

НОВОСТИ МИРОВОЙ ТИРЕОИДОЛОГИИ

Перевод А.Е. Шведовой

1. Повышение уровня печеночных трансаминаз на фоне тиреостатической терапии не всегда обусловлено тиреостатиком

Kubota S., Amino N., Matsumoto Y. et al. *Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by Graves' disease and painless thyroiditis* // *Thyroid*. 2007. V. 17. P. 1–5.

Изменения показателей печеночных проб могут быть признаком лекарственного гепатита или холестатической желтухи либо вызваны тиреотоксикозом как таковым. В данном проспективном исследовании анализировалось влияние тиреотоксикоза на показатели печеночных проб.

В исследовании участвовали 30 пациентов с болезнью Грейвса (БГ), 27 — с безболевым тиреоидитом и 35 соответствующих по полу и возрасту здоровых людей из группы контроля. 5 пациентов с БГ (17%) получали 100 или 300 мг пропилтиоурацила (ПТУ), 25 пациентов (83%) от 15 до 30 мг тиамазола. Доза препаратов постепенно уменьшалась до достижения эутиреоидного состояния. Пациенты с безболевым тиреоидитом находились под наблюдением и лечения не получали. Проводилось определение следующих показателей функции печени: альбумин, общий билирубин, аспартатминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза и креатинкиназа.

Результаты. Большинство пациентов с БГ (77%) до начала лечения и более половины пациентов с безболевым тиреоидитом (52%) имели значительное превышение одного или нескольких показателей печеночной функции по сравнению с нормой. Сывороточный уровень креатинкиназы был ниже нормы ($p < 0,001$) у 57% пациентов с БГ и у 59% пациентов с безболевым тиреоидитом. После одного месяца тиреостатической терапии значительное превышение показателей АсАТ и АлАТ наблюдалось у 53% пациентов с БГ и сохранялось на протяжении следующих 5 мес. Почти 40% пациентов с безболевым тиреоидитом имели значительно повышенные ($p < 0,050–0,001$) уровни АлАТ и АсАТ в сыворотке крови на протяжении 5 мес, хотя в этой группе данные показатели были ниже, чем у пациентов с БГ. Уровень свободного тироксина в сыворотке крови

был значительно выше нормы в начале исследования, однако постепенно возвращался к нормальным значениям в течение 3–5 мес от начала исследования. Авторы делают вывод о том, что повышение уровней АлАТ и щелочной фосфатазы в сыворотке крови пациентов с БГ или молчащим тиреоидитом может быть вызвано не тиреостатическими препаратами, а самим тиреотоксикозом.

2. Глюкокортикоиды при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе

Bogazzi F., Bartalena L., Dell'Unto E. et al. *Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy* // *Clin. Endocrinol*. 2007. V. 67. P. 533–537.

Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 1-го типа (АМИТ 1-го типа) является вариантом йодиндуцированного тиреотоксикоза, возникающего у пациентов с предшествующим узловым зобом или БГ. Лечение этого состояния затруднительно и часто требует назначения нескольких тиреостатических препаратов, глюкокортикоидов или хирургического вмешательства, тогда как АМИТ 2-го типа представляет собой деструктивный тиреотоксикоз, относительно быстро и хорошо реагирующий на глюкокортикоидную терапию. Однако в некоторых случаях 2 формы АМИТ сосуществуют одновременно, что затрудняет выбор терапевтического воздействия.

Цель исследования. Ретроспективный анализ распространенности различных типов АМИТ на протяжении 27-летнего периода. В исследовании приняли участие 215 пациентов с нелеченным АМИТ, получавших на протяжении длительного времени амиодарон. Диагноз “АМИТ” основывался на клинических данных, увеличении сывороточных уровней св.Т4 и Т3, неопределяемом уровне ТТГ и увеличении экскреции йода с мочой. Пациенты с предшествующей патологией ЩЖ были отнесены к 1-му типу АМИТ. Однако некоторые из них имели смешанные или неопределенные формы АМИТ. Пациенты с 1-м типом АМИТ получали лечение тионамидами (35%), в некоторых случаях — перхлоратом (22%) либо комбинацией перхлората с глюкокортикоидами (21%). После достижения эутиреоидного состояния 46%

этих пациентов подверглись радиоiodтерапии, 30% — тотальной тиреоидэктомии. Диагноз “АмИТ 2-го типа” базировался на отсутствии антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе в сыворотке крови, а также на отсутствии или небольших размерах зоба по данным УЗИ (либо непальпируемом зобе у пациентов, обследованных до 1983 г.) и отсутствии или малых размерах (менее 1 см) узловых образований ЩЖ или снижении захвата радиоактивного йода и гиперваскуляризации при цветном доплеровском исследовании. Практически все пациенты с АмИТ 2-го типа получали глюкокортикоиды, однако 8% были пролечены тиреостатическими препаратами или их комбинацией с глюкокортикоидами, 5% подверглись тотальной тиреоидэктомии.

