

## НОВОСТИ МИРОВОЙ ТИРЕОИДОЛОГИИ (выпуск 1, 2014)

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

### 1. Уровень потребления йода у беременных в Нью-Йорке

#### Apparent insufficiency of iodine supplementation in pregnancy

Pessah-Pollack R, Eschler DC, Pozharny Z, Davies T. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014 Jan;23(1):51-56.

Во время беременности увеличивается потребность в йоде, что может привести к патологии щитовидной железы и оказать отрицательное влияние не только на мать, но и на плод. Предположительно, дополнительный прием йода во время беременности снижает риск развития этих нарушений. В поперечном исследовании оценивалась йодурия в репрезентативной выборке беременных женщин Нью-Йорка. 182 женщины получали индивидуальную йодную профилактику (150 мкг йодида калия в сутки, группа А), 183 женщины ее не получали (группа В). В результате выяснилось, что каждая вторая беременная женщина в Нью-Йорке была в группе риска йодного дефицита при уровне йодурии менее чем 150 мкг/л. Медиана йодурии для всей группы была 152,5 мкг/л, но отмечалось варьирование от 10,9 до 1210 мкг/л. Медиана йодурии в группе А (169,8 мкг/л) была значительно выше, чем в группе В (128,4 мкг/л,  $p < 0,01$ ). Согласно определению ВОЗ риск умеренного и тяжелого йодного дефицита выявлялся у 38,9% женщин группы В по сравнению с 22,8% женщин группы А. При достаточном потреблении йода беременными женщинами отмечено значимое уменьшение риска йододефицита. Тем не менее более чем 20% женщин, которым назначались препараты йода, оставались в группе риска, что, вероятно, связано с тем, что препараты принимались нерегулярно.

### 2. Субклинические нарушения функции щитовидной железы у пожилых: результаты исследования ОСТАВАIX

#### Thyroid status and functional and cognitive status at baseline and survival after 3 years of follow-up: the OСТАВАIX study

Formiga F, Ferrer A, Padros G et al. *Eur J Endocrinol*. 2013 Nov 22;170(1):69-75.

Субклиническое нарушение функции щитовидной железы часто встречается у пожилых людей.

Остаются недостаточно изученными последствия субклинического гипотиреоза у этой группы лиц. Целью исследования являлось выявление корреляции тиреоидного статуса у пожилых с их физическими и когнитивными функциями, а также с 3-летней смертностью.

В популяционное проспективное когортное исследование ОСТАВАIX вошли 307 человек в возрасте 85 лет. Оценены функциональные (индексы Бартела и Лаутона) и когнитивные (с помощью испанской версии краткой шкалы оценки психического статуса) способности. Качество жизни было оценено с использованием визуально-аналоговой шкалы качества жизни, также исследованы уровни ТТГ и  $T_4$ , зафиксированы препараты для терапии хронических заболеваний. В результате у 20 (6,5%) пациентов выявлен субклинический гипотиреоз и у 5 (1,6%) субклинический тиреотоксикоз. При сравнении с лицами без нарушения функции щитовидной железы ( $n = 280$ , 91,8%) у пациентов с субклинической дисфункцией исходно отмечались незначимо более низкие функциональные и когнитивные способности. 51 (15,1%) пациент умер в течение 36 мес наблюдения. Не отмечено связи уровня ТТГ и субклинических гипо- и гипертиреоза с повышением риска смертности (отношение рисков (ОР) 1,086, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,987–1,196 и ОР 0,905, 95% ДИ 0,902–1,053 соответственно). Таким образом, в данном исследовании не выявлено связи между уровнем ТТГ и тиреоидной дисфункцией с функциональным или когнитивным статусом или с 3-летней смертностью у пожилых людей.

### 3. Метформин и потребность в $L-T_4$ Are levothyroxine requirements lower in thyroidectomized diabetic patients on metformin treatment?

Casteras A, Zafon C, Ciudin A, Mesa J. *Thyroid*. 2013 Dec;23(12):1510-1513.

По данным некоторых исследований, метформин может снижать концентрацию ТТГ, в связи с чем возможно уменьшение дозы  $L-T_4$  у пациентов с гипотиреозом, получающих метформин. Однако получены противоречивые результаты в гетерогенных популяционных исследованиях. Влияние метформина оценивалось у пациентов с гипотиреозом в исходе

оперативного лечения (состояние, не связанное с эндогенной продукцией гормонов щитовидной железы (ЩЖ)). Целью исследования явилась оценка влияния метформина на заместительную терапию L-T<sub>4</sub> у пациентов с тотальной тиреоидэктомией.

