

## НОВОСТИ МИРОВОЙ ТИРЕОИДОЛОГИИ (выпуск 4, 2012)

Перевод М.А. Свиридоновой, Ю.А. Мануйловой и А.Е. Шведовой

### 1. Врожденный гипотиреоз в азиатской популяции

**Epidemiology and clinical characteristics of congenital hypothyroidism in an Asian population: A nationwide population-based study**

Chen C.Y., Lee K.T., Lee C.T. et al.  
*J. Epidemiol.* 2012 Dec (в печати).

Распространенность врожденного гипотиреоза в западных странах увеличивается. По имеющимся данным, в азиатской популяции заболеваемость врожденным гипотиреозом еще выше. Промедление в диагностике и лечении врожденного гипотиреоза отражается на исходах заболевания. Авторы работы исследовали распространенность и клинические характеристики врожденного гипотиреоза на Тайване. Было выполнено ретроспективное исследование баз данных медицинского страхования за 1997–2008 гг. Особое внимание было уделено пациентам, рожденным в 1997–2003 гг. В ходе исследования оценивались возраст, в котором был диагностирован врожденный гипотиреоз, и клинические характеристики заболевания. Задержка умственного и физического развития оценивалась в соответствии с возрастом диагностики заболевания.

**Результаты.** Было выявлено 1482 случая врожденного гипотиреоза. Заболеваемость в течение 12-летнего периода составила 5,02 на 10 000 новорожденных. Среди 1115 пациентов наиболее распространенными признаками врожденного гипотиреоза оказались задержка умственного развития (9,6%), запоры (11,6%) и задержка физического развития (9,1%). Также были зафиксированы врожденные пороки развития сердца (7,7%), эпилепсия (2,7%) и детский церебральный паралич (3,2%). Риск задержки умственного [отношение шансов (ОШ) 3,180] и физического (ОШ 1,908) развития оказался выше в случаях диагностики заболевания в возрасте более 1 года.

**Заключение.** Заболеваемость врожденным гипотиреозом на Тайване выше, чем в западных странах. Ранняя диагностика заболевания снижает риск задержки умственного и физического развития.

### 2. Биоэквивалентность препаратов L-T<sub>4</sub>

**Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism**

Carswell J.M., Gordon J.H., Popovsky E. et al.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; Dec (в печати).

Управление по контролю качества лекарственных средств США допускает выпуск дженериков L-T<sub>4</sub> после подтверждения биоэквивалентности препаратов. Однако существует мнение о недостаточной чувствительности используемых фармакокинетических стандартов. Целью настоящего исследования была оценка биоэквивалентности препарата Synthroid и его дженерика от фирмы Sandoz (Princeton, NJ) у детей с манифестным гипотиреозом.

Было выполнено проспективное рандомизированное перекрестное исследование. Пациенты в течение 8 недель получали одну из форм препарата, а в течение последующих 8 недель – другую форму препарата. В исследование были включены дети ( $n = 31$ ) с уровнем ТТГ  $> 100$  мЕд/л. У 20 из них гипотиреоз был врожденным. Причиной гипотиреоза других 11 детей был аутоиммунный тиреоидит. В ходе исследования оценивались уровни ТТГ, св. Т<sub>4</sub> и св. Т<sub>3</sub>.

**Результаты.** Уровень ТТГ после 8 недель приема Synthroid оказался ниже, чем после приема препарата-дженерика ( $p = 0,002$ ). Статистически значимых различий по уровню тиреоидных гормонов получено не было. При анализе подгрупп было обнаружено, что различия по уровню ТТГ были получены за счет группы детей с врожденным гипотиреозом ( $p = 0,0005$ ). Пациенты с врожденным гипотиреозом требовали более высоких доз L-T<sub>4</sub> ( $p < 0,0004$ ) и были моложе ( $p = 0,003$ ), но не были резистентны к лечению; у 15 из 16 пациентов с врожденным гипотиреозом наблюдалась либо агенезия, либо тяжелая дисгенезия щитовидной железы. Полученные различия оставались статистически значимыми после поправки на возраст.

**Заключение.** Оригинальный препарат Synthroid и его дженерик оказались небиоэквивалентными для пациентов с врожденным гипотиреозом, вероятно, из-за отсутствия остаточной продукции Т<sub>4</sub> собствен-

ной ЩЖ. Результаты исследования следует учитывать при лечении любых пациентов, требующих точного титрования дозы L-T<sub>4</sub>.

### 3. Субклинический гипотиреоз и дислипидемия

#### Association of lipids with oxidative stress biomarkers in subclinical hypothyroidism

*Santi A., Duarte M.M., de Menezes C.C., Loro V.L. Int. J. Endocrinol. 2012; Nov (в печати).*

Целью настоящего исследования была оценка биомаркеров окислительного стресса у больных субклиническим гипотиреозом (СГ) ( $n = 20$ ) и в группе контроля ( $n = 20$ ). В ходе исследования оценивались уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛВП), тиобарбитурореактивных веществ (ТВАРСs), каталазы, супероксиддисмутазы и арилэстеразы.

**Результаты.** Уровни ТГ, ЛНП, ТВАРСs и каталазы оказались выше у пациентов с субклиническим гипотиреозом, в то время как активность супероксиддисмутазы не отличалась в обеих группах. Активность арилэстеразы у пациентов с СГ оказалась более низкой. Была выявлена корреляция уровней липидов (ТГ и ЛНП) с биомаркерами окислительного стресса и уровнем ТТГ. Концентрации тиреоидных гормонов коррелировали только с уровнем ТГ. Кроме того, была выявлена корреляция ТТГ с ТВАРСs, активностью каталазы и супероксиддисмутазы.

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о том, что пациенты с СГ подвержены окислительному стрессу, что проявляется сниженной активностью арилэстеразы, усиленным окислением липидов и повышенной активностью каталазы. Гиперхолестеринемия, характерная для дисфункции щитовидной железы (а не для гипотиреоза как такового), представляется связанной с окислительным стрессом.

