

НОВОСТИ МИРОВОЙ ТИРЕОИДОЛОГИИ

Перевод М.А. Свиридоновой

1. Иммуногистохимические отличия фолликулярной аденомы и фолликулярного рака щитовидной железы

Bryson P.C., Shores C.G., Hart C. et al. *Immunohistochemical distinction of follicular thyroid adenomas and follicular carcinomas* // Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg. 2008. V. 134(6). P. 581–586

Результаты многочисленных генетических исследований свидетельствуют о различиях в экспрессии генов между клетками доброкачественных и злокачественных фолликулярных новообразований ЩЖ.

Цель работы. Определение иммуногистохимических характеристик фолликулярных аденом и карцином. В ходе исследования изучались гистологические препараты новообразований из фолликулярных клеток, а также фолликулярных вариантов папиллярного рака ЩЖ, полученные за последние 15 лет. Гистологический материал инкубировали с антителами к галектину-3, аутоаксину, интестинальному фактору 3 (TFF3), экстрацеллюлярному матриксу, индуктору металлопротеиназ (EMMPRIN), факторам роста, ДНК индуцированного повреждением протеина 153 (GADD 153). Оценивались интенсивность иммунного окрашивания и процент окрашивающихся клеток. Количественный анализ подтвердил данные об иммуногистохимических отличиях доброкачественных и злокачественных тиреоидных новообразований. Экспрессия галектина-3, EMMPRIN и GADD153 определялась в значительно большем проценте клеток фолликулярных карцином. Интенсивность иммунного окрашивания галектина-3 и EMMPRIN была также более высокой в клетках злокачественных новообразований. Экспрессия TFF3 определялась преимущественно в ткани фолликулярных аденом. Было отмечено, что диагностическая значимость определения галектина-3 (чувствительность — 0,72, специфичность — 0,62) и EMMPRIN (чувствительность — 0,63, специфичность — 0,49) при их совместном проведении возрастала (чувствительность — 0,8, специфичность — 0,7). Выявлению аутоаксина и GADD153 была свойственна высокая чувствительность (0,88 и 0,82 соответственно) и очень низкая специфичность (0,02 и 0,21 соответственно).

Выводы. Иммуногистохимическое исследование может служить методом дифференциальной ди-

агностики доброкачественных и злокачественных фолликулярных новообразований ЩЖ.

2. К механизму повреждения возвратного гортанного нерва при операциях на щитовидной железе

Chiang F.Y., Lu I.C., Kuo W.R. et al. *The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery the application of intraoperative neuromonitoring* // Surgery. 2008. V. 143(6). P. 743–749

Выделение возвратного гортанного нерва (ВГН) уменьшает частоту необратимого паралича голосовых связок после операций на ЩЖ. Однако подобные осложнения редко, но встречаются даже при визуально сохранной целостности нерва.

Цель исследования. Определение возможных причин паралича ВГН и его потенциально обратимых повреждений с помощью интраоперационного мониторинга проводимости нервных волокон. В исследование было включено 113 пациентов, оперированных одним хирургом. Пошаговая процедура контроля целостности нервных волокон включала определение проводимости блуждающего и возвратного гортанного нервов до и после резекции доли ЩЖ. В ходе исследования была утеряна проводимость 16 возвратных гортанных нервов. Интраоперационно определены причины каждого из повреждений: 1 — случайное пересечение ВГН, 2 — натяжение волокон соединительной ткани (ликвидировано в ходе операции), еще 2 — наложение зажима на ВГН, 12 — перерастяжение связки Бери. (Из них до завершения операции проводимость 5 ВГН восстановилась полностью, 1 — частично, паралич остальных сохранялся некоторое время после операции).

Несмотря на то что в ходе исследования общая частота паралича ВГН не снизилась, были сделаны выводы о том, что интраоперационное определение проводимости нервных волокон дает конструктивную информацию о механизмах и локализации повреждения ВГН при операциях на ЩЖ.