Результаты. Среди 215 пациентов с АмИТ 70 (33%) входили в группу с АмИТ 1-го типа, 145 (67%) — с АмИТ 2-го типа; мужчин было 146 (68%) мужчин, женщин — 69 (32%). Однако в группе АмИТ 2-го типа было 109 (95%) мужчин и 36 (5%) — женщин ($p < 0,001$). Средний возраст ($\pm SD$) существенно не отличался у пациентов с 2 формами АмИТ (65 ± 10 против 63 ± 13 лет). В группе пациентов с АмИТ 1-го типа значительно увеличенными оказались следующие показатели: титры сывороточных антител к тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе, объем ЩЖ, 3- и 24-часовой захват радиоактивного йода (все $p < 0,001$). В группе пациентов с АмИТ 2-го типа значительно выше были следующие показатели: соотношение св. Т4/Т3 — в основном, за счет высоких уровней св. Т4, и кумулятивная доза амиодарона ($121,2 \pm 13,4$ против $74,0 \pm 19,8$ г ($p < 0,001$) — за счет большей продолжительности лечения амиодароном у пациентов с АмИТ 2-го типа (оба $p < 0,001$). За 27-летний период наблюдения с 1980-го по 2006 г. среднегодовая заболеваемость АмИТ 1-го типа оставалась практически на том же уровне и уменьшилась с 3,6 до 2,5 случая в год, тогда как тот же показатель у АмИТ типа 2-го увеличился с 2,4 до 12,5 случая в год ($p < 0,001$). Процентное соотношение АмИТ 2-го типа за время наблюдения линейно возрастало с 60 до 89% всех случаев ($p < 0,001$).

Авторы делают следующий **вывод**: вследствие растущей частоты амиодарониндуцированного тиреотоксикоза 2-го типа глюкокортикоидная терапия должна рассматриваться как метод выбора в терапии большинства случаев этого заболевания.

3. Субклинический гипотиреоз и диабетическая нефропатия

Chen H.S., Wu T.E., Jap T.S. et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients // Diabet. Med. 2007. V. 24. P. 1336–1344.

Субклинический гипотиреоз ассоциирован с нарушением функции сердца и развитием атеросклероза, однако эта взаимосвязь недостаточно изучена у пациентов с сахарным диабетом — заболеванием, которое само по себе является фактором риска ишемической болезни сердца и нарушения функции ЩЖ.

Цель исследования. Установление взаимосвязи между субклиническим гипотиреозом и распространенностью ретинопатии, нефропатии и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных СД 2-го типа, не получающих лечение тироксином. Исследование включало 556 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) без тиреоидной патологии. 41 человек (7%) из этих пациентов имел нелеченный субклинический гипотиреоз, что определялось как повышение уровня ТТГ более 4 мМЕ/л при нормальной концентрации свободного тироксина в сыворотке. В группу контроля входило 515 (93%) пациентов с эутиреозом и СД-2. Средний стаж ($\pm SD$) диабета в группе субклинического гипотиреоза составил $9,7 \pm 7,8$ года и в группе контроля $9,6 \pm 7,5$ года ($p = 0,9$). В группе исследования было 22 мужчины (54%) и 19 (46%) женщин, в группе контроля — 339 (66%) мужчин и 176 (34%) женщин. Средний возраст пациентов группы исследования составил $67,2 \pm 10,8$ года и в группе контроля — $66,3 \pm 10,7$ года ($p = 0,6$). Не отмечено статистически значимой разницы между 2 группами в плане возраста, пола, продолжительности диабета, отношения к курению, индекса массы тела, уровня артериального давления, гликозилированного гемоглобина, холестерина, триглицеридов, результатов печеночных проб. По сравнению с группой контроля пациенты с субклиническим гипотиреозом имели более высокие уровни креатинина сыворотки, соотношения альбумин/креатинин и уровень ТТГ в начале исследования (5,61 мЕд/л; интервал значений от 4,03 до 12,5, против 1,34 мЕд/л; от 0,41 до 3,99). По сравнению с группой контроля пациенты группы исследования чаще получали инсулинотерапию (51,2 против 32,0%; $p < 0,03$) и блокаторы кальциевых каналов (83 против 45%; $p = 0,001$) и реже принимали препараты сульфонилмочевины (43,9 против 65,4%; $p < 0,2$).

Результаты. У пациентов из группы исследования обнаружена большая частота диабетической нефропатии по сравнению с группой контроля (71 против 47%; отношение шансов (OR), 3,15; 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,48 до 6,69; $p = 0,003$). Внесение поправок на HbA1c, уровень АД, индекс массы тела и отношение к курению не повлияли на ассоциацию (OR, 2,76; ДИ, 1,28–5,95; $p = 0,006$). Распространенность ретинопатии была 34% в группе исследования и 31% — в группе контроля

