

## НОВОСТИ МИРОВОЙ ТИРЕОИДОЛОГИИ

Перевод А.Е. Шведовой

### 1. Легкие изменения уровня ТТГ в большинстве случаев транзиторны

*Meyerovitch J., Rotman-Pikielny P., Sherf M., Battat E., Surks M.I. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. Arch Intern Med 2007;167:1533-8.*

Субклинические нарушения функции щитовидной железы, проявляющиеся повышенным или пониженным уровнем ТТГ в сочетании с нормальной концентрацией свободного тироксина, довольно часто встречаются у взрослых.

Целью данного исследования стало определение частоты, с которой врачи первичного звена назначали определение ТТГ сыворотки, а также течение заболевания у пациентов с субклиническими нарушениями функции железы, не получавшими лечения. Исследуемая группа состояла из всех пациентов в возрасте 21 года и старше, в чей план обследования входило определение уровня ТТГ (референсные значения, 0,35–5,5 мМЕ/л) в 2002 г.; пациенты наблюдались до 2006 г. Пациенты с заболеваниями щитовидной железы, а также с измененными значениями ТТГ в анамнезе исключались из исследования; в него также не вошли беременные на момент определения ТТГ женщины и пациенты, получавшие лечение препаратами, влияющими на тиреоидную функцию.

**Результаты.** Определение уровня ТТГ по крайней мере один раз, было проведено у 422 242 пациентов (278 155 женщин и 144 987 мужчин), 18% вошли в план исследования. Наиболее часто ТТГ определялся у женщин и мужчин в возрасте от 40 до 79 лет (примерно 30 и 20%, соответственно). У 21 003 пациентов (5%) уровень ТТГ выходил за пределы нор-

мальных значений. Концентрация свободного Т4 была измерена в сыворотке 18 693 пациентов из 21 003 человек (89%), имевших отклонения уровня ТТГ. Среди этих пациентов, у 70% при ТТГ более 10 мМЕ/л, и у 93% при ТТГ 5,6–10 мМЕ/л определялись нормальные значения св. Т4, что указывало на субклинический гипотиреоз. 91% пациентов, чей уровень ТТГ был менее 0,35 мМЕ/л, имели нормальные значения св. Т4, что указывало на субклинический тиреотоксикоз. В течение 5-летнего периода наблюдения, 15 081 пациент (4%) получали лечение по поводу гипотиреоза или тиреотоксикоза после одного или более измерений сывороточного ТТГ. Среди оставшихся 407 161 пациента, уровень ТТГ был измерен однократно у 60612 человек (15%), и два и более раз – у 346 529 человек (85%). Средний интервал между первым и вторым измерениями составил 19 мес. Почти все пациенты с исходно нормальными значениями ТТГ имели нормальные значения и при повторном определении (табл. 1).

Среди пациентов с исходно отклоненными от нормы показателями, многие имели нормальный уровень ТТГ при повторном определении. Среди пациентов со значениями ТТГ 5,5–10,0 мМЕ/л при первом измерении, только у 2,9% при втором определении ТТГ оказался более 10 мМЕ/л. Авторы делают следующие выводы: среди пациентов в возрасте старше 21 года распространенность отклонения уровня ТТГ от нормы довольно низка. При повторном исследовании, уровень ТТГ оказывается нормальным практически у всех пациентов с исходно нормальным уровнем ТТГ, а также у большинства нелеченых пациентов, имевших отклонения от нормы при первом обследовании.

**Таблица 1.** Результаты повторного измерения уровня ТТГ сыворотки у 346 549 амбулаторных пациентов

Второе значение ТТГ (мМЕ/л)	Значение ТТГ сыворотки при первом измерении (мМЕ/л)			
	Норма (n = 334 572), %	>10 (n = 669), %	>5,5–10 (n = 7533), %	<0,35 (n = 3775), %
Норма	98	28	62	52
>10	0,1	35	2,9	0,6
>5,5–10	1,4	36	35	1,2
<0,35	0,6	0,4	0,3	47

Сумма не равняется 100% по причине округления

## 2. Тяжесть офтальмопатии и вероятность ремиссии тиреотоксикоза при болезни Грейвса

*Eckstein A.K., Lax H., Losch C., Glowacka D., Plicht M., Mann K., Esser J., Morgenthaler N.G. Patients with severe Graves' ophthalmopathy have a higher risk of relapsing hyperthyroidism and are unlikely to remain in remission. Clin Endocrinol (Oxf) 2007;67:607–12.*