3. Тиреоидэктомии у пожилых пациентов в США

Sosa J.A., Mehta P.J., Wang T.S. et al. *A population-based study of outcomes from thyroidectomy in aging Americans: at what cost?* // J. Am. Coll. Surg. 2008. V. 206(3). P. 1097–1105

Для оценки клинических и экономических результатов тиреоидэктомий у пациентов старше 65 лет было проведено популяционное исследование с использованием национальной административной базы данных США по всем пациентам, подвергшимся данному оперативному вмешательству. Демографические и клинические особенности пациентов не учитывались. Результаты лечения оценивались по средней стоимости и длительности госпитализации, внутрибольничной смертности и осложнениям. Всего было прооперировано 22 848 пациентов, из них 4092 (18%) — в возрасте 65–79 лет и 744 (3%) — старше 79. На популяционном уровне возраст пациента явился независимым предиктором клинических и экономических результатов тиреоидэктомий. Средняя продолжительность госпитализации пациентов старше 79 лет на 60% превышала аналогичный показатель в возрасте 65–79 лет (2,9 против 2,2 дня; $p < 0,001$), частота осложнений в указанных группах различалась на 34% (5,6 против 2,1%, $p < 0,001$), а общая стоимость лечения на 28% (\$7084 против \$5917; $p < 0,001$). Более короткий период госпитализации и меньшее количество осложнений отмечались у пациентов, оперированных опытными хирургами, однако ими выполнялось лишь 29% тиреоидэктомий пациентам моложе 65 лет, 23% — больным в возрасте 65–79 лет и 15% — пациентам старшей возрастной группы.

Сделаны выводы о том, что на популяционном уровне клинические и экономические результаты тиреоидэктомий у пациентов в возрасте 65 лет и старше значительно хуже, чем у молодых, в связи с чем пожилые пациенты должны оперироваться опытными хирургами.

4. Очередной мета-анализ по субклиническому гипотиреозу

Ochs N., Auer R., Bauer D.C. et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality // *Ann. Intern. Med.* 2008. V. 3. N 148(11). P. 832–845

Данные о взаимосвязи между субклиническими нарушениями функции ЩЖ, ишемической болезнью сердца (ИБС) и смертностью весьма противоречивы. Было решено суммировать проспективно полученную информацию. В качестве источника была выбрана база MEDLINE (1950–2008). Вне зависимости от языка, на котором были представлены материалы для публикаций, 2 рецензента проводились отбор и оценка проспективных когортных исследований по стандартизированному протоколу. 10 из 12 выбранных работ были определены как популяционные с общим количеством исследуемых лиц 14 449. Во всех популяционных исследованиях оценивались

риски, ассоциированные с субклиническим гипотиреозом (2134 случая ИБС и 2822 летальных случая) и только в 5 — ассоциированные с субклиническим гипертиреозом (1392 случая ИБС и 1993 смертельных случая). Относительный риск (RR) ИБС при субклиническом гипотиреозе составил 1,2 (95%-ный CI = 0,97–1,49; $p = 0,14$; $I^2 = 33,4\%$). Меньший риск ИБС определялся в высококачественных исследованиях (RR = 1,02–1,08) и работах с преобладанием лиц моложе 65 лет (RR = 1,51 [CI = 1,09–2,09] — для исследований со средним возрастом более 65 лет и 1,05 [CI = 0,9–1,22] — для исследований со средним возрастом 65 лет и моложе). Относительный риск (RR) смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при субклиническом гипотиреозе определялся как 1,18 (CI = 0,98–1,42), а общей смертности — как 1,12 (CI = 0,99–1,25). При субклиническом гипертиреозе относительный риск ИБС составил 1,21 (CI = 0,88–1,68), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний — 1,19 (CI = 0,80–1,76), общей смертности — 1,12 (CI = 0,89–1,42) [$p > 0,5$; $I^2 = 0\%$ для всех исследований].

При составлении мета-анализа не исключались воздействия различных вмешивающихся факторов на результаты исследований, в том числе предвзятость авторов при их публикации.

В заключение, подчеркивая более низкие риски ИБС при проведении высококачественных исследований и большие величины доверительных интервалов при изучении гипертиреоза, авторы сделали вывод: субклинические нарушения функции ЩЖ могут ассоциироваться с несколько повышенными вероятностями развития ИБС и смертностью.