### 4. Лечение подострого тиреоидита

#### Initial treatment with 15 mg of prednisolone daily is sufficient for most patients with subacute thyroiditis in Japan

*Kubota S., Nishihara E., Kudo T. et al. Thyroid. 2012; Dec (в печати).*

Для облегчения умеренных и тяжелых симптомов подострого тиреоидита рекомендуют пероральное назначение глюкокортикоидов. Тем не менее представление об оптимальных дозах преднизолона в таких

случаях носит лишь эмпирический характер. В данном исследовании была изучена эффективность одной из схем лечения: в качестве исходной дозы пациентам были рекомендованы 15 мг преднизолона с постепенным снижением на 5 мг каждые 2 недели.

**Материал и методы.** С февраля 2005 г. по декабрь 2008 г. клинику посетили 384 пациента с впервые диагностированным подострым тиреоидитом. В исследование были включены 219 пациентов. Продолжительность приема той или иной дозы преднизолона могла быть увеличена, как и сама доза препарата могла быть повышена до исходной, если пациенты продолжали жаловаться на боли в шее или уровень С-реактивного белка (СРБ) оставался повышенным. В ходе исследования оценивались также тяжесть тиреотоксикоза и частота исходов подострого тиреоидита в гипотиреоз в группах пациентов, получавших преднизолон в течение 6 нед и в течение 12 нед и более.

**Результаты.** Количество пациентов, состояние которых нормализовалось в течение 6 нед и не ухудшалось впоследствии, составило 113 (51,6%); количество пациентов, излеченных в течение 7–8 нед, — 61 (27,9%). Самый длинный срок лечения составил 40 нед. Семь пациентов (3,2%) потребовали увеличения дозы преднизолона. Исходные уровни тиреоидных гормонов оказались статистически значимо выше в группе пациентов, излечившихся в течение 6 нед, чем в группе пациентов, потребовавших более длительной терапии ( $p < 0,05$ ). По уровню СРБ, соотношению мужчины/женщины, массе тела и возрасту никаких различий между группами получено не было. Различий по частоте исходов подострого тиреоидита в гипотиреоз также не было выявлено ( $p = 0,0632$ ).

**Заключение.** Схема лечения подострого тиреоидита с исходной дозой преднизолона 15 мг и постепенным снижением по 5 мг каждые 2 нед является эффективной и безопасной. Тем не менее 20% пациентов с подострым тиреоидитом требуют более 8 нед терапии для полного купирования воспаления.

### 5. Энцефалопатия при аутоиммунном тиреоидите

#### Hashimoto's encephalopathy: Identification and long-term outcome in children

*Mamoudjy N., Korff C., Maurey H. et al. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2012; Dec (в печати).*

Целью исследования явились поиск случаев энцефалопатии Хашимото среди детей и оценка характерной неврологической симптоматики.

**Материал и методы.** Было выполнено ретроспективное исследование 42 детей с энцефалитом, в клинической картине которого преобладала острая

неврологическая симптоматика; у 8 из них были выявлены характерные черты энцефалопатии Хашимото. Клинические, ЭЭГ- и МРТ-характеристики головного мозга этих детей оценивались в сравнении с характеристиками других 34 детей. Клинические исходы их заболевания оценивались в сравнении с 14 детьми, страдающими тиреоидитом Хашимото.

**Результаты.** Все 8 детей с энцефалопатией Хашимото оказались девочками, при этом исходный уровень АТ-ТПО у них был очень высок ( $4043,3 \pm 2969,8$  МЕ/мл), несмотря на нормальные уровни  $T_4$  и ТТГ у 6 из них. У всех детей с энцефалопатией Хашимото отмечались нарушения при ЭЭГ-исследовании. МРТ выявила отклонения лишь у 4 из них. Рецидивы были отмечены у 5 детей, несмотря на пролонгирование стероидной терапии после предыдущего эпизода заболевания [в среднем на 18 дней (17–188) против 213 дней (14–518)]. Иммуносупрессивная терапия была проведена во всех 5 случаях рецидива и в 2 случаях на основании последующих контрольных обследований (после  $4 \pm 1,3$  лет). Средние уровни АТ-ТПО оказались значительно выше у детей с энцефалопатией Хашимото по сравнению с детьми, страдающими тиреоидитом Хашимото ( $4043,3 \pm 2969,8$  против  $1980,9 \pm 3449,9$  МЕ/мл,  $p = 0,03$ ). У 4 детей с энцефалопатией впоследствии развился гипотиреоз, в то время как только в одном случае тиреоидита Хашимото был диагностирован энцефалит.

**Заключение.** Случаи энцефалопатии Хашимото характеризуются очень высоким уровнем АТ-ТПО и, как правило, нормальными концентрациями ТТГ и  $T_4$ . Несмотря на терапию ГКС, рецидивы и осложнения случаются нередко. К энцефалопатии Хашимото зачастую присоединяется тиреоидит Хашимото, в то время как сам тиреоидит редко сочетается с энцефалопатией.

## 6. Антитела к ТПО и осложнения беременности

### Thyroid peroxidase antibody in hypothyroidism: It's effect on pregnancy

*Pradhan M., Anand B., Singh N., Mehrotra M. J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2012 (в печати).*

Цель исследования — оценить распространенность антителотеносительства среди беременных женщин с гипотиреозом и проанализировать влияние АТ-ТПО на исход беременности.

**Методы.** В проспективное исследование были включены беременные женщины с компенсированным гипотиреозом, наблюдавшиеся в антенатальной клинике Института последипломного медицинского

образования имени Санджая Ганди, Лакнау, Индия, с июля 2009 г. по июнь 2011 г., беременность у которых закончилась родами. Женщины были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия АТ-ТПО. Между группами фиксировались и сравнивались осложнения у матерей и исходы беременностей.