(OR, 1,15; CI, 0,59–2,26; $p = 0,7$). В процессе наблюдения у 12 из 41 (29%) пациентов с субклиническим гипотиреозом потребовалось назначение левотироксина, еще у 7 (17%) уровень ТТГ нормализовался. Распространенность явного гипотиреоза составила 8 случаев на 100 пациенто-лет. Во время периода наблюдения ($44 \pm 7,4$ мес) у 51 участника исследования произошли сердечно-сосудистые события, которые чаще встречались в группе субклинического гипотиреоза (24%), чем в группе контроля (10%). После внесения поправок на пол, возраст, HbA1c и другие факторы сердечно-сосудистого риска вероятность развития сердечно-сосудистых событий оставался значимо выше в группе исследования по сравнению с контролем (отношение рисков (HR), 2,93; 95% CI, 1,15–7,48; $p < 0,3$). Однако эта ассоциация утрачивала свою значимость после внесения поправки в соотношение альбумин/креатинин в моче (HR, 2,06; 95% CI, 0,67–6,36). В течение 44 мес наблюдения 27 пациентов умерли, из них 10 человек – от сердечно-сосудистой патологии вне связи с функцией ЩЖ.

Выводы. Пациенты с СД-2 и субклиническим гипотиреозом имеют более высокий риск развития нефропатии. Однако риск развития ретинопатии, сердечно-сосудистой смертности и общей смертности у них не увеличен.

4. Увеличение уровня ТТГ у здоровых людей с возрастом

Surks M.I., Hollowell J.G. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. V. 92. P. 4575–4582.

Секреция тиреотропного гормона (ТТГ) с возрастом имеет тенденцию к увеличению, однако остается неясным, вызвано ли это увеличение возрастными особенностями или тиреоидной дисфункцией.

Цель работы. Установить, изменяются ли с возрастом референсные значения концентрации ТТГ в сыворотке. В исследовании участвовали 16 533 человека из NHANES III (National Health and Nutrition Survey III, 1988–1994) старше 12 лет, не имеющих патологии ЩЖ и не принимающих лекарств, которые могли бы повлиять на функцию ЩЖ. Они вошли в группу без тиреоидальной патологии. У всех были определены уровни ТТГ, Т4, АТ-ТГ и АТ-ТПО. В этой группе у 14 376 человек концентрация антител к ткани ЩЖ находилась в пределах нормы, а среди 13 444 человек не было беременных женщины и принимавших препараты, способные повлиять на функцию ЩЖ, у них не определялись антитела и не наблюдалось никаких биохимических признаков тиреоидной дисфункции. Эти лица составили кон-

Таблица 1. Распределение концентраций ТТГ сыворотки в различных возрастных группах лиц без патологии ЩЖ

Возраст	Пациенты с указанным значением ТТГ в возрастной группе, %			
	<0,4 мЕд/л	0,4–2,49 мЕд/л	2,5–4,5 мЕд/л	>4,5 мЕд/л
20–29 лет	2,7	88,8	6,5	2,0
40–49 лет	1,2	85,1	11,5	2,4
60–69 лет	1,6	77,5	17,3	3,5
Старше 80 лет	2,6	61,5	23,9	12,0

В группе было от 700 до 2919 человек.

Таблица 2. Средняя концентрация ТТГ и концентрации ТТГ в 97,5 перцентиле в различных возрастных категориях в референсной группе.

Возраст	Среднее, мМЕ/л,	97,5 перцентиль
20–29 лет	1,4	3,6
40–49 лет	1,6	3,8
60–69 лет	1,9	4,3
Старше 80 лет	2,4	7,5

В каждую группу входило от 668 до 2564 человек.

трольную группу. Общие референсные значения для ТТГ были определены как 0,4–4,5 мМЕ/л. Участники были разделены на подгруппы в зависимости от возраста и концентрации ТТГ в сыворотке, как показано в табл. 1.

Результаты. Доля пациентов с концентрацией ТТГ в сыворотке от 2,5 до 4,5 мЕд/л, а также более 4,5 мЕд/л в группе без патологии ЩЖ и с нормальным уровнем антител увеличивалась с возрастом (табл. 1). Результаты были сходными и в более широкой группе без тиреоидальной патологии, которая включала и лиц с АТ-ТГ и АТ-ТПО. Средний уровень ТТГ сыворотки увеличивался с возрастом (табл. 2), и вершина куполообразной кривой, отражающей распределение концентраций ТТГ (ось X) в зависимости от частоты встречаемости (ось Y) достигала более высоких концентраций в старших возрастных группах. Основание кривых расширялось с возрастом, на что указывает диспропорциональное увеличение значений в 97,5 перцентиле. Однако кривые оставались симметричными, без перекоса в сторону более высоких концентраций, что может указывать на увеличение частоты гипотиреоза. Результаты были сходными у женщин и мужчин, а также у лиц из различных расовых и этнических групп.

Авторы делают следующий **вывод.** Концентрации ТТГ увеличиваются с возрастом у лиц без тиреоидной патологии и с нормальным уровнем антитиреоидных антител в сыворотке крови.

5. Качество компенсации гипотиреоза

Aoki Y., Belin R.M., Clickner R. et al. *Serum TSH and Total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002)* // *Thyroid*. 2007. V. 17. P. 1211–1223.