Некоторые пациенты с аутоиммунным тиреотоксикозом имеют офтальмопатию. Считается, что ее наличие указывает на более тяжелое течение болезни Грейвса. Это исследование было проведено с целью оценки влияния тяжести офтальмопатии, а также других факторов на естественное течение тиреотоксикоза при болезни Грейвса. Исследование включало 158 пациентов с болезнью Грейвса и офтальмопатией. Критериями включения были манифестация офтальмопатии в течение предшествующих 6 мес, терапия тиреостатиками в течение, по меньшей мере одного года и период наблюдения не менее 18 мес. Ремиссия тиреотоксикоза констатировалась в случае, если пациент сохранял эутиреоидный статус в течение одного года после прекращения тиреостатической терапии. Пациенты с рецидивом тиреотоксикоза получали лечение тиреостатиками, радиоактивным йодом либо хирургическое лечение. Пациенты проходили обследование с трехмесячными интервалами до стабилизации офтальмопатии по меньшей мере в течение полугода или до оперативного лечения офтальмологической патологии. Активность офтальмопатии оценивалась по 10-балльной Шкале Клинической Активности (CAS) – основанной на глазной эритеме, покраснении, отеке и нарушении функции (0, неактивная; 10, активная). Тяжесть офтальмопатии оценивалась по шкале NOSPECS (0, нет признаков; 16, выраженные признаки). Сывороточная концентрация антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) измерялась с помощью рецепторного анализа (норма <1,0 МЕ/л). Пациентам с количеством баллов более 2 по Шкале Клинической Активности была назначена терапия глюкокортикоидами (перорально или внутривенно); пациентам с ограничением подвижности глазного яблока или возрастанием активности после глюкокортикоидной терапии была предложена рентгенотерапия на область орбит. По прошествии 11–14 мес после манифестации офтальмопатии, пациенты были разделены на две группы в соответствии с вариантом течения ЭОП: легкое течение, CAS < 4 и NOSPECS < 5, и тяжелое течение, CAS ≥ 4 и NOSPECS ≥ 5. Результаты: появление офтальмопатии предшествовало возникновению симптомов тиреотоксикоза у 11 пациентов (7%), возникло одновременно с тиреотоксикозом у 79 пациентов (50%), у 38 пациентов (24%)

Таблица 2. Характеристика пациентов с ЭОП (легкого и тяжелого течения)

	Легкое течение (n=65)	Тяжелое течение (n=93)
Женщины/мужчины	60/5	80/13
Возраст (медиана, лет)	47	53
Курильщики	32(49%)	67 (72%)
Глюкокортикоидная терапия	49 (75%)	88 (95%)
Облучение орбит	20 (31%)	88 (95%)
Однолетняя ремиссия БГ	27 (42%)	7 (8%)
Рецидив тиреотоксикоза	38 (58%)	86 (92%)

ЭОП возникла после манифестации тиреотоксикоза, а у 30 человек (19%) симптомы офтальмопатии появились после рецидива тиреотоксикоза или деструктивной терапии. Течение офтальмопатии было мягким у 65 пациентов (41%) и тяжелым у 93 (59%). Медиана периода наблюдения после установления диагноза тиреотоксикоза и манифестацией симптомов офтальмопатии в этих двух группах была сходной (46 против 41 мес и 35 против 36 мес, соответственно). Однако группы различались по возрасту, лечению офтальмопатии и отношению к курению (табл. 2).

По прошествии одного года после курса терапии тиреостатиками, 27 пациентов с легким течением офтальмопатии (42%) сохраняли эутиреоидный статус, тогда как в группе тяжелого течения ЭОП это количество составило 7 человек (8%). Значения АТ-рТТГ у пациентов с легким и тяжелым течением ЭОП через 6 мес после манифестации симптомов офтальмопатии были 2,2 и 15,6 МЕ/л соответственно, а через год после курса тиреостатической терапии – 1,3 и 6,3 МЕ/л, соответственно. Высокие значения АТ-рТТГ в этот период имели высокую прогностическую ценность в отношении рецидива тиреотоксикоза. Возраст, пол и отношение к курению не были ассоциированы с рецидивирующим течением тиреотоксикоза. Авторы делают вывод о том, что пациенты с тяжелым течением эндокринной офтальмопатии или высокими значениями АТ-рТТГ через год после окончания тиреостатической терапии более склонны к рецидивирующему течению тиреотоксикоза.

## 3. Заместительная терапия при субклиническом гипотиреозе не имеет преимуществ: данные Кокрановского обзора

*Villar H.C., Saconato H., Valente O., Atallah A.N. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD003419.*

Субклинический гипотиреоз (СГ) (повышенный уровень ТТГ сыворотки в сочетании с нормаль-

ными уровнями св.Т4) является распространенным состоянием, однако данные о пользе заместительной терапии СГ противоречивы. Для выяснения эффективности лечения был проведен объединенный анализ исследований, касающихся заместительной терапии тироксином у пациентов с СГ. Для идентификации рандомизированных контролируемых исследований эффективности терапии тироксином по сравнению с плацебо у пациентов с субклиническим гипотиреозом, проведен поиск по множественным базам данных опубликованных статей (MEDLINE, EMBASE), базам данных клинических исследований и спискам ссылок. Первичными исходами считались эффекты тироксина или плацебо на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, симптомы гипотиреоза и качество жизни (включая когнитивные и эмоциональные функции). Вторичными исходами считались изменения кардиальной функции, концентрации липидов сыворотки и минеральной плотности костей. Также оценивались изменения концентрации ТТГ сыворотки и побочные эффекты лечения (симптомы тиреотоксикоза).