**Результаты.** В течение периода исследования в клинике наблюдались 2479 женщин, распространенность гипотиреоза среди которых составила 7,91% (196 женщин). 140 женщин (5,6%) с компенсированным гипотиреозом были включены в исследование. У 40% из них выявлен высокий уровень АТ-ТПО. Такие осложнения, как угрожающий аборт, спонтанный аборт, преждевременные роды, пороки развития, задержка роста плода; и осложнения исходов родов, такие как низкий балл по шкале Апгар и продолжительное нахождение в инкубаторе для новорожденных, встречались чаще среди антителотеносительниц.

**Заключение.** Наличие АТ-ТПО повышает риск развития осложнений беременности, в связи с чем необходимо более тщательное наблюдение женщин с высоким уровнем АТ-ТПО.

## 7. Терапия $^{131}I$ , ее исходы и риск развития ЭОП

### Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism — implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment

*Stan M., Durski J.M., Brito J.P. et al. Thyroid. 2012 Dec 4 (в печати).*

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) возникает или усугубляется более чем у 1/3 пациентов с болезнью Грейвса (БГ), получивших терапию радиоактивным йодом (РЙТ). Целью исследования являлась оценка частоты возникновения или утяжеления течения ЭОП у пациентов с БГ после РЙТ и установление факторов риска.

**Методы.** В ретроспективное рандомизированное исследование были включены пациенты, получавшие РЙТ в Клинике Мэйо в Рочестере, Миннесота, в 2005–2006 гг. На основании медицинской документации устанавливался факт развития гипотиреоза и возникновения/утяжеления ЭОП в течение года после РЙТ. Критериями диагностики гипотиреоза считались уровни ТТГ выше 3 мЕд/л или св.  $T_4$  ниже 0,8 нг/дл.

**Результаты.** В рандомизированное исследование был включен 291 пациент, прошедший РЙТ в 2005–2006 гг., 195 из 291 пациента наблюдались в течение года после терапии. Исходно ЭОП диагностирована у 46 из 195 пациентов (23,6%). После РЙТ ЭОП воз-

ника или усугубилась у 25 из 195 пациентов (12,8%), что было связано с развитием гипотиреоза, выявленным уже при первом визите после проведенной терапии ( $p = 0,011$ ), отношение рисков (ОР) 3,3 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–8,7]. У курящих чаще, чем у некурящих (17,7% против 11,8%), развивалась ЭОП или ухудшалось ее течение, но достоверной разницы выявлено не было ( $p = 0,35$ ). У пациентов, исходно имевших ЭОП (24% пациентов), выявлен больший риск негативных последствий по сравнению с пациентами, не имевшими ЭОП на момент включения в исследование (11%,  $p = 0,021$ ). Как выявленный при первичном обследовании после РЙТ гипотиреоз (ОР 3,6), так и имевшаяся исходно ЭОП (ОР 2,8) оставались значимыми факторами риска по данным многофакторного анализа. Частота гипотиреоза была выше у пациентов с более поздними сроками первичного обследования после РЙТ ( $p < 0,001$ ). Через 6–8 нед после РЙТ распространенность гипотиреоза была примерно 40%, в то время как гипертиреоза – только 20%.

**Заключение.** Наличие гипотиреоза при первичной оценке функции ЩЖ после РЙТ является значимым предиктором неблагоприятного исхода ЭОП. Риск ее прогрессирования выше у пациентов, имевших ЭОП до РЙТ. Авторы полагают, что для предупреждения развития гипотиреоза и связанного с ним неблагоприятного исхода ЭОП оптимальным сроком исследования уровня св.  $T_4$  является 6 нед после РЙТ.

## 8. Функция щитовидной железы у ВИЧ-инфицированных

### Thyroid function in newly diagnosed HIV-infected patients

*Noureldeen A., Qusti S.Y., Khoja G.M. Toxicol. Ind. Health. 2012 Nov (в печати).*

Многообразие ВИЧ-ассоциированных эндокринных заболеваний включает нарушения функции надпочечников, гонад и ЩЖ.

Цель исследования – сравнить тиреоидную функцию у впервые выявленных ВИЧ-инфицированных пациентов и в контрольной группе здоровых добровольцев. Проводилась оценка распространенности нарушений функции ЩЖ у ВИЧ-инфицированных пациентов и определение уровней тиреоидных антител.

**Методы.** В исследование были включены 100 пациентов с первично выявленной ВИЧ-инфекцией и количеством CD4 180–350 клеток/мм<sup>3</sup>. Группа контроля состояла из сходного числа здоровых людей. Функция ЩЖ оценивалась в обеих группах

с помощью уровней ТТГ, св.  $T_4$  и св.  $T_3$ ; также исследовались АТ-ТГ и АТ-ТРО.

**Результаты.** У 70% ВИЧ-инфицированных пациентов функция ЩЖ оказалась в норме, в то время как у 30% были выявлены нарушения. У 11 из 30 пациентов уровень ТТГ отклонялся от нормы с преобладанием повышенного (7%), то время как сниженный ТТГ фиксировался у 4%. Тиреоидные нарушения у пациентов основной группы колебались от гипотиреоза (субклинического и манифестного: 6% и 1% соответственно) до гипертиреоза (2%) и синдрома эутиреоидной патологии (9%). Уровни антител у ВИЧ-инфицированных пациентов были практически нормальными (за исключением 3 пациентов с повышенным уровнем АТ-ТГ), что свидетельствует об отсутствии связи между нарушениями функции ЩЖ и антителеносительством у обследованных.

**Заключение.** Учитывая высокую распространенность нарушений функции ЩЖ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, рекомендуется оценивать тиреоидную функцию у всех ВИЧ-инфицированных пациентов перед началом лечения.