Данные исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) предоставляют большой объем информации о тиреоидном статусе населения США. Вторичный анализ обеспечивает новую и более детальную информацию о нарушениях продукции тиреоидных гормонов под влиянием медикаментов, а также о распространенности нарушений функции ЩЖ у беременных и женщин репродуктивного возраста. Данные NHANES были проанализированы на подгруппе из 4292 участников, репрезентативных для взвешенной популяции из 223 млн человек в течение 1999–2002 гг. Данные о возрасте, поле, статусе по отношению к беременности, национальности и использованию влияющих на тиреоидную функцию препаратов были собраны с помощью интервью. Этническая принадлежность определялась как неиспанская белая, неиспанская черная, американцы мексиканского происхождения и термином “остальные расы”. В образцах крови, взятых у участников, были определены концентрации общего тироксина (Т4) и тиреотропного гормона (ТТГ).

Результаты. Главным открытием стал тот факт, что 7,3% пациентов всей популяции (16 371 000) имели известную патологию ЩЖ или принимали препараты, связанные с ее лечением, либо препараты, потенциально изменяющие функцию ЩЖ (например, эстрогены, литий, амиодарон). Женщины составили 75%. Из всей популяции 3,7% имели гипотиреоз (явный – 0,3% и субклинический – 3,4%) и 0,5% – тиреотоксикоз. Частота обоих состояний была выше у небелого населения и увеличивалась с возрастом. Средние значения ТТГ сыворотки оказались ниже у неиспанского черного населения по сравнению с остальными (1,46 против 1,15 мЕд/л). Пациенты в возрасте 50 лет и старше имели более высокие средние уровни ТТГ по сравнению с лицами более молодого возраста (1,4 против 1,56 мЕд/л). Концентрация Т4 была выше у американцев мексиканского происхождения и ниже – у неиспанского черного населения. Среди лиц, **принимающих тиреоидные препараты** (левотироксин, лиотиронин и/или препараты высушенной ЩЖ) по поводу гипотиреоза, 15% имели явный или субклинический гипотиреоз (отношение шансов (OR), 4,0; $p = 0,001$), что намного чаще встречалось у мужчин (19,7 против 14,1%; $p = 0,1$), а 5,3% находились в состоянии тиреотоксикоза – частота, десятикратно превышающая

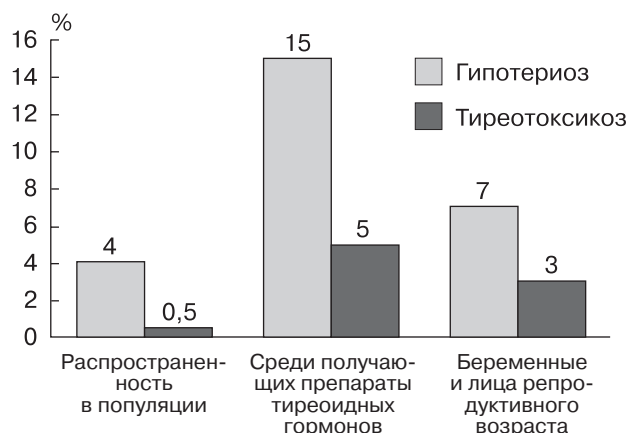


Рис. 1. Распространенность декомпенсации гипотиреоза среди лиц, получающих препараты тиреоидных гормонов (Aoki Y., 2007).

таковую в общей популяции (OR, 11,4; $p < 0,001$). Среди беременных и женщин репродуктивного возраста 6,9 и 2,8% соответственно имели гипотиреоз, а 2,9 и 0,5% соответственно гипертиреоз (рис. 1).

Вывод. Значительное число пациентов, получающих заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов, находятся в состоянии гипотиреоза либо тиреотоксикоза, включая беременных и женщин репродуктивного возраста, что указывает на важность мониторингирования тиреоидной функции в этих группах.

6. Динамика уровня антител к рецептору ТТГ на фоне различных методов лечения болезни Грейвса

Laurberg P., Wallin G., Tallstedt L. et al. *TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study* // *Eur. J. Endocrinol*. 2008. V. 158. P. 69–75.

Уровень антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) в сыворотке крови, как правило, пропорционален активности БГ. Повышенный титр антител имеет тенденцию к уменьшению или исчезновению после всех форм успешной терапии тиреотоксикоза. В ходе пятилетнего проспективного исследования сравнивались эффекты тиреостатической терапии, хирургических методов и радиоiodтерапии на уровень АТ-рТТГ у пациентов с БГ. В исследовании принимали участие 179 пациентов с БГ, которые были разделены на 2 группы: 1-я – 60 (33%) пациентов в возрасте от 20 до 34 лет, которые были рандомизированы в группу тиреоидэктомии (оставление примерно 1 г тиреоидной ткани) и последующего лечения L-T4 либо в группу лечения метимазолом по схеме 10 мг 4 раза в сутки в комбинации с L-T4 (группа медикаментозной терапии). Во 2-ю группу входили 119 пациентов

