

НОВОСТИ МИРОВОЙ ТИРЕОИДОЛОГИИ

Перевод А.Е. Шведовой

1. Гипотиреоз в исходе болезни Грейвса

De Moraes A.V., Pedro A.B., Romaldini J.H. Spontaneous hypothyroidism in the follow up of Graves hyperthyroid patients treated with antithyroid drugs // South Med. J. 2006. V. 99. P. 1068–1072.

Спонтанный гипотиреоз в отдельных случаях может развиваться в ходе естественного течения БГ после лечения тиреостатическими препаратами (ТСП). Авторы провели ретроспективный анализ 139 случаев аутоиммунного тиреотоксикоза в стадии ремиссии у пациентов, в прошлом получавших ТСП; период наблюдения в среднем составил 17,5 года (6–25 лет). Подтверждением диагноза гипотиреоза авторы считали повышение концентрации ТТГ и снижение уровня свободного тироксина в сыворотке крови. У 13 пациентов (медиана возраста 41 год; от 26 до 48 лет) развился спонтанный гипотиреоз по прошествии 4–144 мес (медиана — 48 мес) с момента отмены ТСП. Распространенность гипотиреоза составила 9,3%; заболеваемость — 2,3% в год (13/563,6 пациенто-лет наблюдения). Не обнаружено ассоциации с видом используемых препаратов или с режимом их приема. Пациенты со спонтанным гипотиреозом имели более высокий уровень антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) в сыворотке крови в конце курса лечения ТСП по сравнению с уровнем АТ к ТПО в начале лечения. У этих пациентов также обнаружен более высокий уровень АТ к ТПО по сравнению с эутиреоидными пациентами. Изменения сывороточной концентрации АТ к ТГ, напротив, оказались недостоверны. Авторы делают следующий вывод: поскольку у пациентов с БГ возможен переход от эутиреоидного состояния к спонтанному гипотиреозу, такие пациенты требуют обязательного наблюдения после окончания курса лечения ТСП. По всей видимости, АТ к ТПО способствуют деструкции щитовидной железы (ЩЖ).

2. Естественное течение аутоиммунного тиреоидита у детей

Radetti G., Gottardi E., Bona G. et al. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children // J. Pediatr. 2006. V. 149(6). P. 827–832.

Целью работы было изучение естественного течения аутоиммунного тиреоидита у детей, а также идентификация прогностических факторов в отношении дисфункции ЩЖ. Авторы обследовали 160 детей (43 мальчика и 117 девочек; средний возраст $9,1 \pm 3,6$ лет) с хроническим аутоиммунным тиреоидитом и нормальными (группа 0; 105 пациентов) или слегка повышенными (группа 1; 55 пациентов) уровнями ТТГ в сыворотке крови. Пациенты были обследованы в начале исследования и по прошествии по меньшей мере 5 лет, если у них сохранялся эутиреоз или если уровень ТТГ превышал нормальные значения не более чем вдвое. Полученные результаты таковы: в начале исследования группы не различались по полу, возрасту, объему ЩЖ, концентрации свободного тироксина (св. Т4) и свободного трийодтиронина (св. Т3), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ). В течение всего периода наблюдения 68 пациентов из группы 0 сохранили эутиреоидное состояние, а 10 пациентов из этой группы перешли в группу 1. У 27 пациентов уровень ТТГ превысил нормальные значения вдвое и более (группа 2), а у девяти из этих пациентов развился манифестный гипотиреоз. 16 пациентов из группы 1 были переведены в группу 0, 16 остались в прежней группе, а 23 перешли в группу 2. Сравнение данных обследования тех пациентов, которые сохранили или улучшили свой тиреоидный статус, с данными обследования пациентов, у которых произошло нарушение функции ЩЖ, показало значительное увеличение концентрации АТ к ТГ, а также объема ЩЖ у последних. Несмотря на это, ни один из указанных параметров по отдельности или в комбинации не оказался полезным в отношении прогноза течения заболевания у каждого пациента. Авторы делают вывод о том, что зоб и повышенные титры АТ к ТГ в начале наблюдения, наряду с прогрессирующим увеличением уровня АТ к ТПО и ТТГ, могут быть прогностическими факторами развития гипотиреоза в будущем. После 5 лет наблюдения более половины пациентов сохранили эутиреоз либо перешли в эутиреоидное состояние.

3. Влияние заместительной терапии левотироксином на уровень ЛПВП и холестерина

Ito M., Arishima T., Kudo T. et al. Effect of L-Thyroxine Replacement on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypothyroid Patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. V. 92. P. 608 – 611.