## 9. Функция щитовидной железы и фибрилляция предсердий

### The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study

*Selmer C., Olesen J.B., Hansen M.L. et al. BMJ. 2012 Nov (в печати).*

Цель исследования – оценить риск фибрилляции предсердий в зависимости от функции ЩЖ на большой когорте пациентов.

**Дизайн исследования.** Популяционное исследование общетерапевтических пациентов (данные общенационального регистра).

**Объект исследования.** 586 460 совершеннолетних пациентов, обратившихся за первичной помощью в г. Копенгагене, без заболеваний ЩЖ и фибрилляции предсердий в анамнезе, которым оценивалась тиреоидная функция при первичном обращении к врачу в 2000–2010 гг.

**Статистические методы.** Регрессионная модель с распределением Пуассона, используемая для оценки риска фибрилляции предсердий в зависимости от тиреоидной функции.

**Результаты.** Из 586 460 пациентов, включенных в исследование [средний возраст (стандартное отклонение) 50,2 года (16,9), 39% мужчин], 562 461 (96%) был в состоянии эутиреоза, в манифестном и субклиническом гипотиреозе находились 1670 (0,3%) и 12 087 (2,0%) пациентов соответственно, в манифестном



и субклиническом тиреотоксикозе — 3966 (0,7%) и 6276 (1%) пациентов соответственно. По сравнению со здоровыми риск фибрилляции предсердий возрастал со снижением уровня ТТГ от высоко нормального [отношение рисков 1,12 (95% ДИ 1,03–1,21)] до субклинического тиреотоксикоза со сниженным [1,16 (0,99–1,36)] и супрессивными уровнями ТТГ [1,41 (1,25–1,59)]. И манифестный, и субклинический гипотиреоз сопровождался низким риском развития фибрилляции предсердий.

**Заключение.** Риск фибрилляции предсердий тесно связан с тиреоидной функцией: низкий риск — при манифестном гипотиреозе, высокий — при тиреотоксикозе.

## 10. Индекс резистивности при аутоиммунном тиреоидите

### The role of the resistive index in Hashimoto's thyroiditis: a Sonographic pilot study in children

*Sarikaya B., Demirbilek H., Akata D., Kandemir N. Clinics (Sao Paulo). 2012; 67: 1253–1257.*

Роль доплеровского ультразвукового исследования в диагностике заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) с диффузным изменением ее паренхимы недостаточно определена. В частности, данные, полученные при проведении цветового доплеровского картирования у детей с тиреоидитом Хашимото, очень ограничены. Были проанализированы заключения серошкального сканирования и доплеровского ультразвукового исследования у детей с тиреоидитом Хашимото с целью оценить возможность проведения проспективных контролируемых исследований в дальнейшем.

**Материал и методы.** В исследование был включен 21 ребенок с впервые диагностированным тиреоидитом Хашимото. На момент проведения УЗИ пациенты или были в эутиреозе, или имели субклинический гипотиреоз. В соответствии с цветовой доплеровской шкалой, разработанной Шульцом и коллегами, степень кровотока в ЩЖ была классифицирована на 4 паттерна, основанных на визуальной шкале и среднем значении индекса резистивности (ИР), который был подсчитан посредством измерения его в обеих долях ЩЖ. Результаты сравнивались с заключениями серошкального сканирования.

**Результаты.** Средний ИР, рассчитанный как средний ИР в обеих долях щитовидной железы каждого пациента, составил  $0,57 \pm 0,05$  (диапазон 0,48–0,67) см/с. Распределение паттернов было следующим: паттерн 0,  $n = 7$ , паттерн I,  $n = 6$ , паттерн II,  $n = 4$ , паттерн III (thyroid inferno),  $n = 4$ . Среднее зна-

чение ИР у пациентов с нормальным или практически нормальным заключением при серошкальном сканировании ( $n = 10$ ) и у пациентов с более значимыми изменениями при серошкальном сканировании ( $n = 11$ ) не имело статистически значимых отличий и было ниже, чем значения у здоровых детей по данным литературы.

**Заключение.** Результаты показывают, что ИР является более чувствительным, чем другие УЗ-параметры, для диагностики тиреоидита Хашимото.

## 11. Умеренное потребление алкоголя и риск болезни Грейвса Graves' hyperthyroidism and moderate alcohol consumption: evidence for disease prevention

*Carlé A., Pedersen I.B., Knudsen N., Perrild H. et al. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2012 Nov (в печати).*

В недавних исследованиях было продемонстрировано, что умеренное потребление алкоголя сопровождается значительным снижением риска аутоиммунных заболеваний, таких как гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита, системная красная волчанка и ревматоидный артрит. Целью настоящего исследования было установление возможной связи между приемом алкоголя и возникновением болезни Грейвса (БГ).

**Дизайн:** популяционное исследование “случай–контроль”.

**Методы.** В обследованной популяции Дании (202 7208 человеко-лет) проспективно проводился отбор пациентов с впервые выявленной патологией щитовидной железы (ЩЖ), из них в исследование были включены 272 пациента с БГ. Для каждого пациента в группу контроля набрано 4 человека с нормальной функцией ЩЖ, сходных по возрасту, полу и региону проживания ( $n = 1088$ ).

**Результаты.** Пациенты с болезнью Грейвса употребляли меньше алкоголя, чем группа контроля (среднее потребление единиц алкоголя (12 гр.) в неделю было 2 против 4,  $p < 0,001$ ). В многофакторной регрессионной модели выявлена связь риска возникновения БГ с дозой алкоголя. Отношение рисков (ОР) (95% доверительный интервал) при сравнении с референсной группой с недавним (в течение последнего года) потреблением 1–2 единиц алкоголя в неделю было следующее: 0 ед/нед — 1,73 (1,17–2,56), 3–10 ед/нед — 0,56 (0,39–0,79), 11–20 ед/нед — 0,37 (0,21–0,65),  $\geq 21$  ед/нед — 0,22 (0,08–0,6) (данные получены при анализе максимального количества алкоголя, принятого в течение последнего календарного года). Не было выявлено влияния типа алкоголя

(вино или пиво), курения, возраста, пола или региона проживания.