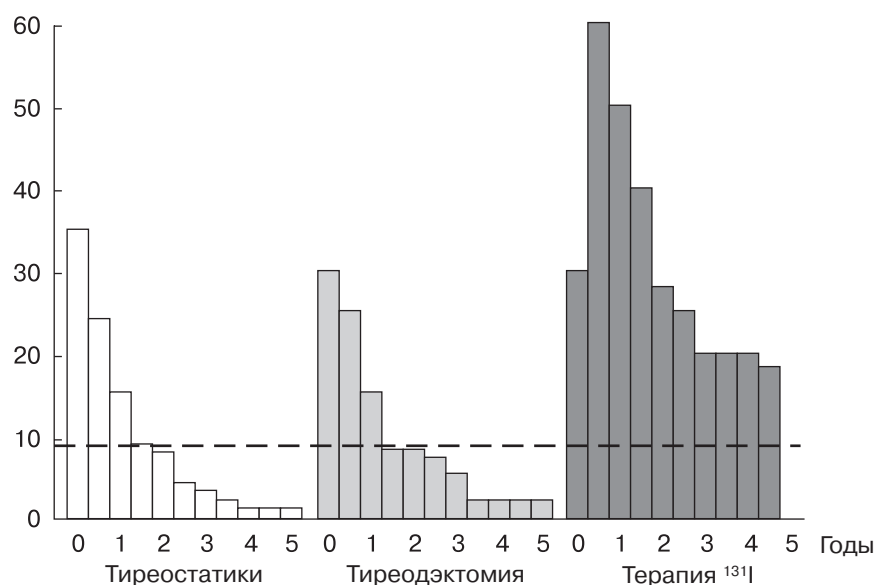


Рис. 2. Процентное изменение уровня АТ-рТТГ с 6-месячным интервалом на протяжении 5 лет.

(66%) в возрасте от 35 до 55 лет, леченных тиреостатиками, радиоактивным йодом, или им выполнили тиреоидэктомию. Лечение тиреостатиками в общей сложности в течение 18 мес получал 71 пациент (40%), после чего тиреостатики и L-T4 отменяли. В группу тиреоидэктомии было рандомизировано 67 пациентов (37%), и 41 пациент (23%) получил лечение радиоактивным йодом. Участники в 3 различных группах имели сходные характеристики по полу, проценту курильщиков, а также по уровню тиреоидных гормонов в начале исследования. Концентрация АТ-рТТГ определялась с помощью радиорецепторного метода.

Результаты. Перед началом лечения, уровни АТ-рТТГ были высокими во всех 3 группах (рис. 2). Вскоре после начала терапии уровни АТ-рТТГ начали снижаться в группе тиреостатиков и группе хирургического лечения к верхней границе референсных значений и постепенно исчезли у 70–80% пациентов через 18 мес после лечения. Концентрация АТ-рТТГ в медикаментозной и хирургической группах через 6 и 60 мес после терапии значимо не различалась ($p > 0,05$). У пациентов, получавших радиоiodотерапию, уровень АТ-рТТГ существенно отличался, повышаясь тотчас после радиоiodтерапии и в течение 3 мес, достигая пиковых значений, в два раза превышающих таковые в начале исследования. Затем уровень АТ-рТТГ начинал снижаться до средних исходных значений в течение 18 мес после лечения. Впоследствии уровень АТ-рТТГ в группе радиоiodтерапии продолжал уменьшаться, однако оставался существенно выше референсных значений и значимо выше, чем у пациентов в остальных двух

группах ($p < 0,003$). После отмены тиреостатических препаратов у 16 (23%) пациентов произошел рецидив заболевания, причем у 14 (88%) человек он сопровождался увеличением концентрации АТ-рТТГ. У одного пациента концентрация АТ-рТТГ продолжала постоянно оставаться высокой, у остальных АТ-рТТГ не измерялись. Уровни АТ-рТТГ уменьшались у пациентов, сохранявших эутиреоидный статус, а также у пациентов с рецидивирующим тиреотоксикозом, хотя средние уровни АТ-рТТГ оставались значительно выше через 12 и 18 мес у пациентов с рецидивирующим течением заболевания.

Выводы. Как медикаментозное, так и хирургическое лечение сопровождается постепенной и параллельной ремиссией аутоиммунной агрессии к рецептору ТТГ. Причем АТ-рТТГ полностью исчезают через 18 мес после лечения у большинства пациентов, тогда как лечение радиоактивным йодом приводит к увеличению титра АТ-рТТГ в течение года, а также к существенно меньшему снижению и персистенции АТ-рТТГ на протяжении последующих 5 лет.

7. Низкий тиреоглобулин и отсутствие антител к тиреоглобулину до аблативной терапии не гарантируют отсутствия рецидива

Phan H.T., Jager P.L., van der Wal J.E. et al. The follow-up of patients with differentiated thyroid cancer and undetectable thyroglobulin (Tg) and Tg antibodies during ablation // *Eur. J. Endocrinol.* 2008. V. 158. P. 77–83.