Результаты недавних исследований показали, что уровень холестерина невысокой плотности (хсНВП, результат вычитания из уровня общего холестерина высокой плотности) может быть предиктором кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ). Авторы данной работы оценили эффект заместительной терапии левотироксином (L-T4) на уровни хсНВП у пациентов с первичным гипотиреозом. В исследование были включены 13 пациентов с манифестным гипотиреозом (МГ) и 26 пациентов с субклиническим гипотиреозом (СГ). На фоне заместительной терапии у пациентов с МГ достоверно снизились уровни всех липопротеидов, особенно липопротеина (а) (ЛП-а). У пациентов с СГ произошло достоверное снижение концентрации общего холестерина, хсНВП, холестерина остатков хиломикронов (хсОХ) и аполипопротеина В (апоВ). Однако достоверных изменений концентрации хсЛНП, хсЛВП, триглицеридов (ТГ), аполипопротеина А-I (апо А-I) и ЛП-а не наблюдалось. Авторы делают вывод о том, что заместительная терапия L-T4 может уменьшать сывороточные концентрации хсНВП у пациентов с гипотиреозом. Результаты исследования позволяют предположить, что наблюдаемые при гипотиреозе изменения концентраций хсНВП в сыворотке крови могут быть связаны с нарушением метаболизма ЛНП, остаточных липопротеинов и апо В.

4. Чрескожная лазерная деструкция при узловом зобе

Cakir B., Topaloglu O., Gul K. et al. Effects of percutaneous laser ablation treatment in benign solitary thyroid nodules on nodule volume, thyroglobulin and anti-thyroglobulin levels, and cytopathology of nodule in 1 yr follow-up // J. Endocrinol. Invest. 2006. V. 29. P. 876–884.

Целью исследования явилось изучение эффектов чрескожной лазерной деструкции (ЧЛД) доброкачественных солидных «холодных» узлов ЩЖ под УЗ контролем на объем узлов, функцию ЩЖ, цитологическую структуру узла и жалобы пациентов. Критерии включения пациентов в исследования были следующими: пациенты с эутиреоидным, доброкачественным, гипофункционирующим узлом и симптомами компрессии либо косметическими жалобами, признанные неоперабельными либо отказавшиеся от оперативного лечения. Процедура ЧЛД с мощностью 3–5 Вт была использована для 15 узлов ЩЖ

у 12 пациентов (4 мужчины и 8 женщин; возраст 20–78 лет). Наблюдение продолжалось в течение 12 мес. Оценивались функция ЩЖ и объем узлов (с помощью УЗИ). Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) под УЗ наведением выполнялась до и после процедуры, затем проводилось цитологическое исследование полученных образцов. Получены следующие результаты: средний объем узла перед проведением процедуры составил 11,97 мл (0,95–26,3 мл), а через 12 мес после процедуры средний объем узлов составил $2,21 \pm 2,32$ мл (0,1–7,65 мл). Среднее уменьшение объема узла составило 82%. Уровень тиреоглобулина достиг максимума через месяц после процедуры, а уровень антител к тиреоглобулину — через 3 мес. В результате ТАБ, выполненной через 12 мес после проведения ЧЛД, были получены сегментоядерные нейтрофилы, макрофаги, обильные клеточные фрагменты, коллоид, многоядерные гигантские клетки и небольшие фрагменты фиброзной стромы, что указывает на то, что ЧЛД приводила к дегенеративным изменениям в узлах. Авторы сделали вывод о том, что ЧЛД под УЗ контролем является новым, успешным методом лечения, который показал свою долгосрочную эффективность при доброкачественных солидных узлах ЩЖ в выборке пациентов, которые оказались неоперабельными либо не согласились на хирургическое лечение.

5. Лечение болезни Грейвса в сочетании с офтальмопатией моноклональными антителами с CD20

Salvi M., Vannucchi G., Campi I. et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study // Eur. J. Endocrinol. 2006. V. 156. P. 33–40.

Болезнь Грейвса (БГ) — опосредованное В-клетками заболевание, причиной которого является выработка антител к рецептору ТТГ (АТ к рТТГ), уровень которых уменьшается в стадии ремиссии. Анти-CD20 моноклональное антитело — ритуксимаб вызывает транзиторное уменьшение количества В-лимфоцитов, что потенциально может модифицировать течение активной воспалительной фазы, ассоциированной с БГ эндокринной офтальмопатии (ЭОП). В исследование были включены девять пациентов с БГ (семь с активной фазой ЭОП и два с мягкими глазными симптомами). Работа была утверждена лишь в качестве открытого пилотного исследования, и авторы сравнивали эффективность ритуксимаба с эффективностью внутривенной терапии глюкокортикоидами (ВВТГ) у 20 пациентов с ЭОП. Пациенты получали терапию ритуксимабом (1000 мг в/в два-