**Заключение.** Умеренное потребление алкоголя связано со значительным снижением риска возникновения БГ, безотносительно возраста и пола. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы оказываются намного более зависимыми от факторов окружающей среды, чем представлялось до настоящего времени.

## 12. Субклинический гипотиреоз и сердечно-сосудистый риск

**Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: The cardiovascular health study**

*Hyland K.A., Arnold A.M., Lee J.S., Cappola A.R. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012 Nov (в печати).*

Цель исследования – оценить риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН) и внезапной коронарной смерти (ВКС) у пожилых пациентов с субклиническим гипотиреозом.

**Дизайн и участники.** В исследование были включены 679 пациентов с субклиническим гипотиреозом и 4184 человека с нормальной функцией ЩЖ старше 65 лет, не принимавших тиреоидные препараты. Был оценен 10-летний риск возникновения ИБС, СН и ВКС при субклиническом гипотиреозе у всех пациентов в целом и отдельно по группам в зависимости от уровня ТТГ (4,5–6,9; 7,0–9,9 и 10,0–19,9 МЕ/л).

**Результаты.** Не установлено связи между субклиническим гипотиреозом и возникновением ИБС [отношение рисков (ОР) 1,05; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,93–1,36], СН (ОР 1,05, 95% ДИ 0,97–1,27) или ВКС (ОР 1,07, 95% ДИ 0,87–1,31) при скорректированном анализе, где субклинический гипотиреоз был включен в модель как изменяющийся в зависимости от времени воздействия фактор, с оценкой тиреоидной функции в динамике (до 4 раз). Также не было выявлено увеличения сердечно-сосудистого риска при разделении пациентов по группам в зависимости от уровня ТТГ. Полученные результаты были сходны при проведении анализа, в который включались только пациенты с исследованием тиреоидной функции с интервалом в 2 года: ни транзиторный, ни постоянный субклинический гипотиреоз не повышал риска возникновения ИБС, СН и ВКС.

**Заключение.** В исследовании не было показано увеличения риска возникновения ИБС, СН и ВКС у пожилых пациентов с субклиническим гипотиреозом.

## 13. Факторы оптимизации исходов при врожденном гипотиреозе

**Optimising outcome in congenital hypothyroidism; current opinions on best practice in initial assessment and subsequent management**

*Donaldson M., Jones J.*

*J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2012 Nov (в печати).*

Врожденный гипотиреоз в большинстве случаев первичен и может быть причиной умственной недостаточности и задержки роста, которые могут быть предотвращены с помощью скрининга новорожденных, при котором обычно используется исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в капиллярной крови. Тяжелый первичный врожденный гипотиреоз (например, вследствие отсутствия ЩЖ) может привести к когнитивному, поведенческому и мото-сенсорному дефициту, последствия которого могли бы быть компенсированы оптимальной постнатальной диагностикой и лечением, критерии адекватности которых окончательно не разработаны. Это объясняется тем, что имеющиеся данные отражают ситуацию с лечением в 1970–1980-х гг., а также тем, что точная нейропсихологическая оценка детей (особенно дошкольников) затруднена. Ключевыми моментами диагностики и лечения врожденного гипотиреоза являются: 1) проведение скрининга новорожденных на 3-й день для возможности начала лечения детей в первые 10 дней жизни; 2) установление точки разделения для уровня ТТГ 8–10 МЕ/л; 3) принятие диагностического алгоритма с определением уровней свободного тироксина (св. Т<sub>4</sub>), ТТГ и тиреоглобулина (ТГ) в венозной крови в комбинации с ультразвуковым исследованием (УЗИ) и сцинтиграфией щитовидной железы; 4) начальное лечение тироксином с дозы 50 мкг/сут у детей с весом ≥2,5 кг и 15 мкг/кг/сут у детей с весом <2,5 кг с последующим еженедельным обследованием до нормализации тиреоидной функции; 5) поддержание уровней св. Т<sub>4</sub> в диапазоне 15–26 пмоль/л и ТТГ 0,5–5 МЕ/л, избегая как недостаточной, так и избыточной дозы тироксина.

## 14. Скрининг на гипотиреоз среди беременных и риск невынашивания

**Reduction of Miscarriages through Universal Screening and Treatment of Thyroid Autoimmune Diseases**

*Lepoutre T., Debieve F., Gruson D., Daumerie C. Gynecol. Obstet. Invest. 2012; 74: 265–273.*

Целесообразность скрининга тиреоидной патологии у беременных до конца не выяснена. Прицельный скрининг среди групп риска не выявляет всех женщин с патологией ЩЖ. Кроме того, предполагается, что повышенный уровень АТ-ТПО ассоциирован с риском прерывания беременности, преждевременных родов и гипотиреоза. Целью данного исследования стала оценка целесообразности всеобщего скрининга и назначения L-T<sub>4</sub> в отдельных случаях. В период с января 2008 г. по май 2009 г. было обследовано 537 беременных одним плодом, получающих йодную профилактику [у 441 АТ-ТПО не определялись, и они вошли в группу контроля, 96 женщин имели повышенный уровень АТ-ТПО (47 из них не получали лечения, 49 принимали L-T<sub>4</sub>)]. Проводилась оценка тиреоидного и акушерского статуса. Согласно алгоритму, предложенному авторами для скрининга тиреоидной патологии у беременных, женщинам с повышенным уровнем АТ-ТПО, у которых ТТГ превышал 1 мЕд/л, назначали 50 мкг L-T<sub>4</sub>.

