

НОВОСТИ МИРОВОЙ ТИРЕОИДОЛОГИИ (выпуск 1, 2009)

Перевод М.А. Свиридоновой

1. Тотальная и субтотальная тиреоидэктомия при раке

Zerey M., Prabhu A.S., Newcomb W.L. et al. Short-term outcomes after unilateral versus complete thyroidectomy for malignancy: a national perspective // Am. Surg. 2009. V. 75. P. 20–24.

Расширение количества показаний к проведению тиреоидэктомии при высокодифференцированном раке ЩЖ (ВДРЩЖ) остается спорным вопросом. В рамках поиска оптимальной оперативной тактики лечения ВДРЩЖ было проведено сравнение клинических результатов выполнения тиреоидэктомии и односторонних лобэктомий.

Материал и методы. В исследование было включено 13 854 пациента, прооперированных в период с 1999 по 2003 гг. Тиреоидэктомия была проведена 4238 пациентам, односторонняя лобэктомия — 9616 пациентам. Тиреоидэктомия ассоциировалась с большей частотой послеоперационных осложнений по сравнению с лобэктомией (15 и 6% соответственно; $p < 0,0001$). Средние затраты на лечение и продолжительность госпитализации в 1-й группе лиц также превышали аналогичные во второй (\$11 432 и \$9739; 2 и 1 день соответственно; $p < 0,0001$).

Таким образом, полученные данные следует учитывать при определении объема оперативного вмешательства по поводу ВДРЩЖ.

2. Допплерография в дифференциальной диагностике тиреотоксикоза

Hari Kumar K.V., Pasupuleti V., et al. Role of thyroid Doppler in differential diagnosis of thyrotoxicosis // Endocr. Pract. 2009. V. 15. P. 6–9.

Цель исследования. Оценка роли цветовой доплерографии в дифференциальной диагностике тиреотоксикоза.

Материал и методы. Пациентам с тиреотоксикозом было проведено определение уровней ТТГ, общ. Т4 и Т3, а с помощью УЗИ и цветовой доплерографии — размера ЩЖ, уровня кровотока в ней и пиковой скорости кровотока в нижней тиреоидной артерии. В спорных случаях дополнительно выполнялась сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Tc . Пациенты были разделены на группы с деструктивным тиреотокси-

козом ($n = 31$) и болезнью Грейвса (БГ) ($n = 34$). Для статистического анализа были использованы парный t-тест и точный метод Фишера. Кровоток в ЩЖ и пиковая систолическая скорость в нижней тиреоидной артерии были значительно выше у пациентов с БГ ($57,6 \pm 13,1$ см/с и $22,4 \pm 5,4$ см/с соответственно; $p < 0,05$). Все пациенты с деструктивным тиреотоксикозом имели низкую, а 32 из 34 пациентов с БГ высокую пиковую систолическую скорость в нижней тиреоидной артерии. Параметры цветовой доплерографии значимо коррелировали с результатами сцинтиграфии ЩЖ, демонстрируя чувствительность — 96% и специфичность — 95%. Были сделаны выводы о целесообразности проведения цветовой доплерографии при дифференциальной диагностике заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом.

3. Функция ЩЖ на фоне терапии препаратами интерферона

Nadeem A., Aslam M., Khan D.A. et al. Effects of combined interferon alpha and ribavirin therapy on thyroid functions in patients with chronic hepatitis C // J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2009. V. 19. P. 86–89.

Цель исследования. Оценка частоты нарушений функции ЩЖ на фоне терапии интерфероном альфа-2b и рибавирином.

Материал и методы. В исследование было включено 167 пациентов с нецирротическими вариантами гепатита С. 107 лиц, получающих терапию интерфероном и рибавирином, составили основную группу, 60 — контрольную. Определение АЛТ и АСТ проводилось иммунофлюоресцентным методом, ТТГ, св. Т4 и Т3 — хемилюминесцентным. Состояние ЩЖ оценивалось перед началом лечения, на 12-й и 24-й нед противовирусной терапии. Пациенты контрольной группы обследовались через аналогичные промежутки времени. У 20 пациентов (18,69%) на фоне лечения было выявлено нарушение функции ЩЖ. При этом более высокие относительный (11,25%) и абсолютный (91%) риски развития тиреоидной дисфункции были определены для женщин. Кроме того, по сравнению с гипертиреозом чаще развивался гипотиреоз.

4. Заместительная терапия гипотиреоза во время беременности

Hallengren B., Lantz M., Andreasson B., Grennert L. *Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy* // *Thyroid*. 2009. V. 10.