**Результаты.** Обнаружено 12 исследований, удовлетворяющих критериям включения. Эти исследования проведены на 350 пациентах, большинство из которых составили женщины, чей средний возраст в 9 исследованиях – 35 лет, в остальных трех исследованиях все пациенты были старше 50 лет. 7 исследований включали пациентов с заболеваниями щитовидной железы, тогда как в 5 исследованиях пациенты не имели тиреоидной патологии в анамнезе. Концентрация ТТГ у большинства пациентов не превышала 15 мМЕ/л (наибольшая концентрация – 55 мМЕ/л). Доза тироксина титровалась до достижения нормальных уровней ТТГ сыворотки; средние окончательные дозы варьировали от 65 до 150 мкг в сутки. Продолжительность исследований составила от 6 до 14 мес. В ходе проведения пяти исследований ни один пациент не выбыл; при проведении четырех исследований выбыли менее 10% пациентов. Концентрации ТТГ были ниже после окончания терапии тироксином по

сравнению с плацебо во всех девяти исследованиях (335 пациентов), где сообщалось о результатах определения ТТГ. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность не оценивалась ни в одном из исследований. Результаты анализа других первичных, а также вторичных исходов, приведены в табл. 3.

В четырех исследованиях (138 пациентов) сообщается о побочных эффектах лечения, которые не различались в группе терапии тироксином и в группе плацебо.

**Выводы.** Симптомы гипотиреоза, качество жизни, концентрация липидов сыворотки и кардиальная функция при назначении заместительной терапии у пациентов с субклиническим гипотиреозом не отличаются от таковых в группе плацебо.

#### 4. Зоб ассоциирован с уровнем ИРФ-1 в крови

*Volzke H., Friedrich N., Schipf S., Haring R., Lüdemann J., Nauck M., Dörr M., Brabant G., Wallaschofski H. Association between serum insulin-like growth factor-I levels and thyroid disorders in a population-based study. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4039–45.*

Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИРФ-1) может участвовать в увеличении объема щитовидной железы, а также в формировании узлового зоба. Для уточнения такой возможности, было предпринято исследование взаимоотношений между сывороточными концентрациями ИРФ-1 и патологией щитовидной железы в большой группе здоровых лиц. Изучаемая группа состояла из 3662 здоровых лиц (1746 женщин, 1916 мужчин; возраст от 27 до 71 года), которые были включены в популяционное исследование в одном из регионов Германии. Исключались беременные женщины, а также лица с патологией щитовидной железы в анамнезе и пациенты, принимающие тиреоидные гормоны либо тиреостатики. Демографические и клинические характеристики участников оценивались с помощью интервью. Концентрации ИРФ-1 и ТТГ измерялись методом иммунологического анализа; объем щитовидной железы

Таблица 3. Результаты терапии тироксином или плацебо у пациентов с СГ

Исход	Кол-во исследований	Кол-во пациентов	Исследования с преимуществом Т4	Суммарное преимущество терапии Т4
Симптомы гипотиреоза	7	289	1	Нет
Качество жизни	3	200	1	Нет
Холестерин сыворотки	6	255	1	Да
Холестерин ЛНП	4	188	1	Нет
Холестерин ЛВП	4	188	0	Нет
Триглицериды	5	221	0	Нет
Кардиальная функция	4	132	6	Анализ не проведен
Минеральная плотность костей (L2–L4)	2	47	0	Нет

и наличие узловых образований диаметром более 1 см оценивались ультрасонографически. Зоб определялся как объем щитовидной железы более 18 мл у женщин и более 25 мл у мужчин.

**Результаты.** Медиана концентрации ИФР-1 в сыворотке составила 135 нг/мл у женщин и 131 нг/мл у мужчин. При разделении на тертили, (<112, 112 - 156, и >156 нг/мл), женщины и мужчины в соответствующем верхнем тертиле оказались моложе и имели более низкие значения индекса массы тела по сравнению с лицами из “нижнего” тертила. Доля курильщиков была выше в верхнем тертиле как среди мужчин, так и среди женщин. Экскреция йода с мочой (разброс средних значений в трех тертилях у женщин и мужчин, 104–136 мкг/дл), концентрация ТТГ сыворотки, а также частота встречаемости низких значений ТТГ была сходной у женщин и мужчин в каждом тертиле, за исключением того факта, что медиана концентрации ТТГ была немного выше у мужчин в верхнем тертиле. Частота зоба оказалась одинаковой у женщин и мужчин в трех тертилях (35, 36 и 31% у женщин и 36, 42 и 37% у мужчин). Частота встречаемости узловых образований была ниже у женщин в верхнем тертиле (30, 22 и 16%), но у мужчин в зависимости от тертила не различалась (18, 18 и 14%). При анализе с поправкой на возраст, более высокие концентрации ИФР-1 в сыворотке были ассоциированы с зобом как у женщин, так и у мужчин, с узловыми образованиями у мужчин, и более низкими значениями ТТГ сыворотки у женщин (табл. 4).

Аналогичные результаты получены после введения поправки на индекс массы тела, отношение к курению и экскрецию йода с мочой. Авторы делают следующий **вывод:** концентрации ИФР-1 имеют тенденцию быть более высокими у женщин и мужчин с увеличенным объемом щитовидной железы, у мужчин с узловыми образованиями щитовидной

**Таблица 4.** Соотношение рисков для зоба в соответствии с сывороточными концентрациями ИФР-1 у женщин и мужчин

	ИФР-1 (нг/мл)		
	<111	111–156	>156
Зоб			
женщины	1.0	1.39*	1.57*
мужчины	1.0	1.45*	1.92*
Узловые образования			
женщины	1.0	1.13	1.29
мужчины	1.0	1.26*	1.52*
Низкий уровень ТТГ (<0,25 мМЕ/л)			
женщины	1.0	1.55*	1.75
мужчины	1.0	1.13	1.12*

\*p < 0.05

железы, а также у женщин с низкими значениями ТТГ сыворотки, что позволяет предположить, что ИФР-1 обладает слабым тиреоид-стимулирующим действием.