Концентрация тиреоглобулина (ТГ), оцененная на фоне стимуляции тиреотропином (ТТГ), является

основным тестом в наблюдении пациентов, леченных по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ. Однако на результаты теста могут влиять антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и временные промежуточные изменения ТГ. В этом ретроспективном исследовании анализируется значение информации, полученной с помощью определения уровней ТГ и АТ-ТГ, а также гистологических характеристик опухоли, для прогнозирования рецидива или персистенции заболевания. В исследовании участвовали 94 пациента, отобранных из 346 пациентов на основании неопределяемых стимулированных концентраций ТГ и АТ-ТГ, выполненных незадолго до абляции возможного тиреоидного остатка радиоактивным йодом. Возраст пациентов составил от 16 до 89 лет, женщин было 79 (84%), мужчин — 15 (16%). Медиана периода наблюдения составила 8 лет (от 1 до 17 лет). Из 94 пациентов у 64 (68%) выявлен папиллярный рак, у 28 (30%) — фолликулярный рак и у 2 (2%) — гюртлеклеточный вариант рака. У 95% пациентов после хирургического лечения при сканировании всего тела наблюдался захват радиоактивного йода в ложе ЩЖ. Согласно классификации Объединенного американского комитета по изучению рака (AJCC 6th edition) у 40 пациентов (43%) установлена I стадия, у 29 (31%) — II стадия, у 12 (13%) — III стадия и у 13 (14%) — IV стадия. Через некоторое время, после 2 исследований (с функциональной чувствительностью 1,5 и 0,6 нг/мл), а также 2 раза определяли концентрации АТ-ТГ с различными референсными пределами. Перед измерением ТТГ-стимулированного ТГ лечение тироксином временно отменялось.

Результаты. У всех 94 пациентов обнаруживался захват ^{131}I в ложе ЩЖ при проведении сканирования всего тела до и/или после абляции радиоактивным йодом. У 8 (9%) пациентов в течение периода наблюдения были обнаружены метастазы — все пациенты относились к группе высокого риска по классификации AJCC. У 3 пациентов обнаружены метастазы в шейные и/или медиастинальные лимфоузлы, у 5 — метастазы в кости и/или легкие. Диагноз был установлен с помощью разных находок. Опухоли были идентифицированы только при определяемом уровне ТТГ-стимулированного ТГ у 2 (2%) из 94 пациентов, с использованием позитивного теста на АТ-ТГ — у 3 (3%) из 94 пациентов, тогда как 3 (3%) оставшихся пациентов не имели ни определяемого уровня ТГ, ни положительного результата теста на АТ-ТГ. Ни у одного из остальных 83 (85%) пациентов с неопределяемым уровнем ТГ на фоне стимуляции и негативным результатом теста на АТ-ТГ не обнаружено рецидива заболевания. Продолжительность жизни без рецидива была существенно короче у пациентов

с позитивным тестом на ТГ и/или АТ-ТГ по сравнению с пациентами, у которых уровень ТГ и АТГ был стойко неопределяемым (стандартизованная выживаемость, 0,62 против 0,93; $p < 0,002$). Ни неопределяемые уровни ТГ и АТ-ТГ ($p = 0,7$), ни гистологические характеристики опухоли не имели значения для прогнозирования рецидива. Только повышение уровня ТГ или появление отсутствовавших до этого АТ-ТГ по прошествии некоторого времени предсказывали появление опухоли.

Вывод. Неопределяемые уровни ТГ и АТ-ТГ на момент абляции тиреоидного остатка не позволяют предсказать успех терапии. Однако прогноз ухудшается в случае, когда определяемый уровень ТГ и/или АТ-ТГ появляется при последующем наблюдении, что ассоциировано с укорочением безрецидивной выживаемости.

8. Взаимозависимость функции щитовидной железы и массы тела

Fox C.S., Pencina M.J., D'Agostino R.B. et al. Relations of Thyroid Function to Body Weight: Cross-sectional and Longitudinal Observations in a Community-Based Sample // Arch. Intern. Med. 2008. V. 168. P. 587–592.

Манифестный гипотиреоз и тиреотоксикоз могут быть ассоциированы с изменением массы тела (ее набором или потерей). Авторы этой работы попытались выяснить, ассоциировано ли изменение тиреоидной функции в пределах референсных (физиологических) значений с массой тела. В данное исследование были включены участники исследования Фрэнкмингемской когорты ($n = 2407$), которые пришли на 2 последовательных визита, не получали терапии препаратами гормонов ЩЖ и имели исходную концентрацию ТТГ сыворотки от 0,5 до 5,0 мМЕ/л, а при последующем наблюдении — от 0,5 до 10,0 мМЕ/л. Исходные концентрации ТТГ были соотнесены с массой тела и изменением массы тела на протяжении 3,5 лет наблюдения.

