless thyroiditis-associated transient hypothyroidism from permanent hypothyroidism // J. Endocrin. 2010.*

Содержание цинка в эритроцитах (RBC Zn) отражает средний уровень тиреоидных гормонов пациента за предшествующие несколько месяцев.

Цель исследования — выяснить, может ли определение RBC Zn использоваться для дифференциальной диагностики транзиторного гипотиреоза при безболевым тиреоидите и перманентного гипотиреоза. Содержание Zn в эритроцитах оценивалось у 30 пациентов с АИТ и у 7 пациентов с безболевым тиреоидитом, у которых ранее выявлялся транзиторный тиреотоксикоз. RBC Zn было значимо ниже у пациентов с транзиторным гипотиреозом, чем

у пациентов с перманентным гипотиреозом. Была выявлена положительная корреляция между уровнями ТТГ и RBC Zn (уровень ТТГ при транзиторном гипотиреозе оказался значимо ниже).

Таким образом, для дифференциальной диагностики транзиторного гипотиреоза может исследоваться содержание Zn в эритроцитах, что позволит избежать излишне длительного назначения L- $T_4$ .

#### **15. Нарушения менструального цикла при различных заболеваниях ЩЖ**

*Kakuno Y., Amino N., Kanoh M. et al. Menstrual disturbances in various thyroid diseases // J. Endocrin 2010.*

Распространенность нарушений менструального цикла (вторичной аменореи, гипоменореи, олигоменореи, полименореи и нерегулярного менструального цикла) была изучена среди 586 пациенток, страдающих болезнью Грейвса (БГ), 111 пациенток с гипотиреозом, 558 женщин с АИТ на стадии эутиреоза, 202 пациенток с безболевым тиреоидитом и 595 женщин с опухолями ЩЖ. Распространенность во всех группах не отличалась от таковой в группе контроля ( $n = 105$ ). Однако у пациенток с выраженным тиреотоксикозом была выявлена повышенная распространенность вторичной аменореи (2,5%) и гипоменореи (3,7%) по сравнению с таковой при умеренном тиреотоксикозе (0,2 и 0,9% соответственно). У пациенток с выраженным гипотиреозом распространенность нарушений менструального цикла также была выше (34,8%), чем при умеренном гипотиреозе (10,2%).

**Заключение.** Нарушения менструального цикла при дисфункции ЩЖ оказались менее распространены, чем считалось ранее.