ды с двухнедельным интервалом) либо ВВТГ (500 мг в/в в течение 16 нед). ЭОП оценивалась по шкале клинической активности (ШКА), тяжесть ЭОП — по шкале NOSPECS (нет жалоб или симптомов; только глазные симптомы (со стороны век); вовлечение мягких тканей; проптоз, вовлечение экстраокулярных мышц; вовлечение роговицы; потеря зрения). Функция ЩЖ и количество лимфоцитов оценивались стандартными методами. Авторы получили следующие результаты: у всех пациентов произошло уменьшение количества В-лимфоцитов периферической крови после первой инфузии ритуксимаба. Небольшие побочные эффекты возникли у трех пациентов. Терапия ритуксимабом не повлияла на функцию ЩЖ; у пациентов с тиреотоксикозом потребовалась терапия метимазолом. После лечения ритуксимабом не отмечалось достоверных изменений уровней антител к тиреоглобулину, антител к тиреопероксидазе либо АТ к рТТГ; не выявлено корреляции этих изменений с уменьшением количества В-лимфоцитов ($P = NS$). Количество баллов по ШКА перед терапией ритуксимабом составило $4,7 \pm 0,5$ и уменьшилось до $1,8 \pm 0,8$ в конце периода наблюдения ($p < 0,0001$). В группе ВВТГ отмечено менее значительное снижение ($p < 0,05$). Проптоз достоверно уменьшился как у пациентов с активной ЭОП (ANOVA; $p < 0,0001$), так и у пациентов с глазными (относящимися к векам) симптомами (ANOVA; $p < 0,003$). Выраженность воспаления (класс 2) значительно уменьшилась в ответ на терапию ритуксимабом (ANOVA; $p < 0,001$). Рецидивов активной ЭОП после терапии ритуксимабом не наблюдалось, однако они возникли у 10% пациентов в группе ВВТГ. В этой группе достоверно чаще возникали побочные эффекты (45 против 33% пациентов). Делается вывод о том, что ритуксимаб положительно влияет на клиническое течение ЭОП независимо от функции ЩЖ или циркулирующих антитиреоидных антител, включая АТ к рТТГ. В случае, если эти результаты найдут подтверждение в крупных контролируемых исследованиях, ритуксимаб может оказаться эффективным терапевтическим средством для пациентов с активной ЭОП.

6. При экзобенном субклиническом тиреотоксикозе качество жизни не страдает

Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Pereira A.M. et al. Quality of life in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomized controlled trial // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2006. V. 64. P. 284–291.

Пациенты с субклиническим тиреотоксикозом (низкий уровень (ТТГ) сыворотки и нормальные концен-

трации тиреоидных гормонов сыворотки) могут не иметь жалоб или некоторых симптомов, влияющих на качество жизни. В этом исследовании оценивались качество жизни и нейропсихологическая симптоматика у пациентов с хроническим субклиническим тиреотоксикозом до и после достижения эутиреоза. В исследование были включены 24 пациента (16 женщин, 8 мужчин; средний возраст 50 лет) с субклиническим тиреотоксикозом, причиной которого была супрессивная терапия тироксином. В анамнезе у всех пациентов был рак ЩЖ, по поводу которого предпринималось хирургическое лечение с последующей терапией радиоактивным йодом в среднем за 12 (от 10 до 17) лет до включения в исследование. Затем пациенты получали терапию L-T4 в дозах, достаточных для снижения уровня ТТГ сыворотки ниже нормы ($<0,4$ мЕд/л). У всех пациентов констатирована фаза ремиссии, что подтверждалось неопределяемыми значениями тиреоглобулина в сыворотке крови и негативными результатами визуализирующих исследований с использованием радиоактивного йода. Пациенты были рандомизированы либо для продолжения терапии L-T4 в прежней дозе (группа с низким уровнем ТТГ), либо для приема меньшей дозы с тем, чтобы концентрация ТТГ в сыворотке увеличилась до нормальных значений (от 0,4 до 4,8 мЕд/л) (группа с нормальным уровнем ТТГ). Пациенты получали таблетки, содержащие 25 мкг L-T4 или плацебо; доза T4 корректировалась с шестинедельным интервалом до достижения целевых уровней ТТГ. В начале исследования и по прошествии 6 мес пациенты заполняли пять вопросников и сдавали кровь для определения ТТГ и f T4 сыворотки. Вопросники включали короткую Форму-36 (36 вопросов о физическом и психологическом благополучии и ограничениях), субъективную шкалу оценки астении MFI-20 (20 вопросов о физической и ментальной усталости и мотивации), госпитальную шкалу тревожности и депрессии (14 вопросов о тревоге и депрессии), шкалу оценки симптомов тиреотоксикоза (10 вопросов), а также вопросник для выявления соматоформных расстройств (55 вопросов о симптомах в течение предыдущей недели). Результаты: в каждую группу были включены 8 женщин и 4 мужчин. Продолжительность терапии L-T4 в обеих группах была одинаковой. Кроме того, в начале исследования суточная доза L-T4 и концентрации ТТГ и f T4 сыворотки в обеих группах не различались. Количество баллов по вопросникам, включая шкалу симптомов тиреотоксикоза, было в пределах нормы; между группами не было различий, кроме двух исключений. Количество баллов по шкале депрессии было ниже (меньше депрессии) у пациентов из обеих групп по сравнению с контрольной групп-