Результаты. В начале исследования скорректированная средняя масса тела прогрессивно увеличивалась с 64,5 до 70,2 кг от нижнего до верхнего квартиля концентрации ТТГ у женщин ($p < 0,001$ для тренда) и с 82,8 (нижний квартиль) до 85,6 кг (верхний квартиль) у мужчин ($p = 0,007$ для тренда). В течение 3,5 лет наблюдения средняя (стандартное отклонение) масса тела возросла на 1,5 (5,6) кг у женщин и 1,0 (5,) кг у мужчин. Исходные концентрации ТТГ не были ассоциированы с изменением массы тела в течение периода наблюдения. Однако увеличение концентрации ТТГ за время наблюдения имело положительную ассоциацию с набором массы тела у женщин (0,5–2,3 кг через увеличивающиеся

квартили изменения концентрации ТТГ; $p < 0,001$ для тренда) и мужчин (0,4–1,3 кг через увеличивающиеся квартили изменения концентрации ТТГ; $p = 0,007$ для тренда).

Авторы делают следующий **вывод**. Функция ЩЖ (при оценке по сывороточному уровню ТТГ) в пределах референсных значений ассоциирована с массой тела у лиц обоего пола.

9. Объем оперативного лечения при многоузловом зобе

Vaiman M., Nagibin A., Hagag P. et al. *Subtotal and Near Total Versus Total Thyroidectomy for the Management of Multinodular Goiter* // *World J. Surg.* 2008. V. 32. P. 1546–1551.

Цель работы. Сравнить частоту послеоперационных осложнений, связанных с хирургическим лечением многоузлового зоба в ретроспективном многоцентровом когортном исследовании. Рассматривались все случаи тиреоидэктомий (тотальная – ТТ, предельно субтотальная – ПСТ и двусторонняя субтотальная – СТ), выполненных в 2 клиниках в период с 1990-го по 2005 г., для определения частоты осложнений после каждого вмешательства. За время наблюдения оценивались случаи повреждения гортанных нервов, гипопаратиреоз, гипотиреоз, рецидив заболевания и появление новообразований.

Результаты. Всего проанализировано 6223 случая: ТТ, $n = 3,834$ (61,6%), СТ, $n = 2,238$ (36%) и ПСТ, $n = 151$ (2,4%). 44,3% от общего числа пациентов составили мужчины (2758) и 55,7% (3465) – женщины; средний возраст больных 48,7 года. Средний период послеоперационного наблюдения составил 7 лет и 2 мес. Стойкое повреждение гортанного нерва наблюдалось у 1,4% пациентов в группе ТТ, 1,2% – в группе СТ и 1,1% – в группе ПСТ ($p > 0,1$), стойкая гипокальциемия – у 2% пациентов в группе ТТ, у 1,9% – в группе СТ и у 2% в группе ПСТ ($p > 0,1$). Стойкий гипотиреоз развился у всех пациентов в группах ТТ и ПСТ и у 91% пациентов из группы СТ ($p > 0,1$). Рецидив многоузлового зоба зарегистрирован у 491 пациента (20,5% всех вместе взятых случаев СТ и ПСТ; $p < 0,05$), $n = 482$ (21,5%) после СТ и $n = 9$ (5,9%) после ПСТ. 173 из всех пациентов с рецидивом заболевания потребовалась повторная операция. Злокачественные опухоли выявлены в 28 случаях.

Вывод. Не существует статистически значимой разницы в частоте развития осложнений после тотальной, предельно субтотальной и субтотальной тиреоидэктомии. Частичные тиреоидэктомии не имеют каких-либо явных преимуществ по сравнению с тотальной тиреоидэктомией в плане необходимости заместительной гормональной терапии в дальнейшем.

10. Хирургическое лечение болезни Грейвса

Stålberg P., Svensson A., Hessman O. et al. *Surgical Treatment of Graves' Disease: Evidence-Based Approach* // *World J. Surg.* 2008. V. 32. P. 1269–1277.

Оптимальное лечение БГ до сих пор представляется неясным. Одним из возможных методов лечения, наряду с радиойодтерапией (РЙТ) и лечением тиреостатиками, является оперативное вмешательство. В этом обзоре авторы проанализировали 4 вопроса.

1. Является ли хирургическое лечение лучшим выбором по сравнению с РЙТ или длительной тиреостатической терапией?
2. Какой подход при хирургическом вмешательстве оптимален?
3. Какова роль оперативного вмешательства при лечении детей с БГ?
4. Как эндокринная офтальмопатия (ЭОП) влияет на роль хирургического лечения?

Для получения ответов на эти 4 вопроса был проведен систематический обзор литературы с использованием критериев, основанных на доказательствах.

Результаты

1. Не существует рекомендаций, основанных на каком-либо уровне доказательности, по выбору метода лечения у взрослых пациентов с БГ.
2. Частота послеоперационных осложнений после выполнения тотальной тиреоидэктомии не превышает таковую при меньших объемах оперативного вмешательства, однако связана с большей вероятностью полного излечения и очень низкой вероятностью рецидива (данные I–IV и основание для рекомендации со степенью доказательности А).
3. Данные говорят в пользу хирургического вмешательства при наличии тяжелой ЭОП, однако РЙТ в сочетании с глюкокортикоидами по безопасности потенциально не уступает операции. (Данные соответствуют уровням II–IV, степень доказательности В.) Объем резекции не влияет на исход ЭОП. (Данные уровня II, степень доказательности В.)
4. На основании имеющейся информации радикальное лечение должно применяться и при лечении детей (уровень IV, степень доказательности С) с использованием РЙТ либо хирургического вмешательства. Невозможно дать рекомендации относительно преимуществ РЙТ или хирургического вмешательства, поскольку отсутствуют хорошо спланированные исследования по этому вопросу. Повышенный риск рака при проведении РЙТ у детей младше 5 лет предполагает, что в этом возрасте следует отдавать предпочтение хирургическому методу (уровень I, степень доказательности А).