Известно, что гормоны ЩЖ необходимы для нормального развития плода. Гипотиреоз у женщины, находящейся на ранних сроках беременности, ассоциируется с нарушениями нейropsychического развития детей. Данное открытое проспективное исследование было выполнено с целью определения адекватности заместительной терапии L-T4 на ранних сроках беременности и частоты ее невынашивания у женщин с уровнем ТТГ в пределах и вне референсного диапазона на 1–2-й нед после подтверждения беременности.

Материал и методы. В течение 1997–2002 гг. в исследование была включена 101 женщина, наблюдавшаяся в эндокринологическом отделении университетского госпиталя Мальмо. Было рассмотрено 119 случаев беременности. Во время первого определения ТТГ 63 женщины (17–45 лет) получали заместительную терапию L-T4. 83% из них были на первом триместре беременности. Из 63 женщин, получающих L-T4, только у 32 (51%; группа А) уровень ТТГ был в пределах референсного интервала. Из остальных (49%; группа В) у 12 (19%) ТТГ был менее 0,4 мЕд/л, а у 19 (30%) – более 4,0 мЕд/л. В дальнейшем невынашивание беременности имело место у 2 женщин в группе А (6%) и у 9 в группе В (29%; $p < 0,05$). Таким образом, у 49% женщин в первом триместре беременности, получающих заместительную терапию L-T4, уровень ТТГ находился вне референсного интервала, что сопровождалось повышенной частотой невынашивания беременности.

Таким образом, уровень ТТГ у беременных, получающих L-T4, должен тщательно контролироваться, а доза L-T4 при необходимости вовремя повышаться.

5. Антинейтрофильные антитела на фоне терапии ПТУ

Cin M.O., Gursoy A., Morris Y. et al. *Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibody in Graves' patients treated with propylthiouracil* // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. V. 63. P. 299–302.

Установлено, что на фоне терапии пропилтиоурацилом (ПТУ) зачастую появляются антинейтрофильные цитоплазматические АТ, способные индуцировать специфический васкулит.

Цель исследования. Оценка клинической значимости антинейтрофильных АТ у пациентов с БГ, получающих ПТУ.

Материал и методы. На предмет наличия вышеуказанных АТ были обследованы пациенты с впервые выявленной БГ до и на фоне терапии ПТУ (проспективная группа, $n = 58$), а также лица с ранее диагностированной БГ и уже получающие ПТУ (поперечная группа, $n = 51$). Для оценки возможной взаимосвязи между антинейтрофильными АТ, тиреотоксикозом и/или аутоиммунитетом к ЩЖ было выполнено обследование лиц с АИТ ($n = 55$) и узловым токсическим зобом ($n = 20$). До начала лечения антинейтрофильные АТ отсутствовали у всех пациентов проспективной группы. В дальнейшем с интервалами в 3 мес на протяжении 2 лет удалось проследить состояние только 28 из них. Антинейтрофильные АТ через $11,7 \pm 6,1$ мес появились у 32,1% ($n = 9$) лиц проспективной группы. В поперечной группе АТ были выявлены только у 2 (3,9%) пациентов на $7,6 \pm 4,6$ мес лечения. Ни у одного пациента не было выявлено признаков васкулита. Антинейтрофильный АТ не был найден у здоровых лиц, пациентов с АИТ и узловым токсическим зобом.

Таким образом, терапия ПТУ ассоциируется с бессимптомной продукцией антинейтрофильных АТ, которая исчезает после завершения терапии, а гипертиреоз или сам по себе аутоиммунитет к ЩЖ, по всей видимости, на нее влияния не оказывают.

6. Ритуксимаб в лечении эндокринной офтальмопатии

Salvi M., Vannucchi G., Campi I. et al. *Rituximab treatment in a patient with severe thyroid-associated ophthalmopathy: Effects on orbital lymphocytic infiltrates* // *Clin. Immunol.* 2009. V. 3.

Как было показано ранее, ритуксимаб положительно влияет на течение ЭОП, однако данных о действии этого препарата на ткани орбиты недостаточно. В представленной работе были исследованы эффекты ритуксимаба на периферический пул лимфоцитов и интраорбитальные ткани одного пациента, страдающего тяжелой ЭОП.

Материал и методы. В качестве контроля были исследованы интраорбитальные ткани 3 пациентов с умеренно-тяжелой и 1 пациента с тяжелой ЭОП, получавших стандартную иммуносупрессивную терапию. Состояние лимфоцитарного звена периферической крови проанализировано в течение всего периода наблюдения, а интраорбитальных тканей — при декомпрессии. У пациента, получавшего ритуксимаб, поля зрения расширились, улучшилась острота зрения, снизился уровень периферических CD20+-лимфоцитов. При этом улучшение функции зрительного нерва было транзитным. Был выявлен более низкий уровень CD20+-лимфоцитов в орби-

тальных тканях (0–1%) по сравнению с их содержанием в периферической крови (3%). В то же время процент CD19+-лимфоцитов в орбитальных тканях был выше, чем в периферической крови. При этом 80% из них представляли собой CD19+5+-лимфоциты. После лечения ритуксимабом уровни CD19+5+-лимфоцитов в орбитальных инфильтратах в 2–3 раза превышали уровни CD20+-клеток. Иммуногистохимически в орбитальных тканях всех контрольных пациентов были выявлены CD20+- и CD3+-лимфоциты, при этом различий в зависимости от длительности ЭОП и метода лечения обнаружено не было.