пой, а количество баллов по Вопроснику для выявления соматоформных расстройств было выше (больше симптомов). Через 6 мес средняя суточная доза L-T4 не изменилась в группе с низким уровнем ТТГ (185 против 165 мкг), в то время как в группе с нормальным уровнем ТТГ (129 против 173 мкг) она стала ниже. Медианные концентрации ТТГ в начале исследования и через 6 мес составили 0,06 и 0,04 мЕд/л соответственно в группе с низким уровнем ТТГ и 0,01 и 2,7 мЕд/л соответственно в группе с нормальным уровнем ТТГ. Средняя концентрация f T4 в сыворотке оба раза оказалась одинаковой в группе с низким уровнем ТТГ, но была ниже через 6 мес в группе с нормальным уровнем ТТГ (1,4 против 1,8 нг/дл (18 против 23 пмоль/л). В группе с низким уровнем ТТГ в течение 6 мес не произошло изменения в количестве баллов по какому-либо из вопросников. Таким образом, уровень депрессии у этих пациентов оставался более высоким (согласно Госпитальной шкале тревоги и депрессии), а количество баллов по Вопроснику для выявления соматоформных расстройств было выше, чем в норме. В группе с нормальным уровнем ТТГ количество баллов по физическим ограничениям было несколько ниже, что указывает на большие ограничения, а количество баллов по пониженной мотивации, согласно субъективной шкале оценки астении MFI-20, уменьшилось. Изменения количества баллов по шкале симптомов тиреотоксикоза либо по другим вопросникам не произошло. Авторы делают вывод о том, что у пациентов, в течение длительного времени получающих супрессивную терапию T4, не происходит снижения качества жизни. Эти пациенты мало отличаются от здоровых людей в отношении настроения, усталости и соматических симптомов, и эти отличия не изменяются при уменьшении дозы T4 и достижения эутиреоза.

7. Двукратный скрининг на врожденный гипотиреоз

Maniatis A.K., Taylor L., Letson G.W. et al. Congenital hypothyroidism and the second newborn metabolic screening in Colorado, USA // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2006. V. 19. P. 31–38.

Большинство младенцев с врожденным гипотиреозом при рождении не отличаются от здоровых детей, однако существенно отстают в интеллектуальном развитии к моменту появления клинических симптомов гипотиреоза. Скрининг новорожденных на врожденный гипотиреоз, который закон требует проводить во всех штатах США и во многих странах, является эффективным методом выявления больных детей, что позволяет своевременно назначить лечение и предотвратить отставание в психическом