**Результаты.** В группе женщин с АТ-ТПО, не получавших лечения L-T<sub>4</sub>, частота невынашивания оказалась значимо выше по сравнению с женщинами, получавшими L-T<sub>4</sub> (16 против 0%,  $p = 0,02$ ). По сравнению с группой контроля уровень ТТГ у женщин с АТ-ТПО был выше во время первого измерения, до назначения L-T<sub>4</sub> ( $p < 0,01$ ), тогда как уровень св. Т<sub>4</sub> был выше у женщин из группы контроля после 20-й недели беременности ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Результаты исследования подтверждают целесообразность всеобщего скрининга и назначения L-T<sub>4</sub> при аутоиммунной патологии ЩЖ у беременных, что позволяет снизить частоту невынашивания беременности.

## 15. Энцефалит и болезнь Грейвса

### Detection of enterovirus in the thyroid tissue of patients with graves' disease

*Hammerstad S.S., Tauriainen S., Nyoty H. et al. J. Med. Virol. 2012 (в печати).*

Этиология и патогенез болезни Грейвса все еще неизвестны, хотя признан вклад как генетического фактора, так и факторов окружающей среды. Существуют косвенные свидетельства в пользу этиологической роли вирусной инфекции в возникновении аутоиммунных реакций. Целью этого исследования стало изучение прямых доказательств присутствия энтеровирусов в ткани ЩЖ у пациентов с БГ. Образцы тиреоидной ткани у 22 пациентов с впервые выявленной БГ были получены с помощью толстоигольной биопсии, а у 24 пациентов с БГ и 24 лиц из группы контроля без аутоиммунной патологии

ЩЖ — после проведения хирургических вмешательств на ЩЖ. Образцы тканей были фиксированы в формалине и залиты парафином, после чего проведено определение присутствия капсидного белка энтеровируса с помощью иммуногистохимического анализа, а также определение РНК энтеровируса с помощью метода гибридизации *in situ*.

Капсидный белок энтеровируса был обнаружен у 17 (37%) пациентов с БГ и у 4 (17%) лиц из группы контроля ( $p = 0,103$ ). РНК энтеровируса была обнаружена в ткани щитовидной железы 9 (20%) пациентов с БГ и ни у одного субъекта из группы контроля ( $p = 0,016$ ). У 8 (90%) из 9 пациентов, у которых была обнаружена РНК энтеровируса, был обнаружен и белок капсидной оболочки.

Это было первое исследование по обнаружению энтеровирусов в ткани ЩЖ, включая ЩЖ пациентов с впервые выявленной БГ. Полученные результаты позволяют предположить, что энтеровирусы чаще встречаются в ЩЖ у пациентов с БГ, чем в контрольной группе. Необходимы дальнейшие исследования этой ассоциации для ответа на вопрос, каким образом хроническая энтеровирусная инфекция может быть вовлечена в патогенез болезни Грейвса и могут ли полученные данные предложить новые возможности в лечении и профилактике БГ.

## 16. Смертность при тиреотоксикозе различного генеза

### Graves' disease and toxic nodular goiter are both associated with increased mortality but differ with respect to the cause of death. A Danish population-based register study

*Brandt F., Thvilum M., Almind D. et al. Thyroid. 2012 Dec (в печати).*

Тиреотоксикоз ассоциирован с повышением риска смерти от любых причин. Остается неясным, насколько на эту ассоциацию влияет причина тиреотоксикоза. Авторы исследования пытались ответить на вопрос, существуют ли различия в риске смертности и причинах смерти у пациентов с болезнью Грейвса (БГ) и многоузловым токсическим зобом (МТЗ). Было проведено обсервационное когортное исследование, с использованием данных медицинской документации из национальных датских регистров здравоохранения. Были идентифицированы 1291 пациент с БГ и 861 пациент с МТЗ, получавшие лечение в стационарах, средний период наблюдения составил 11 лет. К каждому случаю был подобран сходный по возрасту и полу эутиреоидный контроль в соотношении 1:4. Соотношение рисков смертности подсчитывалось с помощью метода регрессионного

анализа Кокса. Все подсчеты были скорректированы с учетом сопутствующей патологии с использованием шкалы Чарльсона.

Как БГ [отношение рисков (ОР) 1,42, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,25–1,60], так и МТЗ (ОР 1,22, 95% ДИ 1,07–1,40) были ассоциированы с повышением общего риска смерти. После стратификации в зависимости от причин смерти болезнь Грейвса оказалась ассоциирована с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,49, 95% ДИ 1,25–1,77) и заболеваний легких (ОР 1,91, 95% ДИ 1,37–2,65), в то время как МТЗ был ассоциирован с повышением риска смерти от злокачественных новообразований (ОР 1,36, 95% ДИ 1,06–1,75).

При анализе смертности в группе БГ и сравнении ее с группой МТЗ не обнаружено значимых различий в риске смерти от любых причин. Однако БГ была четко ассоциирована с повышением риска сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,39, 95% ДИ 1,10–1,76).

Сделан вывод о том, что как БГ, так и МТЗ, являющиеся причиной госпитализации, ассоциированы с повышением риска смерти от любых причин. Причины смерти различаются в зависимости от этиологии тиреотоксикоза, причем сердечно-сосудистая смертность значимо выше у пациентов с болезнью Грейвса.

### 17. Качество жизни при болезни Грейвса после тиреоидэктомии

#### Does thyroid surgery for Graves' disease improve health-related quality of life?

*Scerrino G., Morfino G., Paladino N.C. et al. Surg. Today. 2012 Dec (в печати).*

Болезнь Грейвса способна нарушать психологическое благополучие пациента, что отрицательно сказывается на качестве жизни. Среди существующих вариантов лечения хирургический метод имеет ограниченные показания, и влияние оперативного лечения на качество жизни изучено плохо. Цель этого исследования – оценка влияния хирургического лечения на качество жизни пациентов. 57 пациентов с болезнью Грейвса, подвергшихся тиреоидэктомии в период с апреля 2002 г. по декабрь 2009 г., заполнили опросник относительно четырех аспектов: органические изменения и клинические проявления, нарушения нейровегетативной системы, влияние на повседневную активность, психосоциальные проблемы. Пациенты ретроспективно оценивали эти симптомы как до операции, так и после лечения.