5. Ультразвуковые признаки злокачественности узловых образований щитовидной железы

Moon W.J., Jung S.L., Lee J.H. et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study // *Radiology.* 2008. V. 247(3). P. 762–770

Цель исследования. Ретроспективная оценка диагностической ценности ультразвуковых критериев доброкачественных и злокачественных узловых образований ЩЖ. В исследование были включены пациенты с выявленными при УЗИ образованиями, структура которых впоследствии была установлена при цитологическом и/или гистологическом исследовании — 716 женщин и 115 мужчин (средний возраст — $49,5 \pm 13,8$ года) с 849 узловыми образованиями (360 злокачественных, 489 доброкачественных). 3 специалиста по УЗИ ретроспективно оценивали следующие характеристики образований: размер, форма, контур, эхогенность, структура, наличие ми-

кро/макрокальцинатов и обызвествленность капсулы. С помощью χ^2 -критерия и множественного регрессионного анализа были определены чувствительность, специфичность, а также прогностические ценности положительного и отрицательного результатов по каждой характеристике. Статистически значимыми ($p < 0,05$) признаками злокачественных узловых образований явились вытянутая форма (чувствительность — 40%, специфичность — 91,4%), нечеткость контуров (чувствительность — 48,3%, специфичность — 91,8%) гипоехогенность (чувствительность — 41,4%, специфичность — 92,2%), наличие микрокальцинатов (чувствительность — 44,2%, специфичность — 90,8%) и макрокальцинатов (чувствительность — 9,7%, специфичность — 96,1%). Ультразвуковыми признаками доброкачественных образований явились изоэхогенность (чувствительность — 56,6%, специфичность — 88,1%; $p < 0,001$) и ячеистая структура (чувствительность — 10,4%, специфичность — 99,7%; $p < 0,001$). Определено, что выявление хотя бы одного из УЗ-признаков злокачественности характеризовалось чувствительностью — 83,3%, специфичностью — 74% и диагностической точностью — 78%. Для узловых образований с диаметром до 1 см была определена меньшая чувствительность выявления микрокальцинатов, чем для образований большего размера (36,6 и 51,4% соответственно; $p < 0,05$).

В заключение были сделаны выводы: УЗ-характеристики могут быть применимы в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных узловых образований ЩЖ.

6. Внутриутробное облучение при атомной бомбардировке Хиросимы и Нагасаки

Imaizumi M., Ashizawa K., Neriishi K. et al. Thyroid diseases in atomic bomb survivors exposed in utero // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008 V. 93(5). P. 1641–1648

Цель исследования. Оценка взаимосвязи между заболеваниями ЩЖ и дозой облучения, полученной внутриутробно. В исследовании участвовали 328 внутриутробно облученных при атомной бомбардировке Хиросимы и Нагасаки лиц (средний возраст — 55,2 года), из них 162 мужчины. Средняя доза облучения 319 из них составила 0,256 Гр (для 9 участников была неизвестна). Авторы не выявили зависимости между дозой облучения и распространенностью солидных узловых образований ЩЖ (отношение шансов для 1 Гр — 2,78; 95%-ный ДИ = 0,5–11,8; $p = 0,22$). Было определено, что риск возникновения подобных образований при внутриутробном облучении аналогичен риску их появления при облучении в детском возрасте. Не выявлено зависимости между

дозой облучения и распространенностью кистозных образований и аутоиммунных тиреопатий ($p < 0,3$). Из-за небольшого объема выборки зависимости между дозой облучения и возникновением злокачественных образований установить не удалось. В заключение авторы указывают на необходимость проведения более масштабных исследований на эту тему.

7. Эректильная дисфункция при нарушениях функции щитовидной железы

Krassas G.E., Tziomalos K., Papadopoulos F. et al. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. V. 93(5). P. 1815–1819

Эректильная дисфункция (ЭД) ассоциируется с многочисленными заболеваниями и пожилым возрастом.