### 5. Тиреоидэктомия по поводу рака редко приводит к полной абляции ткани щитовидной железы

*Salvatori M., Raffaelli M., Castaldi P., Treglia G., Rufini V., Perotti G., Lombardi C.P., Rubello D., Ardito G., Bellantone R. Evaluation of the surgical completeness after total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. Eur J Surg Oncol 2007;33:648–54.*

У многих пациентов, перенесших тотальную тиреоидэктомию по поводу рака щитовидной железы, впоследствии обнаруживаются остатки тиреоидной ткани в ложе железы, что указывает на ее неполное удаление. Данное исследование было выполнено с целью систематической оценки завершенности тотальной тиреоидэктомии у пациентов, прооперированных по поводу рака. В исследовании участвовали 720 пациентов (572 женщины, 148 мужчин, средний возраст 49 лет), которым была выполнена тотальная тиреоидэктомия по поводу рака щитовидной железы в одной и той же клинике, в период между 1998-м и 2004 г. У 628 пациентов (87%) опухоль оказалась папиллярной карциномой, у 92 человек (13%) – фолликулярной карциномой; по классификации TNM у 198 пациентов (27%) диагностирована 1 стадия, у 381 (53%) – 2-я, у 128 (18%) – 3-я, и у 13 (2%) – 4-я. В исследование не вошли пациенты с метастазами в лимфоузлах или с отдаленными метастазами, а также с высоким уровнем антител к тиреоглобулину. По прошествии от 2 до 4 мес после хирургического на фоне стимуляции эндогенным ТТГ были измерены сывороточные уровни тиреоглобулина (ТГ) и 24-часовой захват <sup>131</sup>I. После этого пациенты получали радиойодтерапию в дозе от 50 до 150 мКи (1850–5550 МБк) (средняя доза, 54 мКи [2000 МБк]). Через 2–5 сут после радиойодтерапии проводилось сканирование всего тела. Размер тиреоидного остатка определялся по результатам сканирования области от щитовидного хряща до супрастеральной вырезки после радиойодтерапии. Все пациенты, у которых были выявлены остатки тиреоидной ткани, подверглись дальнейшему обследованию, включавшему диагностическое сканирование всего тела с <sup>131</sup>I через 6–10 мес, на фоне отмены терапии тироксином. Радиойодтерапия признавалась успешной в случае, если 24-часовой захват <sup>131</sup>I составлял ≤1%, не было видимых очагов захвата при последующем диагностическом сканировании, а концентрация тиреоглобулина в сыворотке ≤2 нг/мл. Пациенты, у которых на данный момент обнаруживался захват <sup>131</sup>I в проекции ло-

жа щитовидной железы, вновь получали курс радиоiodтерапии.

**Результаты.** Сканирование после проведения РЙТ не выявило остатков тиреоидной ткани у 50 из 720 пациентов (7%). Средний уровень 24-часового захвата <sup>131</sup>I у этих пациентов был 0,3% (от 0,1 до 1%); все эти пациенты имели уровень тиреоглобулина ≤2 нг/мл. Наиболее значимыми предикторами отсутствия видимых участков захвата I-131 при сканировании после РЙТ были уровень 24-часового захвата <sup>131</sup>I ≤1% и концентрация ТТГ сыворотки ≤2 нг/мл. У 670 пациентов (93%) сканирование после РЙТ выявило фокусы захвата в ложе щитовидной железы. Средний уровень 24-часового захвата <sup>131</sup>I у этих пациентов составил 2,9% (от 1,1 до 9,8%), а концентрация ТГ сыворотки – 8,0 нг/мл (от 2,3 до 69). Фокусы захвата радиопрепарата распределялись следующим образом: в области правой доли железы – 34%, в области левой доли – 28%, верхние полюсы долей – 18%, и область пирамидальной доли или щитовидного протока – 20%. Локусы захвата несколько реже обнаруживались в той доле, где располагалась карцинома, по сравнению с контрлатеральной долей. Терапия <sup>131</sup>I привела к успешному разрушению остатков тиреоидной ткани у 610 из 670 пациентов (91%), включая 582 из 656 пациентов (89%), получивших дозу 50 мКи (1850 МБк) и 28 из 41 пациента (68%), получивших дозу 100 мКи (3700 МБк). Делается **вывод** о том, что большинство пациентов, перенесших тотальную тиреоидэктомию по поводу папиллярного или фолликулярного рака, имеют остаточную ткань щитовидной железы, что определяется не только с помощью визуализации после проведения РЙТ, но и 24-часовым захватом <sup>131</sup>I более 1% и уровнем ТГ сыворотки >2 нг/мл на фоне стимуляции эндогенным ТТГ.