**Результаты.** После хирургического лечения пациенты отмечали значимое улучшение по всем четы-

рем группам вопросов. Органические проявления и психосоциальные проблемы претерпели наиболее значимые изменения в лучшую сторону, как и некоторые аспекты, относящиеся к нейровегетативной системе и повседневной активности. Об ухудшении симптомов пациенты не сообщали.

**Заключение.** Хирургическое лечение позволило устранить тиреотоксикоз в 100% случаев и было ассоциировано с улучшением качества жизни примерно у 70% пациентов. Таким образом, тиреоидэктомия может обеспечить немедленное и эффективное устранение тиреотоксикоза и положительно влияет на медицинские аспекты качества жизни.

### 18. С-реактивный белок в дифференциальной диагностике причин тиреотоксикоза

#### Significant role of serum CRP in differentiating inflammatory from non-inflammatory causes of thyrotoxicosis

*Baruah M.P., Bhattacharya B. Indian J. Endocrinol. Metab. 2012; 16: 976–981.*

Колебания уровня С-реактивного белка (СРБ), одного из маркеров воспаления, при воспалительных заболеваниях ЩЖ и, в частности, при подостром тиреоидите (ПТ) широко не изучались. Целью данного исследования стало изучение значимости повышения уровня СРБ у пациентов с ПТ и сравнение этих изменений с повышением СОЭ, “золотым стандартом” при установлении диагноза ПТ. У 28 пациентов с впервые выявленным ПТ [12 мужчин, 16 женщин, возраст (средний ± стандартное отклонение) 37,96 ± 8,5 лет] были определены уровни СРБ. В группу контроля вошли 19 пациентов с болезнью Грейвса (БГ) (2 мужчин, 17 женщин, возраст 36,8 ± 16,5 лет). СОЭ была измерена по методу Вестергрена у всех 28 пациентов с ПТ. Для дифференциальной диагностики ПТ и БГ проводилась либо сцинтиграфия ЩЖ с технецием (99), либо ультрасонография высокого разрешения. У некоторых пациентов проведена тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ.

**Результаты.** Уровень СРБ был высоким у 61% пациентов с ПТ и ни у одного пациента с БГ. Средний (90% ДИ) уровень СРБ (мг/л) в группе ПТ [27,55 (5,76) (15,72–39,38)] был значимо выше, чем в группе БГ [4,09 (0,12) (3,81–4,36)];  $p < 0,0004$ . Чувствительность СРБ составила 73,33%, специфичность – 53,85%, положительная прогностическая ценность – 64,71%, отрицательная прогностическая ценность – 63,64%. Для СОЭ чувствительность составила 53,57%, специфичность – 15,38%, положительная прогностическая ценность – 57,69%, отрицательная – 13,33%.



Таким образом, уровень СРБ сыворотки у пациентов с ПТ значительно превышает таковой у пациентов с БГ. Он хорошо коррелирует с повышением СОЭ. Эти результаты, полученные в пилотном исследовании, подтверждают целесообразность использования уровня СРБ в качестве диагностического маркера ПТ, особенно в тех ситуациях, когда требуется исключить БГ, другую распространенную причину тиреотоксикоза. Требуется дальнейшие исследования для определения конкретного уровня СРБ, который мог бы служить объективным параметром измерения активности воспалительного процесса у пациентов с ПТ.

### 19. Ложнонегативные результаты ТАБ

**False negatives in thyroid cytology: Impact of large nodule size and follicular variant of papillary carcinoma**

*Mehanna R., Murphy M., McCarthy J. et al. Laryngoscope. 2013 Jan (в печати).*

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) широко используется для цитологической диагностики узлового зоба. Однако частота ложноотрицательных результатов при злокачественных опухолях составляет от 3 до 10%. Целью данного исследования было изучение влияния размера узла и наличия фолликулярного варианта папиллярной карциномы (ФВПК) на частоту ложнонегативных результатов ТАБ, а также на частоту обнаружения рака ЩЖ в узловых образованиях с неопределенным результатом цитологического исследования. Проведено ретроспективное исследование, в которое были включены 765 последовательно проведенных ТАБ под контролем УЗИ. В 262 случаях были известны результаты последующего гистологического исследования.

**Результаты.** Общая чувствительность ТАБ в отношении рака ЩЖ составила 84%, частота ложнонегативных результатов – 9,1%. Узлы размером  $\geq 3$  см значимо чаще оказывались злокачественными при гистологическом исследовании по сравнению с узлами размером менее 3 см (14% против 6,8%,  $p = 0,006$ ). Однако такие узлы также значимо чаще служили поводом для хирургического вмешательства по сравнению с узлами размером  $< 3$  см ( $p < 0,0001$ ). Среди случаев, в которых впоследствии было выполнено хирургическое вмешательство, частота ложнонегативных результатов составила 10,9% при узлах  $\geq 3$  см и 6,1% при узлах  $< 3$  см ( $p = 0,71$ ). Большинство ложнонегативных результатов получено у пациентов с ФВПК. ФВПК был значимым фактором риска неправильной предоперационной цитологической диагностики по сравнению с обычным вариантом

папиллярной карциномы и другими ее вариантами ( $p < 0,001$ ). Среди случаев с неопределенными результатами ТАБ размер узлового образования, а также использование Thy-3f либо Thy-3a субклассификаций не оказывали значимого эффекта на вероятность обнаружения рака щитовидной железы.

**Заключение.** Чувствительность ТАБ в диагностике ФВПК снижена по сравнению с обыкновенной папиллярной карциномой. Размер узлового образования при этом не является значимым фактором.