развитии. Однако некоторые дети с врожденным гипотиреозом не выявляются при скрининге. По этой причине некоторые штаты ввели обязательный повторный скрининг через одну или две недели. В этом исследовании оцениваются результаты двукратного скрининга в одном из таких штатов. Авторы проанализировали результаты первого и второго скрининговых тестов всех младенцев, родившихся в Колорадо в период с 1996-го по 2004 г. Первые образцы крови (сухой отпечаток крови из пятки) были собраны в течение трех дней после рождения. Измерялся уровень тироксина. В случае, если уровень T4 был менее 6 мкг/дл (77 нмоль/л) или более 10-го перцентиля для определенного дня, измерялся уровень ТТГ. Значения ТТГ менее 20 мЕд/л расценивались как нормальные. Если уровень ТТГ оказывался в пределах от 20 до 39 мЕд/л (пограничные значения), на детей обращали особое внимание при повторном скрининге. Если уровень ТТГ превышал 39 мЕд/л (предположительно позитивный результат), младенца вызывали для подтверждения диагноза с помощью определения концентрации гормонов в сыворотке. Повторный скрининг проводился с 8-го по 14-й день жизни, заключался в таких же измерениях с теми же критериями, за исключением того, что значение ТТГ более 20 мЕд/л считался положительным и младенец вызывался для повторного анализа. В результате за 8-летний период был проведен скрининг 494 324 младенцев вскоре после рождения (главным образом, на второй день), из них 471 877 детей были подвергнуты повторному скринингу. Первый скрининг выявил 185 детей с гипотиреозом (1 случай на 2672 ребенка), повторный скрининг — 42 ребенка. Итого количество детей с гипотиреозом — 227 (1 на 2178). Количество младенцев, у которых гипотиреоз был выявлен с помощью повторного скрининга, составило 18,5% от всех случаев. Пограничные результаты первого скрининга были обнаружены у 3083 детей, из которых 2938 (95,3%) имели нормальные результаты второго скринингового теста, а 26 (0,8%) — гипотиреоз. По результатам первого скрининга было выявлено 463 новорожденных с предположительно позитивными результатами. Среди них у 300 (64,8%) сывороточные анализы оказались в норме, тогда как у 159 (34,3%) выявлен гипотиреоз. Во время повторного скрининга пограничные результаты были получены у 70 младенцев и предположительно позитивные результаты — у 34 детей, из которых 22 (31,4%) и 20 (58,8%) соответственно имели гипотиреоз. Не было обнаружено различий по сроку гестации, процентным соотношениям младенцев, рожденных в сроке гестации менее 37 или более 42 нед либо по весу при рождении младенцев с гипотиреозом.

зом, выявленным при первом либо втором скрининговом тесте. По сравнению со всеми новорожденными процентное соотношение детей с гипотиреозом, рожденных в сроке беременности менее 37 или более 42 нед было выше, как и доля детей, чья масса тела при рождении была низкой (менее 2500 г) или очень низкой (менее 1500 г). Среднее значение fT4 у младенцев с гипотиреозом, выявленным по результатам первого скрининга, составило 5,4 мг/дл (70 нмоль/л), а среднее значение уровня ТТГ — 206 мЕд/л. Среднее значение fT4 в первом скрининговом образце крови у младенцев с гипотиреозом, выявленным по результатам второго скрининга, составило 12,4 мг/дл (160 нмоль/л). Две трети из них имели значения Т4, превышающие порог для измерения ТТГ в образце крови из пятки. Авторы делают вывод о том, что двукратный скрининг новорожденных младенцев на гипотиреоз позволяет выявить дополнительные случаи гипотиреоза.

8. Повышение заболеваемости раком связано со случайным выявлением мелких папиллярных карцином

Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002 // JAMA. 2006. V. 295. P. 2164–2167.

В течение последних лет в США и других странах возросла заболеваемость раком ЩЖ. Данное исследование было проведено с целью установления, является ли увеличение частоты рака истинным либо оно произошло в результате обнаружения мелких, ранее не диагностированных образований. Авторы анализировали данные о ежегодной заболеваемости различными видами рака ЩЖ и о размерах карцином в США, полученные от Программы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов Национального института рака (программа SEER). Эта программа включает сбор годовых данных по заболеваемости раком из онкологических регистров пяти штатов и четырех метрополитенских ареалов. На этих территориях проживает около 10% всего населения США. Эпидемиологические данные были получены с 1973-го по 2002 г., а данные о размерах карцином — с 1988-го по 2002 г. Данные о смертности от рака ЩЖ с 1973-го по 2002 г. были получены от Национальной системы статистики естественного движения населения. Суммарная ежегодная заболеваемость и смертность были подсчитаны с поправкой на возраст населения США в 2002 г. Также высчитывалась ежегодная заболеваемость папиллярной, фолликулярной и медуллярной/анapластической карциномами. Эти четыре вида опухоли составили 99,5% от всех случаев рака ЩЖ, занесенных в базу

данных программы SEER. Авторы получили следующие результаты: за 2002 г. примерно у 2,4 тыс. человек из девяти регионов программы SEER был выявлен рак ЩЖ. Их средний возраст составил 46 лет, что сравнимо с 1995 г. (45 лет), и 73% из них были женщины. 88% всех случаев рака оказались папиллярными карциномами, 9% — фолликулярными карциномами, 3% — медуллярными/анapластическими карциномами. Заболеваемость раком ЩЖ в 1973 г. составляла 3,6 случая на 100 000 человек. К 2002 г. встречалось уже до 8,7 случая на 100 000, что означает увеличение частоты рака в 2,4 раза (р для тренда <0,01). Наблюдался параллельный рост частоты выявления папиллярных карцином — от 2,7 случая на 100 000 человек в 1973 г. до 7,7 на 100 000 в 2002 г.: увеличение частоты в 2,9 раза (р для тренда <0,01). За этот же период не произошло увеличения заболеваемости фолликулярными карциномами либо медуллярным/анapластическим раком. Увеличение заболеваемости папиллярными карциномами главным образом произошло за счет мелких опухолей. Увеличение частоты опухолей размером ≤1,0 см составило 49%, ≤2,0 см — 87% от всего увеличения заболеваемости папиллярными карциномами с 1988-го по 2002 г. За весь период с 1973-го по 2002 г. не наблюдалось увеличения смертности от рака ЩЖ. Делается вывод о том, что увеличение заболеваемости раком ЩЖ в США в период с 1973-го по 2002 г. связано с увеличением частоты выявления мелких папиллярных карцином. Увеличения смертности от рака ЩЖ в течение этого временного промежутка не произошло.