Выводы. При выборе хирургического вмешательства в качестве метода радикального лечения

болезни Грейвса предполагают выполнение тотальной тиреоидэктомии. На основании имеющихся данных, тиреоидэктомия рекомендуется и при наличии тяжелой ЭОП. У детей с БГ предпочтительной является аблативная стратегия. Вопрос о том, РЙТ или хирургическое вмешательство должно быть методом выбора при радикальном лечении БГ у детей, остается дискуссионным. Данные о долгосрочном риске возникновения злокачественных опухолей немногочисленны и противоречивы, и до тех пор пока безопасность РЙТ у детей окончательно не доказана, в этой группе рекомендуется отдавать предпочтение тотальной тиреоидэктомии.

11. *Yersinia enterocolitica* в патогенезе болезни Грейвса

Brix T.H., Hansen P.S., Hegedüs L., Wenzel B.E. Too early to dismiss Yersinia enterocolitica infection in the aetiology of Graves' disease. Evidence from a twin case-control study // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2008.

Давно отмечена ассоциация между инфекционным агентом *Yersinia enterocolitica* (YE) и патогенезом БГ. Однако эта ассоциация может быть обусловлена общими генетическими или средовыми факторами, влияющими как на заражение YE, так и на развитие БГ. Этот потенциальный перекрест может быть минимизирован в исследовании пар близнецов, дискордантных по БГ.

Цель работы. Поиск возможной связи между инфекцией YE и БГ. На первом этапе было выполнено классическое исследование лиц с БГ (61) и без нее (122), на втором — исследование пар близнецов (36), дискордантных по БГ, типа “случай — контроль”. В крови исследуемых определяли уровень иммуноглобулинов А и Е к ассоциированным с вирулентностью протеинам наружной мембраны YE (ПНМ YE). Оценивалась частота встречаемости IgA и IgG антител к ПНМ YE.

Результаты. Пациенты с БГ чаще имели антитела к ПНМ YE обоих классов по сравнению с группой контроля, IgA к ПНМ YE: 49 против 34%, $p = 0,054$, и IgG к ПНМ YE: 51 против 35%, $p = 0,043$. Частота хронической инфекции YE, определяемой по наличию в крови антител обоих классов, в группе БГ также превышала таковую в группе контроля: 49 против 33%, $p = 0,042$. Сходные результаты были обнаруже-

ны и у пар близнецов, дискордантных по БГ. В исследовании “случай — контроль” пациенты с БГ имели более высокий относительный риск инфекции YE; IgA 1,84 (95%, ДИ 0,99–3,45) и IgG 1,90 (95%, ДИ 1,02–3,55). В параллельном анализе исследуемых пациентов, близнецы с БГ также имели более высокий относительный риск ОР инфекции YE; IgA 5,5 (95%, ДИ 1,21–24,81) и IgG 5,0 (95% ДИ 1,10–22,81).

Авторы делают следующий **вывод**. Обнаружение ассоциации между БГ и YE в обоих исследованиях “случай — контроль”, а также при анализе близнецовых пар, дискордантных по БГ, подтверждают предположение о возможной роли YE в этиологии БГ либо наоборот. Для анализа временных взаимоотношений в этой ассоциации требуются дальнейшие исследования.

12. Болезнь Грейвса и рак щитовидной железы

Erbil Y., Barbaros U., Ozbey N. et al. Graves' disease, with and without nodules, and the risk of thyroid carcinoma // J. Laryngol. Otol. 2008. V. 122. P. 291–295.

Узловые образования ЩЖ часто обнаруживаются у пациентов с болезнью Грейвса.

Цель исследования. Оценить риск рака ЩЖ у пациентов с БГ, с наличием узловых образований по данным УЗИ или без таковых, подвергшихся впоследствии хирургическому лечению. В исследовании участвовали 150 пациентов с установленным диагнозом БГ, которым была проведена тиреоидэктомия. Пациенты были поделены на 2 группы в зависимости от наличия диффузного изменения паренхимы при ультрасонографии (группа 1, $n = 70$) или узлов (группа 2, $n = 80$).

Результаты. Из 150 пациентов у 18 (12%) обнаружена папиллярная карцинома. Папиллярный рак обнаружен у 7 пациентов (10%) в группе 1 и у 11 человек (17%) в группе 2. После анализа обеих групп частота заболеваемости папиллярным раком с фокусом вне ткани узла составила 67%, тогда как частота встречаемости папиллярного рака внутри узла — 33%.

Выводы. Рак ЩЖ может возникать у пациентов с БГ без наличия узловых образований в ткани железы. Отсутствие узлов при ультрасонографии не изменяет риск злокачественности.