Цель исследования. Изучение влияния гипер- и гипотиреоза на эректильную функцию. В исследовании участвовало 27 мужчин с гипер- и 44 — с гипотиреозом. Всем участникам до и после восстановления эутиреоидного состояния (год лечения) было предложено ответить на вопросы по шкале SHIM (Sexual Health Inventory for Males). Кроме того, анкетированию подвергались мужчины контрольной группы. Нормальная эректильная функция характеризовалась 22–25 баллами, легкая и умеренная эректильная дисфункция — 11–21 баллами, выраженная — 10 и менее баллами. У 56 мужчин с тиреоидной дисфункцией (78,9%, 19 с гипертиреозом и 37 с гипотиреозом) и 24 мужчин контрольной группы (33,8%; $p < 0,0001$) была выявлена эректильная дисфункция. Из них у 21 мужчины с нарушениями функции ЩЖ (37,5%) и у 6 — контрольной группы (25%; $p < 0,01$) выявлена значительно выраженная эректильная дисфункция. ЭД была более распространена среди пациентов с гипер- и гипотиреозом, чем среди эутиреоидных лиц ($p < 0,001$ и $p < 0,0001$ соответственно). Положительная корреляция была найдена между баллами, набранными по шкале SHIM, и уровнем св. Т4 ($r = 0,4$; $p = 0,005$), отрицательная — между степенью ЭД и уровнем ТТГ ($r = -0,7$; $p < 0,001$). После проведения лечения улучшение параметров эрекции было отмечено как у мужчин с гипертиреозом ($p < 0,0001$), так и с гипотиреозом ($p < 0,0001$).

В заключение были сделаны следующие выводы. 1. ЭД свойственна мужчинам с гипер- и гипотиреозом. 2. Восстановление эутиреоидного статуса способствует улучшению эректильной функции. 3. Среди мужчин с ЭД целесообразен скрининг на заболевания ЩЖ. 4. Специфическое лечение ЭД у лиц с гипер- и гипотиреозом должно быть отсрочено.

но как минимум на 6 мес от начала терапии, нацеленной на восстановление эутиреоза.

8. Динамика функции щитовидной железы при носительстве антитиреоидных антител при различном потреблении йода

Li Y., Teng D., Shan Z. et al. Antithyroperoxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. V. 93(5). P. 1751–1757

Для оценки влияния различных уровней потребления йода на распространенность носительства АТ-ТПО и ТГ было проведено проспективное исследование в регионах с легким йодным дефицитом с адекватным и чрезмерным потреблением йода. В исследовании приняли участие более 3760 лиц отобранных случайно. Из них на протяжении последующих 5 лет под наблюдением оставались 3018. Распространенность носительства АТ-ТПО в 3 регионах составила 11,23, 11,83 и 12,02% соответственно, распространенность носительства АТ-ТГ — 11,23, 11,17 и 11,26% соответственно. Среди лиц старше 45 лет распространенность АТ-ТГ в регионе с чрезмерным употреблением йода была выше, чем в других ($p < 0,05$). Частота новых случаев носительства АТ-ТПО за 5 лет составила 2,08, 3,84 и 2,84% в соответствующих регионах. С уровнем потребления йода коррелировала частота новых случаев носительства АТ-ТГ, которая составила 2,91, 3,64 и 5,07% ($p < 0,05$). Отмечено, что на протяжении 5 лет у лиц с носительством АТ-ТПО/ТГ чаще диагностировались нарушения тиреоидной функции, чем у АТ-негативных лиц (14,4 против 3,3%; $p < 0,01$). При этом следствием аутоиммунного поражения ЩЖ явилось повышение ТТГ на 1,32, 8,46 и 15,4% в соответствующих регионах ($p < 0,05$).

В заключение отмечено, что чрезмерное потребление йода может увеличивать частоту новых случаев носительства АТ-ТГ, а также являться фактором риска развития гипотиреоза у лиц с носительством антитиреоидных АТ.

9. Интервал между тестами и методика определения св.Т4 в диагностике субклинического гипотиреоза

Karmisholt J., Andersen S., Laurberg P. Interval between tests and thyroxine estimation method influence outcome of monitoring of subclinical hypothyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. V. 93(5). P. 1634–1640

У большинства не получающих лечения пациентов с субклиническим гипотиреозом (СГ) регулярно

контролируются уровни ТТГ и св. Т4. Было решено оценить влияние различных интервалов времени между оценками этих показателей на дальнейшую лечебную тактику. В наблюдении приняли участие лица с СГ, подтвержденным двукратным исследованием крови (с интервалом 3 мес). Ежемесячно в течение года оценивались уровни ТТГ и разными способами — уровни св. Т4. Параллельно регистрировались симптомы и клинические признаки гипотиреоза. В ходе исследования наличие субклинического гипотиреоза подтвердилось в 74% наблюдений, манифестный гипотиреоз — в 22%, нормальные показатели — в 4% исследований крови. У одного пациента в течение года сохранялось эутиреоидное состояние, одному больному было назначено лечение в связи с выраженным манифестным гипотиреозом. Была показана отрицательная корреляция между сохранением диагноза субклинического гипотиреоза через год наблюдения и частотой оценки уровней ТТГ и св.Т4 ($p = 0,016$). Вероятность выявления манифестного гипотиреоза определялась методом оценки ($p = 0,005$) и референсными значениями св. Т4. Выраженность симптомов гипотиреоза не коррелировала с биохимическими показателями ($p = 0,29$).