### 6. Папиллярный рак, сочетающийся с болезнью Грейвса, имеет обычный прогноз

*Yano Y., Shibuya H., Kitagawa W., Nagahama M., Sugino K., Ito K., Ito K. Recent outcome of Graves' disease patients with papillary thyroid cancer. Eur. J. Endocrinol. 2007;157:325–9.*

У некоторых пациентов болезнь Грейвса сочетается с карциномой щитовидной железы, которая может быть более агрессивной по сравнению с эутиреоидными пациентами – предполагается, что причиной этому может быть тиреоид-стимулирующее действие стимулирующих антител к рецептору ТТГ (сАТ к рТТГ). В данном исследовании “случай–контроль” авторы сравнивали исходы папиллярного рака щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса и у эутиреоидных пациентов. В период между 1994-м и 2004 г., в одной из японских клиник бы-

ло проведено ультразвукографическое исследование у 32 200 пациентов с болезнью Грейвса, которая диагностирована на основании наличия тиреотоксикоза, диффузного зоба и высоких концентрации АТ-рТТГ в сыворотке (измеренных с помощью рецепторного анализа). У пациентов с узловыми образованиями выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия; цитологическое заключение было диагностическим или подозрительным на наличие карциномы у 178 пациентов (0,6%). Узел оказался папиллярной карциномой у 157 пациентов, фолликулярной карциномой – у 8 пациентов, и медуллярной карциномой в одном случае; остальные 9 пациентов, а также 48 пациентов, у которых случайно обнаружены папиллярная карцинома в резецированной ткани железы, не принимали участия в дальнейшем исследовании. 134 человека из 154 пациентов с папиллярной карциномой получили хирургическое лечение в объеме тотальной или субтотальной тиреоидэктомии и лимфодиссекции, 20 – в объеме лобэктомии и диссекции лимфоузлов и 3 – в объеме лобэктомии. Исследование выполнено с участием 154 пациентов с болезнью Грейвса в сочетании с папиллярным раком (трое больных не явились на последующие визиты) и 176 эутиреоидных пациентов с папиллярным раком, сопоставимых по возрасту, полу и размеру опухоли, прооперированных в тот же период времени. Объем оперативного вмешательства в этой группе не описан. В течение периода наблюдения у пациентов определялись уровни тиреоглобулина сыворотки, проводилось УЗИ и другие визуализирующие исследования по показаниям. Медиана периода наблюдения составила 50 мес в группе с болезнью Грейвса и 54 мес в эутиреоидной группе. **Результаты:** пациенты с папиллярным раком имели сходные характеристики в обеих группах (табл. 5).

Обнаружена очень слабая обратная корреляция между концентрациями сАТ к рТТГ в сыворотке и размером опухоли ( $r = -0,19$ ;  $p = 0,02$ ) (фактически-

**Таблица 5.** Характеристики пациентов в группе тиреотоксикоза и эутиреоза

	Группа тиреотоксикоза	Группа эутиреоза
	(n = 154)	(n = 176)
Женщины/мужчины	135/19	151/25
Медиана возраста, лет	50 (16–76)	51 (17–75)
Медиана диаметра опухоли, см	0,9 (0,1–7,0)	1,0 (0,2–7,5)
Пациенты с мультифокальными опухолями	54 (35%)	50 (28%)
Пациенты с метастазами в л/у	69 (45%)	97 (55%)
Пациенты с отдаленным и метастазами (легкие)	2 (1%)	3 (2%)

ки она отсутствует). Уровень сАТ к рТТГ не коррелировал с наличием мультифокальной карциномы или метастазами в лимфоузлы. В течение периода наблюдения у 6 пациентов в группе тиреотоксикоза (4%) и у 18 пациентов в группе эутиреоза (10%) обнаружены персистенция опухоли или вновь возникшие метастазы в лимфоузлы; у 1 (1%) и у 4 пациентов (2%), соответственно, обнаружены удаленные метастазы. Один пациент из группы тиреотоксикоза и двое пациентов из эутиреоидной группы умерли от метастазов рака щитовидной железы. У 7 пациентов с болезнью Грейвса после операции возник рецидив тиреотоксикоза, ни у одного из этих пациентов не обнаружено рецидива рака. Авторы делают следующий **вывод**: характеристики, течение и исход папиллярного рака, обнаруженного с помощью ультразвуковой диагностики у пациентов с аутоиммунным тиреотоксикозом, не отличаются от таковых у эутиреоидных пациентов с сопоставимыми по размеру карциномами.

### 7. Признаки аутоиммунной патологии щитовидной железы при узловом зобе

*Rago T., Di Coscio G., Ugolini C., Scutari M., Basolo F., Latrofa F., Romani R., Berti P., Grasso L., Braverman L.E., Pinchera A., Vitti P. Clinical features of thyroid autoimmunity are associated with thyroiditis on histology and are not predictive of malignancy in 570 patients with indeterminate nodules on cytology who had a thyroidectomy. Clin Endocrinol (Oxf) 2007;67:363–9.*