9. Мультифокальный рак чаще происходит из одного и того же пула тиреоцитов

McCarthy R.P., Wang M., Jones T.D. et al. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas // Clin. Cancer. Res. 2006. V. 12. P. 2414–2418.

У пациентов с папиллярной карциномой ЩЖ, помимо основной опухоли, могут наблюдаться один или более малых фокусов папиллярной карциномы. Более мелкие опухоли могут быть метастазами главной опухоли либо независимыми новообразованиями. Целью данного исследования стало изучение генетических отношений между опухолями у одного и того пациента с помощью молекулярного анализа полиморфизма трех аутосомных генов и инактивации X-хромосомы. Анализировалась ткань папиллярных карцином, взятых у 23 женщин (средний возраст 44 года). Диаметр самой крупной опухоли у каждой женщины варьировал от 0,3 до 4,5 см (в среднем 1,8 см). Все пациентки имели от одной

до пяти дополнительных более мелких независимых опухолей (всего 64). Все эти новообразования находились в пределах ЩЖ. Опухолевая ткань и нормальная ткань ЩЖ идентифицировались с помощью изучения архивированных срезов, подготовленных для стандартного гистологического исследования, приблизительно от 400 до 100 клеток были выделены с помощью лазерной микродиссекции участка смежного нефиксированного среза. ДНК была экстрагирована из клеток, затем производилась амплификация полиморфного гена на каждой из трех различных хромосом — хромосоме 3p25 (D3S1597), хромосоме 9p21 (D9S161), и хромосоме 18p11.22-p11 (D18S53). Считается, что продукты этих генов являются генами — супрессорами опухолей. Таким образом, альтерации этих генов могут вносить свой вклад в патогенез папиллярных карцином. Результаты таких исследований информативны только в том случае, если аллели в нормальной ткани отличаются. Если паттерны аллелей (оба присутствуют или один потерян (потеря гетерозиготности) были одинаковы в различных опухолях одной и той же пациентки, то новообразования считались исходящими из одного и того же клонального начала. Паттерн инактивации X-хромосомы определялся с помощью амплификации входящего в ее состав гена рецептора к андрогенам и обнаружения активных и неактивных аллелей. Как и в предыдущем случае, результаты информативны только тогда, когда оба аллеля определяются в нормальной ткани, что указывает на случайную X-хромосомную инактивацию. Результаты относительно опухолевой ткани интерпретировались, как описано выше.

Результаты анализа полиморфных генов оказались одинаковыми для всех новообразований у 20 из 23 женщин (87%). В эту группу вошли одна женщина с пятью опухолями, одна — с четырьмя и семь — с тремя. У одной женщины с шестью новообразованиями результаты оказались одинаковыми для пяти из них. Потеря одного или более аллелей была обнаружена в опухолях 15 пациенток. Паттерн инактивации X-хромосомы был одинаковым во всех опухолях у 19 из 20 женщин (95%), результаты у которых были информативными. У 6 женщин все опухоли имели оба аллеля, то есть активную и неактивную X-хромосомы. У 13 пациенток все опухоли имели только один аллель (активированный либо неактивированный). Авторы делают вывод о том, что у большинства пациентов с мультифокальной папиллярной карциномой ЩЖ клональный состав опухолей одинаков, что предполагает общее происхождение и способность опухолей метастазировать в пределах ЩЖ.

10. Хороший прогноз у пациентов с сочетанием болезни Грейвса и рака щитовидной железы

Kikuchi S., Noguchi S., Yamashita H. et al. Prognosis of small thyroid cancer in patients with Graves' disease // Br. J. Surg. 2006. V. 93. P. 434–439.