Таким образом, было установлено, что терапевтический эффект ритуксимаба скорее всего заключается в снижении интраорбитального уровня CD20+-лимфоцитов.

7. Пункция под контролем УЗИ и МРТ при узловом зобе

Schueller-Weidekamm C., Schueller G., Kaserer K. et al. Diagnostic value of sonography, ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, and diffusion-weighted MRI in the characterization of cold thyroid nodules // Eur. J. Radiol. 2009. N 3.

Целью данного проспективного исследования была оценка диагностической значимости различных методик обследования для дифференциальной диагностики “холодных” узлов ЩЖ.

Материал и методы. В исследование было включено 35 пациентов с “холодными” узлами, подозрительными на карциному. Этим пациентам до хирургического вмешательства выполнены УЗИ, ТАБ, диффузионно-взвешенная МРТ (max b-value 800 с/мм²). Была выявлена корреляция результатов гистологического исследования с УЗ-картиной, цитологическими данными и внешним коэффициентом диффузии при МРТ. Для статистического анализа использовались тесты Крускала – Уоллиса и Фишера. Была рассчитана точность УЗИ и ТАБ, составившие 64,0 и 68,8% соответственно. Чувствительность указанных методов составила 86,7 и 80,0%, специфичность – только 57,2 и 50,0% соответственно. Медианы внешних коэффициентов диффузии для карциномы и аденомы составили $2,73 \times 10^{-3}$ и $1,93 \times 10^{-3}$ мм²/с соответственно ($p < 0,001$). Не было обнаружено значительной разницы между медианами коэффициентов диффузии (ADC) при АИТ ($3,46 \times 10^{-3}$ мм²/с) и карциноме. Было показано, что уровень ADC, равный или превышающий $2,25 \times 10^{-3}$ мм²/с, является маркером злокачественности “холодных” узлов ЩЖ с точностью 88%, чувствительностью 85% и специфичностью 100.

Таким образом, диффузионно-взвешенная томография является надежным методом дифферен-

циальной диагностики доброкачественных и злокачественных тиреоидных образований.

8. Протоколы радиойодтерапии при узловом токсическом зобе

Zakavi S.R., Mousavi Z., Davachi B. Comparison of four different protocols of I-131 therapy for treating single toxic thyroid nodule. // Nucl. Med. Commun. 2009. V. 30. P. 169–175.

Цель исследования. Сравнение клинических результатов применения низких, высоких, фиксированных и расчетных доз ¹³¹I в лечении узлового токсического зоба.

Материал и методы. В исследование включены 89 женщин и 8 мужчин (средний возраст – 43,3 года; SD = 13,4) с некомпенсированными одиночными токсическими узлами (24-часовой захват радиоактивного йода более 25%, в среднем 48,07%; SD = 14,07). Пациенты были разделены на 4 группы по планируемой дозе ¹³¹I: FLD – фиксированной низкой (481 МБк), FHD – фиксированной высокой (832 МБк), CLD – расчетной низкой (3,33–3,70 МБк/г) и расчетной высокой (6,66–7,4 МБк/г). Между группами не было значимых различий по возрасту, полу, захвату йода и объему ЩЖ. После проведенной радиотерапии лабораторное обследование выполнялось по истечении 2 мес, полугода и каждые 6 мес. Для сравнения групп был использован дисперсионный анализ. Спустя примерно 10 мес терапевтический эффект (ТТГ более 0,3) был достигнут у большего процента лиц в группе CHD, одинаковая эффективность ¹³¹I была отмечена в CLD- и FLD-группах. Гипотиреоз был наиболее частым исходом при использовании высоких расчетных и фиксированных доз. Средние расчетные дозы были значительно меньше фиксированных доз в соответствующих группах. Было отмечено, что применение высоких расчетных доз ¹³¹I предпочтительнее у пожилых пациентов, а низких расчетных – у молодых лиц с узловым токсическим зобом.

9. Субклинический гипотиреоз и когнитивная функция

St John J.A., Henderson V.W., Gatto N.M. et al. Mildly elevated TSH and cognition in middle-aged and older adults // Thyroid. 2009. V. 19. P. 111–117.

Показано, что высокий уровень ТТГ зачастую ассоциируется с ухудшением когнитивных функций, однако в отношении умеренно повышенного ТТГ однозначных данных получено не было.