Хронический аутоиммунный тиреоидит может быть диагностирован на основании серологических, ультразвуковых и гистопатологических признаков. В этом исследовании авторы изучали взаимоотношения между этими признаками у пациентов с узловым зобом, перенесших тиреоидэктомию, а также взаимосвязь этих признаков с наличием рака щитовидной железы. В исследовании участвовали 570 пациентов (446 женщин, 124 мужчины; средний возраст 45 лет), с гипофункционирующим узловым образованием и цитологическим диагнозом фолликулярной опухоли или опухоли из клеток Гюртля. У всех пациентов определялся уровень антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО) и тиреоглобулину (АТ к ТГ), степень экзогенности щитовидной железы по данным УЗИ и оценка лимфоцитарной инфильтрации узла и экстранодулярной ткани. Гипоэкзогенность признавалась легкой, умеренной или выраженной по сравнению с нормальной тиреоидной тканью. Все пациенты получили хирургическое лечение в объеме тотальной или парциальной тиреоидэктомии. По результатам гистологического исследования узлы были признаны доброкачественными или злокачественными, а лимфоцитарная инфильтрация — отсутствующей (<10 лимфоцитов в поле зрения под малым увеличением), легкой (<50 лимфоцитов в п/з), умеренной (50–100 лимфоцитов в п/з) или выраженной (>100 лимфоцитов в п/з).

рация — отсутствующей (<10 лимфоцитов в поле зрения под малым увеличением), легкой (<50 лимфоцитов в п/з), умеренной (50–100 лимфоцитов в п/з) или выраженной (>100 лимфоцитов в п/з).

**Результаты.** Концентрация АТ к ТПО или АТ к ТГ оказалась высокой у 122 из 570 пациентов (21%), титры обоих видов антител были повышены у 57 пациентов (10%). Диффузное изменение экзогенности выявлено у 115 пациентов (20%); из которых 98 (17%) имели легкую степень снижения экзогенности, и 17 (3%) — легкую или умеренную. Лимфоцитарная инфильтрация обнаружена у 117 пациентов (20%), ее степень была умеренной у 76 человек (13%) и тяжелой — у 41 человека (7%). Существовала конкордантность между тремя признаками аутоиммунного процесса. Например, у 36% пациентов с высокими титрами антитиреоидных антител в сыворотке обнаружено изменение экзогенности ткани железы, тогда как у пациентов с нормальными концентрациями антител эта цифра составила 16%. Узел щитовидной железы оказался злокачественным новообразованием у 135 из 570 пациентов (24%); в 110 случаях (81%) это была папиллярная карцинома (в большинстве случаев — ее фолликулярный вариант), у 16 пациентов (12%) обнаружен минимально инвазивный фолликулярный рак, и у 9 пациентов (7%) — другие виды рака. Среди 435 пациентов с доброкачественными узловыми образованиями, большинство (392 человека, 90%) имели фолликулярную или гюртлеклеточную аденому, либо гиперпластические узлы. Ни один из трех признаков аутоиммунной патологии не был ассоциирован с гистологическим диагнозом. Например, лимфоцитарная инфильтрация ткани щитовидной железы обнаружена у 28 пациентов из 135 человек с раком щитовидной железы (21%) и у 89 человек из 435 пациентов с доброкачественными узлами (20%). Среди 117 пациентов с лимфоцитарной инфильтрацией, у 106 пациентов (91%) инфильтрация выявлена и в ткани узла, и в экстранодулярной ткани. Делается **вывод** о том, что у пациентов с узловым зобом серологические, ультразвуковые и гистопатологические признаки аутоиммунного процесса часто бывают конкордантны, однако частота встречаемости этих признаков одинакова у пациентов с раком щитовидной железы и доброкачественными узловыми образованиями.

### 8. Коагуляция и фибринолиз при нарушениях функции щитовидной железы

*Squizzato A., Romualdi E., B Iler H.R., Gerdes V.E. Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jul;92(7):2415–20.*

У пациентов с избытком и дефицитом тиреоидных гормонов описаны различные изменения в системе коагуляции и фибринолиза. Целью этого систематического обзора было обобщение данных об эффекте тиреотоксикоза и гипотиреоза на эти системы. В электронных базах данных MEDLINE и EMBASE был произведен компьютерный поиск всех опубликованных исследований типа “случай-контроль” или интервенционных когортных исследований, в которых оценивались эффекты тиреотоксикоза или гипотиреоза на свертывающую и противосвертывающую системы *in vivo*. Исследования разделены на три группы в соответствии с балльной системой: исследования высокого, среднего и низкого качества. Было найдено 36 статей. По причине того, что в нескольких документах описаны несколько исследований, в систематический обзор включены 39 исследований случай-контроль и 24 интервенционных когортных исследования. Не было обнаружено ни одного исследования высокого качества. Три (7,7%) исследования “случай-контроль” и восемь (33,3%) когортных исследований отнесены в группы среднего качества. В этих исследованиях изучались, в общей сложности, 19 тестов. Эти тесты выявили состояние гипокоагуляции при манифестном гипотиреозе и состояние гиперкоагуляции при манифестном тиреотоксикозе. Делается **вывод** о том, что клинически явный тиреотоксикоз и гипотиреоз модифицируют баланс коагуляции и фибринолиза, что указывает на избыток или дефицит тиреоидных гормонов в качестве возможного главного патофизиологического механизма. Пациенты с манифестным тиреотоксикозом или гипотиреозом, по всей видимости, имеют повышенный риск тромбозов и кровотечений соответственно.