Некоторые пациенты с БГ имеют и рак ЩЖ. Это исследование проводилось с целью определить прогноз пациентов с БГ, у которых случайно были обнаружены мелкие карциномы ЩЖ, по сравнению с пациентами, имевшими другие заболевания ЩЖ и случайно обнаруженный рак. В исследование были включены 509 пациентов с БГ и 509 сходных по полу и возрасту пациентов с другими заболеваниями ЩЖ, у которых были обнаружены карциномы размером $\leq 1,0$ см (микрокарциномы) по результатам тиреоидэктомии в период с 1970-го по 1996 г. в одной из японских клиник. Среди пациентов 2-й группы 247 имели аденоматозные узлы, 146 — фолликулярную аденому и 73 — хронический тиреоидит. Каждая группа включала 476 женщин и 33 мужчины (средний возраст 44 года); пациенты имели сходные характеристики по размеру опухолей и году лечения. Среди пациентов с БГ 502 человека (99%) подверглись субтотальной резекции ЩЖ и 7 (1%) — операциям меньшего объема. Среди пациентов с другими заболеваниями наблюдалась иная картина: 182 пациентам (36%) была выполнена субтотальная резекция и 324 пациентам (64%) — операции меньшего объема. Они не получали какого-либо дополнительного лечения. Размеры и виды карцином в двух группах были сходными, как и частота мультифокальных опухолей. Напротив, метастазы в лимфоузлы и инвазия опухолей в соседние ткани чаще встречались у пациентов без БГ. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 13 лет в обеих группах. На протяжении этого периода у 3 из 509 пациентов с БГ (1%) произошел рецидив карциномы, тогда как в группе пациентов с другими заболеваниями рецидив рака наблюдался у 17 человек (3%). Рецидивы в группе с БГ были обнаружены в лимфоузлах шеи у двух пациентов и в костной ткани у одного пациента. Рецидивы карциномы у пациентов без БГ были обнаружены в ложе ЩЖ, шейных лимфоузлах либо в обеих локализациях у 16 пациентов и в костной ткани у одного пациента. Прединдикторами рецидива были более старший возраст и принадлежность к группе без БГ, но не размеры карциномы, наличие множественных фокусов карциномы, метастазов в шейных лимфоузлах на момент операции либо объем операции. 20-летняя выживаемость составила 99% среди пациентов с БГ и 93% в группе пациентов без БГ ($p < 0,01$). Можно сделать вывод: пациенты с аутоиммунным тиреотоксиком-

зом, у которых во время оперативного лечения обнаруживаются микрокарциномы, имеют хороший прогноз, лучший по сравнению с пациентами, имеющими другие заболевания ЩЖ в сочетании с микрокарциномой.

11. Йодная профилактика и аутоиммунная патология щитовидной железы

Teng W., Shan Z., Teng X. et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China // N. Engl. J. Med. 2006. V. 354. P. 2783–2793.

Как недостаток, так и избыток йода могут приводить к дисфункциям ЩЖ. Однако вид и частота заболеваний ЩЖ у людей, постоянно принимающих с пищей одно и то же количество йода, остаются неизвестными. В данном исследовании оценивалась функция ЩЖ в 1999-м и 2004 г. у жителей регионов Китая с различным йодным обеспечением, которое не менялось на протяжении периода наблюдения. В 1999 г. было проведено обследование 3761 человека в возрасте 14 лет и более, живущих в трех регионах Китая. Обследование включало ультрасонографию и измерение сывороточных уровней тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО), антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ), а также содержания йода в моче. Те же самые исследования были проведены у 3018 человек этой группы в 2004 г. Уровень свободного тироксина (fT4) и антител к рецептору ТТГ (АТ к рТТГ) исследовались в сыворотке крови тех лиц, чей уровень ТТГ выходил за пределы нормальных значений ($<0,3$ или $>4,8$ мМЕ/л). Обследование проходили жители провинции Паньшань, употребляющие произведенную в регионе соль с низким содержанием йода (легкий йодный дефицит); провинции Жангву, где с 1997 г. проводится йодирование соли (адекватное потребление йода), и провинции Хуангуа, где вода содержит большое количество йода (высокий уровень потребления йода). Авторы получили следующие результаты: в провинции Паньшань (легкий йодный дефицит) 1003 человека были обследованы в 1999 г. и 884 человека — в 2004 г.; в провинции Жангву (адекватное потребление йода) — 1584 человека и 1270 человек соответственно, в провинции Хуангуа (высокое потребление йода) — 1074 и 864 человека соответственно. Соотношение женщин и мужчин составило приблизительно 3 : 1 в каждом из регионов; средний возраст обследованных варьировал от 36 до 39 лет в 1999 г. и от 25 до 42 лет в 2004 г. Медиана йодурии в 1999-м и в 2004 г. равнялась 103 и 97 мкг/л соответственно в провинции Паньшань, 375 и 350 мкг/л — в Жангву, 615 и 635 мкг/л — в провинции Хуангуа. Распространенность явного и субклинического ги-