Цель исследования. Оценка взаимосвязи между уровнем ТТГ в диапазоне 0,3–10,0 мЕд/л и некоторыми когнитивными функциями. В исследование были включены 489 здоровых мужчин и женщин

(возраст — 40–88 лет, средний возраст — 60,5 года), участвующих в исследовании роли витаминов группы В в атеросклеротическом процессе. Для оценки широкого спектра когнитивных функций были использованы нейрофизиологические тесты. Статистически были выделены 4 не связанных между собой нейропсихических фактора. Используя множественный регрессионный анализ, была исследована взаимосвязь каждого фактора с уровнем ТТГ (исключая влияния возраста, пола, расы, образования, уровня гомоцистеина, холестерина ЛНП и курения). Было выявлено, что уровни ТТГ не коррелировали ни с одним из 4 нейропсихических факторов как в общей выборке, так и среди молодых (менее 60 лет) и пожилых (более 60 лет) лиц. Хотя тенденция к худшим ответам на тесты по мере повышения уровня ТТГ ($p = 0,06$) все же наблюдалась среди пожилых лиц. Результаты тестов положительно коррелировали с уровнем ТТГ у женщин ($p = 0,003$).

Таким образом, в данной популяционной выборке лиц среднего и пожилого возраста повышение уровня ТТГ не ассоциировалось со значимым снижением каких-либо когнитивных функций, однако необходимы последующие исследования влияния пола на взаимосвязь уровня ТТГ и когнитивных функций.

10. Эутиреоидная гипертиротропиемия у детей, зачатых при ЭКО

Sakka S.D., Malamitsi-Puchner A., Loutradis D. et al. Euthyroid Hyperthyrotropinemia in Children Born after in Vitro Fertilisation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. N 3.

На сегодняшний момент широко используются вспомогательные репродуктивные технологии.

Цель работы. Сравнение тиреоидной функции зачатых экстракорпоральным и естественным способами детей. В исследование было включено 106 пациентов, зачатых *in vitro*, и 68 естественно зачатых детей в возрасте 4–14 лет. Всем детям были определены уровни Т3, Т4, ТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ. Повторное определение ТТГ и УЗИ ЩЖ выполнялось тем, у кого уровень ТТГ превышал 5 мЕд/л. Если повышение ТТГ подтверждалось дважды, гипертиротропиемию считали стабильной. У 7 экстракорпорально зачатых детей было зафиксировано стабильное повышение ТТГ, предположительно представляющее собой эутиреоидную гипертиротропиемию или субклинический первичный гипотиреоз ($p = 0,044$).

Среди детей, зачатых естественным путем, повышения ТТГ отмечено не было. В целом уровень ТТГ был значительно выше в группе экстракорпорально зачатых детей ($p = 0,046$). По уровням Т3 и Т4 различий между группами не наблюдалось. В обеих группах детей не было выявлено повышения уровня АТ к ЩЖ.

Таким образом, было высказано предположение о том, что повышение ТТГ может являться следствием резистентности к нему ЩЖ, связанной с преимплантационными манипуляциями у экстракорпорально зачатых детей.

11. Функция ЩЖ у детей с ожирением

Shalitin S., Yackobovitch-Gavan M., Phillip M. Prevalence of thyroid dysfunction in obese children and adolescents before and after weight reduction and its relation to other metabolic parameters // Horm. Res. 2009. V. 71. P. 155–161.

Цель исследования. Определение распространенности повышенного уровня ТТГ у детей и подростков с ожирением и взаимосвязи между изменениями в уровне ТТГ и другими метаболическими параметрами до и после снижения веса. 207 участникам исследования в возрасте 5–18 лет была проведена антропометрическая оценка, выполнены биохимические и гормональные анализы крови до и после снижения веса. В начале исследования 46 участников (22,2%) имели гипертиротропиемию (более 4,0 мЕд/л). Уровень св. Т4 во всех случаях оставался нормальным. Уровень триглицеридов был значительно выше у лиц с гипертиротропиемией ($p = 0,011$). Первоначальный уровень ТТГ коррелировал с уровнями триглицеридов ($r = 0,261$; $p < 0,001$). Не было обнаружено связи уровня ТТГ с возрастом, антропометрическими и другими лабораторными показателями. Из 142 участников, закончивших исследование, у 27 (19 %) гипертиротропиемия сохранялась. Не было выявлено взаимосвязи между уровнями ТТГ и изменениями в ИМТ. Значимая, но крайне слабая корреляция была установлена между финальными уровнями ТТГ и триглицеридов ($r = 0,167$; $p = 0,045$), а также между динамикой уровня ТТГ и величинами окружности талии ($r = 0,291$; $p = 0,013$).

В заключение было высказано мнение о возможной целесообразности коррекции повышенного уровня ТТГ при ожирении.