### 9. Антитела к щитовидной железе в третьем триместре беременности и нарушения слуха у потомства

*Wasserman E.E., Nelson K., Rose N.R. et al. Maternal thyroid autoantibodies during the third trimester and hearing deficits in children: An epidemiologic assessment. Am. J. Epidemiol. 2007 (in print).*

Повышенный уровень антитиреоидных антител у матери ассоциирован с бесплодием, невынашиванием и неврологическим дефицитом у плода, включая нарушения когнитивной функции. До сих пор не установлено, ассоциировано ли наличие антител к тиреоидной пероксидазе с нейросенсорной тугоухостью (НСТ). Авторы протестировали хранящиеся образцы сыворотки, взятые у матерей 1736 детей в третьем триместре беременности, на наличие АТ к ТПО с использованием техники энзимо-связанного иммунологического анализа. Матери детей, включен-

ных в исследование, в 1959–1965 гг. во время беременности участвовали в Совместном Перинатальном проекте (г. Балтимор, штат Мериленд). Аудиологическое обследование проводилось детям в возрасте 8 лет, по результатам обследования идентифицировались случаи НСТ. НСТ выявлена у 22,7% детей, чьи матери имели повышенный титр АТ к ТПО ( $\geq 62,5$  МЕ/мл), тогда как у остальных детей доля НСТ составила 4,3%. Достоверность различий сохранялась после введения поправки на расу, возраст и наличие гипотиреоза у матери (относительный риск 7,5; 95% доверительный интервал: 2,4, 23,3). В случае, если для повышенного уровня АТ-ТПО использовалась точка деления  $\geq 31,25$  МЕ/мл, ассоциация с НСТ сохранялась (относительный риск 5,7; 95% доверительный интервал: 2,1, 15,6). Направление и величина ассоциации не изменялись при использовании альтернативного метода выявления случаев НСТ. Полученные данные позволяют предположить, что воздействие материнских АТ к ТПО в антенатальной периоде ассоциировано с нарушением развития слуха.

### 10. Влияние лечения рака щитовидной железы радиоактивным йодом на половую функцию у мужчин

*Sawka A.M., Lea J., Alshehri B. et al. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 (in print).*

При обсуждении радиойодтерапии (РЙТ) у пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЩЖ) важным вопросом является возможное влияние лечения на половую функцию. В данном систематическом обзоре суммируются результаты контролируемых исследований, касающихся эффекта РЙТ на половую функцию у мужчин с ВДРЩЖ в анамнезе. Поиск проведен с использованием девяти электронных баз данных. Все найденные рефераты и статьи независимо анализировались двумя экспертами. Было проанализировано 334 реферата и 59 полнотекстовых статей, после чего 7 статей включены в обзор. В долгосрочных исследованиях, изучавших эффект однократной РЙТ в дозе  $\leq 150$  мКи, уровни ФСГ и ЛГ сыворотки поднимались в период со 2-го по 6-й мес после РЙТ, нормализация происходила к 18-му мес; уровень тестостерона в сыворотке значимо не изменялся. В одном исследовании уровни ФСГ через 18 мес после РЙТ оставались повышенными (на 27% после РЙТ в дозе 351-594 мКи и на 81% после РЙТ в дозе  $> 594$  мКи). Кумулятивная доза РЙ коррелировала с результатами измерений ФСГ при последующем наблюдении. В одном из исследований примерно у 1 из

8 мужчин спустя год после РЙТ наблюдалась олигоспермия. Процент бесплодия, невынашивания беременностей и врожденных дефектов развития у потомства не оценивался, однако исследования были ограничены небольшим размером выборки и сбором информации с помощью анкетирования. Делается вывод о том, что нарушения тестикулярной функции довольно часто встречаются в течение нескольких месяцев после однократно проведенной РЙТ по поводу ВДРЩЖ. Биохимические нарушения обычно исчезают в течение 18 мес после назначения РЙТ в однократной дозе <150 мКи. Риск возникновения стойкой половой дисфункции повышается после повторной РЙТ либо при использовании высоких кумулятивных активностей РЙ. Для изучения эффекта РЙТ на мужские гонады, а также на потомство, требуются контролируемые проспективные исследования с длительным периодом наблюдения.

### 11. Нарушения функции щитовидной железы при терапии амиодароном

*Batcher E.L., Tang X.C., Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J., Hershman J.M., for the SAFE-T investigators. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. Am J Med 2007;120:880–5.*

Гипотиреоз, как и тиреотоксикоз, хорошо известны в качестве побочных эффектов амиодарона, однако относительная частота их возникновения изучена недостаточно. В этом проспективном исследовании проводилось измерение уровня ТТГ через регулярные интервалы в большой группе пациентов с фибрилляцией предсердий, получавших лечение амиодароном, соталолом или плацебо. Исследование проведено на 612 пациентах (607 мужчин, 5 женщин; средний возраст, 67 лет) с постоянной формой фибрилляции предсердий, получавших варфарин. Пациенты рандомизированы в группы амиодарона, соталолом или плацебо. В данном исследовании группы соталолом и плацебо комбинированы. После лечения в течение 4 недель, пациентам с сохраняющейся фибрилляцией предсердий выполнялась электрическая кардиоверсия. Пациенты с синусовым ритмом продолжали назначенное лечение, однако варфарин отменялся. Пациенты с постоянной или рецидивирующей фибрилляцией предсердий, которые затем получали известное лечение соталолом или амиодароном, были исключены из исследования. Период наблюдения во всех случаях составил не менее одного года. Сердечный ритм оценивался с помощью еженедельного мониторинга по телефону. Уровень ТТГ сыворотки (референсные значения, 0,35–4,5 мМЕ/л) определялся в начале исследования, спустя 3 и 6 мес, и затем каждые полгода (продолжительность периода наблюде-