потиреоза увеличивалась с увеличением потребления йода, как и кумулятивная заболеваемость субклиническим гипотиреозом. Распространенность и кумулятивная заболеваемость аутоиммунным тиреоидитом также возрастала с увеличением уровня потребления йода, особенно среди лиц с высокими уровнями АТ к ТПО или АТ к ТГ при первом обследовании. Распространенность и кумулятивная заболеваемость диффузным зобом уменьшались по мере увеличения потребления йода, как и кумулятивная заболеваемость узловым зобом. Следует сделать вывод: распространенность и кумулятивная заболеваемость субклиническим гипотиреозом и аутоиммунным тиреоидитом увеличиваются по мере увеличения потребления йода.

12. Исходы беременности у женщин с субклиническим гипертиреозом

Casey B.M., Dashe J.S., Wells C.E. et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes // Obstet. Gynecol. 2006. V. 107. P. 337–341.

Гипертиреоз во время беременности ассоциирован с увеличением частоты невынашивания, внутриутробной задержки роста плода, преждевременных родов, повышенной перинатальной смертности и заболеваемости. В данном исследовании изучалась частота аномалий беременности и развития плода у женщин, у которых во время беременности был обнаружен субклинический гипертиреоз. В данном исследовании уровень тиреотропного гормона (ТТГ) был измерен в сыворотке крови 25 765 женщин, у которых позже произошли роды одним плодом весом ≥ 500 г. Для выявления явного либо субклинического гипертиреоза в сыворотке крови женщин с уровнем ТТГ $\leq 0,2$ мЕд/л была измерена концентрация свободного тироксина (св. Т4). Женщинам, которые имели концентрацию fT4 в сыворотке 1,75 нг/дл (22,7 пмоль/л) и более, устанавливался диагноз явного тиреотоксикоза; они были отобраны для дальнейшего обследования. Уровень fT4 $\leq 1,75$ нг/дл (22,7 пмоль/л) и концентрация ТТГ $\leq 2,5$ перцентилей на каждую неделю беременности (отрезные точки варьировали от 0,008 до 0,67 мЕд/л на разных сроках гестации) расценивались как субклинический тиреотоксикоз. Исходы беременности у этих женщин сравнивались с исходами беременности у женщин, которые имели сывороточные уровни ТТГ в интервале между 5-м и 95-м перцентилями. В исходы были включены гипертензия беременных, которая определялась как АД $\geq 140/90$ мм Нг, а также тяжелая преэклампсия, определявшаяся как АД $> 160/110$ мм Нг, уровень креатинина сыворотки $> 1,0$ мг/дл (88,4 мкмоль/л), тромбоцитопения, высокая кон-

центрация аспартатаминотрансферазы в сыворотке, или протеинурия. Большие аномалии определялись как анеуплоидии, идентифицируемый генетический синдром или аномалии развития важных органов и систем. Авторы получили следующие результаты: из всех женщин у 433 (1,7%) был обнаружен субклинический гипертиреоз, тиреоидный статус у 23 124 женщин был нормальным (концентрация ТТГ сыворотки между 5-м и 95-м перцентилем). Концентрации ТТГ в сыворотке женщин с субклиническим гипертиреозом варьировали от 0,002 до 0,67 мЕ/л, а уровни fT4 — от 0,68 до 1,75 нг/дл (8,8–22,6 пмоль/л). Средний возраст женщин в обеих группах составил 25 лет. Однако женщины с субклиническим гипертиреозом имели меньший индекс массы тела (30 против 31 кг/м²), и меньшее количество женщин в этой группе были первородящими (28 против 36%;

$p < 0,01$). Частота гипертонии беременных была ниже в группе женщин с субклиническим гипертиреозом. Эта разница сохранялась после внесения поправок на количество предыдущих беременностей и раса-этническую принадлежность. Не обнаружено различия между группами в частоте встречаемости тяжелой преэклампсии, сахарного диабета, отслойки плаценты, родов в сроке ≤ 36 нед гестации, ≤ 34 или ≤ 32 нед либо кесарева сечения. Не обнаружено различия в массе тела новорожденных, процентном соотношении новорожденных с массой тела при рождении ≤ 1000 , ≤ 2500 или ≥ 4000 г, как и в каком-либо неблагоприятном исходе для плода. Авторы делают вывод о том, что течение и исходы беременности у женщин, у которых во время беременности был обнаружен субклинический гипертиреоз, не отличаются от нормы.