В заключение отмечено, что интервал между тестами и методика определения св. Т4 определяют исход динамического наблюдения пациентов с СГ.

10. Экспериментальный субклинический тиреотоксикоз

Samuels M.H., Schuff K.G., Carlson N.E. et al. Health status, mood, and cognition in experimentally induced subclinical thyrotoxicosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. V. 93(5). P. 1730–1736

Для оценки влияния субклинического тиреотоксикоза на качество жизни, психоэмоциональное состояние и когнитивные функции пациентов, получающих терапию тироксином, было выполнено двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование. Анкетирование 33 пациентов на заместительной терапии тироксином по опросникам SF-36 и POMS проводилось до и через 12 нед после повышения дозировок тироксина до супрессивных (средний уровень ТТГ — 2,15 и 0,17 мЕд/л соответственно; $p < 0,0001$). В ходе исследования также тестировались различные виды памяти. Отмечено, что на фоне субклинического гипертиреоза показатели качества жизни немного ухудшались, а психоэмоциональное состояние улучшалось. Познавательные способности и двигательная память на фоне медикаментозного тиреотоксикоза также улучшались, что коррелировало с изменениями в SF-36, POMS и уровнем св. Т3.

Отмечено, что результаты исследования могут свидетельствовать о том, что тиреоидные гормоны непосредственно действуют на области мозга, ответственные за эмоциональное состояние и двигательную функцию.

11. Периферические эффекты ТТГ?

Napoli R., Biondi B., Guardasole V. et al. Enhancement of vascular endothelial function by recombinant human thyrotropin // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. V. 93(5). P. 1959–1963

Считается, что сердечно-сосудистые проявления нарушений функции ЩЖ обусловлены изменениями в секреции тиреоидных гормонов. Несмотря на то что эндотелий и гладкомышечные клетки сосудистой стенки содержат рецепторы ТТГ, его влияние на сердечно-сосудистую систему практически не изучено.

Цель работы. Восполнить указанный пробел знаний. Было выполнено 2 двойных слепых контролируемых исследования, в одно из которых были включены 8 здоровых добровольцев, в другое — 6 пациентов после проведения тиреоидэктомии. Участникам исследований вводился физиологический раствор или рекомбинантный человеческий ТТГ с целью повышения его сывороточного уровня в среднем до 100

мкЕд/мл. Эндотелий-зависимая и независимая вазодилатация плетизмографически регистрировалась после внутриаптериальных инфузий ацетилхолина и натрия нитропруссидов соответственно. Было отмечено, что показатели эндотелий-зависимой вазодилатации здоровых добровольцев после введения рчТТГ улучшались ($p < 0,05$). Кривая зависимости между эндотелий-зависимой вазодилатацией и дозой ацетилхолина также становилась более “крутой” ($p < 0,02$). Влияния рчТТГ на эндотелий-независимую вазодилатацию у здоровых лиц выявлено не было ($p = NS$). Во время введения рчТТГ уровень св. ТЗ медленно увеличивался от $2,3 \pm 0,2$ до $3,6 \pm 0,2$ пг/мл. Введение рчТТГ пациентам после тиреоидэктомии также способствовало улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации до показателей, свойственных здоровым лицам ($p = 0,05$ — для рчТТГ; $p = 0,01$ — для рчТТГ + ацетилхолин) и никоим образом не влияло на показатели нитропруссид обусловленной вазодилатации. Уровни тиреоидных гормонов у пациентов после тиреоидэктомии не изменялись на фоне введения рчТТГ.

В заключение авторы отметили, что введение рчТТГ оказывало влияние на сосудистый тонус независимо от уровня тиреоидных гормонов.