**Таблица 6.** Частота встречаемости низких и высоких концентраций ТТГ в группах амиодарона и соталолол/плацебо.\*

ТТГ сыворотки	Амиодарон (n = 247)	Соталолол/плацебо (n = 299)
<0,35 мМЕ/л	13 (5%)	7 (2%)
>4,5–10 мМЕ/л	62 (25%)	19 (6%)**
>10 мМЕ/л	12 (5%)	1 (0,3%)**

\*За исключением пациентов с отклонением ТТГ от нормы в начале исследования и пациентов из группы соталолол/плацебо, впоследствии получавших лечение амиодароном.

\*\*p < 0,01 по сравнению с группой амиодарона.

ния неизвестна). Уровень тироксина (Т4) не измерялся. Заместительная терапия тироксином назначалась по усмотрению лечащего врача.

**Результаты.** Исходные характеристики пациентов в группе амиодарона и в группе соталолол/плацебо не отличались. Во время лечения между группами не наблюдалось различий в частоте встречаемости низких значений ТТГ, однако высокие значения ТТГ чаще регистрировались в группе амиодарона (табл. 6).

Общий относительный риск для высоких значений ТТГ в группе амиодарона по сравнению с группой соталолол/плацебо составил 4,5 и не отличался в подгруппах, выделенных по признаку возраста, наличия диабета, ишемической болезни сердца и продолжительности фибрилляции предсердий. Среди 74 пациентов из группы амиодарона с высокими значениями ТТГ сыворотки, повышение ТТГ сохранялось через 3 мес у 43 человек (58%), а через 6 мес – у 56 (76%). В большинстве случаев это повышение сохранялось и спустя год. Среди 20 пациентов с высокими значениями ТТГ из группы соталолол/плацебо, у 10 (50%) это повышение сохранялось через 3 мес, и у 16 (80%) – через 6 мес. Пациентам из группы амиодарона, а также пациентам с высокими значениями ТТГ во время исследования чаще назначалась терапия тироксином. Авторы делают вывод о том, что гипотиреоз, проявляющийся высокими значениями ТТГ сыворотки, часто встречается у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих лечение амиодароном. Гипотиреоз часто возникает в течение первых месяцев лечения и не ассоциирован с другими характеристиками пациентов.

### 12. Лечение зоба при помощи радиоактивного йода на фоне введения рекомбинантного ТТГ

*Bonnema S.J., Nielsen V.E., Boel-Jørgensen H. et al. Improvement of goiter volume reduction after 0.3 mg recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy in patients with a very large goiter: a double-blind, randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Sep;92(9):3424–8.*

Результаты усиления эффекта радиоiodтерапии (РЙТ) с помощью использования рекомбинантного человеческого ТТГ (рчТТГ) у пациентов с очень большим объемом зоба не оценивался в двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях.

В данном исследовании участвовали 22 пациента (22 женщины в возрасте от 37 до 87 лет) с многоуловым зобом большого объема (медиана объема – 160 мл, 99-440 мл). Пациентки рандомизированы в две группы: группа плацебо (n = 15) и группа рчТТГ в дозе 0,3 мг (n = 14) за 24 ч до радиоiodтерапии. Объем зоба мониторировался с помощью МРТ.

**Результаты.** В большинстве случаев объем зоба не изменялся спустя 1 нед после РЙТ в обеих группах, однако наибольшие отклонения от исходного объема наблюдались в группе рчТТГ. Спустя 12 мес, медиана размеров зоба уменьшилась со 170 до 121 мл в группе плацебо и со 151 до 72 мл в группе рчТТГ, соответственно (внутри группы:  $p = 0,001$ ; между группами:  $p = 0,019$ ). Уменьшение размеров зоба составило  $34,1 \pm 3,2\%$  и  $53,3 \pm 3,3\%$ , соответственно

(между группами:  $p < 0,001$ ). В группе плацебо уменьшение размеров зоба положительно коррелировало с оставшейся в железе дозой радиоактивного йода, тогда как в группе рчТТГ подобная взаимосвязь отсутствовала. Неблагоприятные эффекты, в основном связанные с болью в области железы и сдавлением органов шеи, чаще встречались в группе рчТТГ. Спустя 12 мес после лечения, связанные с зобом жалобы существенно уменьшились, и различия между группами исчезли. У одной пациентки из группы плацебо и у 3 из группы рчТТГ развился гипотиреоз.

Делается **вывод** о том, что РЙТ на фоне стимуляции рчТТГ приводит к более значимому уменьшению объема при очень больших размерах зоба (более чем на 50%) по сравнению с изолированным применением РЙТ, однако использование рчТТГ ассоциировано с более частым возникновением побочных эффектов. Наши данные позволяют предположить, что механизм действия рчТТГ заключается не только в улучшении захвата радиоактивного йода щитовидной железой.