### 20. Соотношение стоимость—эффективность для молекулярной диагностики при узловом зобе

**Cost-effectiveness of using a molecular diagnostic test to improve preoperative diagnosis of thyroid cancer**

*Najafzadeh M., Marra C.A., Lynd L.D., Wiseman S.M. Value Health. 2012; 15: 1005–1013.*

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) – безопасная и недорогая диагностическая процедура для оценки узловых образований ЩЖ. Однако до четверти результатов ТАБ могут быть диагностически непригодными, неопределенными либо ложнонегативными, что ведет к последующим хирургическим вмешательствам с целью окончательной диагностики. Новые молекулярные диагностические тесты, возможно, уменьшат частоту неопределенных результатов цитологического исследования и обеспечат высокую точность в диагностике злокачественных узловых образований. Цель данного исследования – оценка соотношения стоимость – эффективность при использовании молекулярного диагностического теста (МДТ) в качестве дополнения к ТАБ по сравнению с одной только ТАБ для улучшения предоперационной диагностики узловых образований ЩЖ.

Авторы сконструировали симуляционную модель с целью оценки клинических и экономических исходов применения МДТ в диагностике узловых образований ЩЖ по сравнению с традиционной практикой. С помощью схемы “стоимость – эффективность” были оценены возрастающие клинические преимущества, в терминах лет жизни с поправкой на качество жизни, и возрастающие затраты на период последующих 10 лет.

**Результаты.** Учитывая 95-процентную чувствительность и специфичность МДТ при использовании в качестве дополнения к ТАБ, применение МДТ привело к добавлению 0,046 лет жизни с поправкой на качество жизни (95% доверительный интервал 0,019–0,078) и сбережению прямых затрат на одного

пациента в размере 1087 долл. США (95% ДИ 691–1533 долл. США). Если стоимость МДТ при проведении одного теста будет менее 1087 долл. США, можно ожидать улучшения показателя лет жизни с поправкой на качество жизни и уменьшения затрат на лечение. Чувствительность МДТ по сравнению со специфичностью имеет более выраженное влияние на исходы.

## 21. Уровень тиреоглобулина после тиреоидэктомии и терапия радиоактивным йодом

### Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer — is there a need for radioactive iodine therapy?

*Ibrahimasic T., Nixon I.J., Palmer F.L. et al. Surgery. 2012; 152: 1096–1105.*

Эффективность терапии радиоактивным йодом (РЙТ) у пациентов с неопределяемым уровнем тиреоглобулина (ТГ) после тотальной тиреоидэктомии по поводу высококодифференцированного рака папиллярного ЩЖ (ПРЩЖ) остается спорным вопросом. Целью данного исследования было изучение риска рецидива у пациентов с ПРЩЖ, имевших неопределяемый уровень ТГ после тиреоидэктомии, в зависимости от того, получали ли они РЙТ в послеоперационном периоде или нет.

Из базы данных пациентов (общее число 1163), получивших лечение по поводу высококодифференцированного рака ЩЖ в Memorial Sloan Kettering Cancer Center в период с 1999 по 2005 г., были отобраны пациенты ( $n = 751$ ), подвергшиеся тотальной тиреоидэктомии по поводу ПРЩЖ, которым проводилось определение уровня ТГ после операции. Среди этих пациентов 424 имели неопределяемый уровень ТГ после операции (что определялось как концентрация ТГ  $< 1$  нг/мл), из них 80 были отнесены в группу низкого, 218 — среднего, а 126 — высокого риска по шкале GAMES (стадия, возраст, отдаленные метастазы, распространение за пределы ЩЖ и размер опухоли). В группе низкого и промежуточного риска оценивались характеристики пациента,

опухоли и полученного лечения. Рецидив определялся как любое структурное отклонение при осмотре либо визуализации, подтвержденное с помощью ТАБ. Специфичная для заболевания выживаемость, а также безрецидивная выживаемость подсчитывались по методу Каплана–Мейера. Однофакторный анализ проводился с помощью логарифмического рангового критерия, многофакторный анализ — с помощью регрессивного анализа пропорциональных рисков Кокса.

**Результаты.** В группе низкого риска ( $n = 80$ ) 35 пациентов получали РЙТ после оперативного лечения, 45 — не получали. Сравнение по характеристикам опухоли показало, что вероятность не получить РЙТ после тиреоидэктомии была выше у пациентов со стадией T1 (82% против 60%,  $p = 0,027$ ). Смертей по причине ПРЩЖ в обеих группах не зарегистрировано. В группе пациентов без РЙТ диагностирован один рецидив (персистенция рака в области шеи). У пациентов, не получавших РЙТ, безрецидивная выживаемость оказалась сопоставимой с пациентами из группы РЙТ (96% против 100%,  $p = 0,337$ ). В группе промежуточного риска ( $n = 218$ ) 135 пациентов получили лечение радиоактивным йодом после операции, у 83 пациентов РЙТ не проводилась. Сравнение характеристик пациента и опухоли показало, что пациенты в группе без РЙТ были старше ( $\geq 45$  лет: 90% против 39%,  $p < 0,0005$ ), имели меньший размер опухоли (pT1T2: 97% против 62%,  $p < 0,0005$ ) и чаще не имели метастазов в лимфоузлы шеи (N0: 56% против 30%,  $p < 0,0005$ ). Смертей по причине ПРЩЖ в обеих группах не зарегистрировано. Выявлено 7 рецидивов, 6 из которых диагностированы в когорте пациентов, прошедших РЙТ (5 регионарных, один отдаленный случай), и 1 — в группе пациентов без РЙТ (регионарный). Безрецидивная выживаемость в группах без РЙТ по сравнению с группой РЙТ значимо не отличалась (97% против 96%,  $p = 0,234$ ).

**Заключение.** У пациентов из группы низкого и промежуточного риска, которые имеют неопределяемый уровень ТГ после тотальной тиреоидэктомии по поводу ПРЩЖ, радиойодтерапия может не включаться в схему лечения, что не приводит к увеличению риска рецидива.