**Пациенты и методы.** 192 пациента, которым была предпринята тотальная тиреоидэктомия в течение последних 3 лет, получающие L-T<sub>4</sub>, были разделены на две группы. Группа пациентов без терапии метформинном включала 159 человек, из которых 134 были женщины (средний возраст (стандартное отклонение) 52 (15,7) лет, средний вес тела 70,2 (13,5) кг, 56 пациентов с высокодифференцированным раком ЩЖ); группа пациентов, получающих метформин, включала 33 пациента, из которых 24 были женщины (средний возраст (стандартное отклонение) 63 (9,8) лет, средний вес тела 79,3 (13,9) кг, 9 были с высокодифференцированным раком ЩЖ). Потребность в L-T<sub>4</sub> была сопоставима между группами, случаи высокодифференцированного рака ЩЖ проанализированы отдельно.

**Результаты.** Уровни ТТГ значимо не различались между группами пациентов, получавших и не получавших метформин. Также не выявлено отличий в дозе L-T<sub>4</sub>: 114 (100–150) мкг в группе пациентов, не получавших метформин, и 125 (100–142) мкг в группе пациентов, получавших метформин ( $p = 0,9$ ). При анализе дозы L-T<sub>4</sub> в зависимости от веса выявлены значимые отличия: 1,66 (1,38–2,08) мкг/кг в группе пациентов, не получавших метформин, и 1,53 (1,26–1,7) мкг/кг в группе пациентов, получавших метформин ( $p = 0,01$ ). Однако эти отличия нивелировались при использовании модели множественной регрессии с учетом уровня ТТГ, возраста, индекса массы тела, пола и этиологии заболевания ЩЖ.

**Заключение.** Пациентам после тиреоидэктомии, получающим терапию метформинном, требуется более низкая доза тироксина по сравнению с пациентами, не получающими метформин.

#### 4. Потребление йода в конце беременности и функция щитовидной железы у новорожденного Maternal-fetal thyroid function at the time of birth and its relation with iodine intake

*Velasco I, Martin J, Gallego M et al. Thyroid. 2013Dec;23(12):1619-1626.*

Влияние уровня потребления йода на функции щитовидных желез матери и плода изучено недостаточно. Последние исследования ставят под сомнение возможность использования неонатального скрининга врожденного гипотиреоза для выявления дефицита йода. Предполагается наличие связи меж-

ду приемом йода в течение последнего триместра беременности и функцией щитовидной железы плода к моменту родоразрешения.

**Методы.** В исследование были включены 233 здоровые беременные женщины (29,7 ± 5,6 лет) (за 24 часа до родов) и их новорожденные.

**Результаты.** Медиана йодурии у беременных составила 126,5 мкг/л. Отмечена корреляция уровня свободного T<sub>3</sub> (св.T<sub>3</sub>) матери с концентрацией йода в моче ( $r = 0,17$ ,  $p = 0,013$ ). Уровни ТТГ, свободного T<sub>4</sub> (св.T<sub>4</sub>) и св.T<sub>3</sub> пуповинной крови положительно коррелировали с концентрацией йода в моче матери к моменту родов ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,001$ ;  $r = 0,16$ ,  $p = 0,032$  и  $r = 0,24$ ,  $p = 0,003$  соответственно). Также выявлена положительная корреляция ТТГ пуповинной и пяточной крови с концентрацией йода в амниотической жидкости ( $r = 0,21$ ,  $p = 0,015$  и  $r = 0,15$ ,  $p = 0,036$ ); ТТГ пуповинной крови со св.T<sub>4</sub> и св.T<sub>3</sub> пуповинной крови ( $r = 0,21$ ,  $p = 0,022$  и  $r = 0,32$ ,  $p = 0,017$  соответственно). Отмечена зависимость между уровнями материнского ТТГ и ТТГ пуповинной ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,014$ ) и пяточной ( $r = 0,13$ ,  $p = 0,050$ ) крови.

**Заключение.** Результаты этого исследования показали наличие положительной связи “ТТГ – св.T<sub>4</sub>” к моменту родоразрешения, которая может меняться в зависимости от уровня потребления йода в течение беременности.

#### 5. Уровень ТТГ и антител к тиреоглобулину как прогностические факторы при высокодифференцированном раке щитовидной железы Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis

*McLeod DSA, Cooper DS, Ladenson PW et al. Thyroid. 2014 Jan;24(1):35-42.*

Концентрация сывороточного ТТГ и тиреоидных антител может быть прогностически важной при высокодифференцированном раке ЩЖ (ВРЩЖ). В поперечных исследованиях показана связь уровня сывороточного ТТГ перед операцией с более продвинутыми стадиями ВРЩЖ. В данном исследовании оценивалось наличие связи уровней сывороточного ТТГ перед операцией и уровней антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) после операции со стадией рака ЩЖ и прогнозом для пациентов с ВРЩЖ (по данным регистра пациентов с раком ЩЖ, составленного Национальной объединенной группой по изучению рака щитовидной железы). У пациентов, внесенных в регистр после 1996 г., с известными уровнями сы-

вороточного ТТГ перед операцией ( $n = 6175$ ; когорта ТТГ) или уровнями АТ-ТГ после операции ( $n = 1770$ ; когорта АТ-ТГ) были проанализированы стадия рака, частота рецидивов, выздоровления и выживаемость (медиана наблюдения 5,5 лет). Лог-трансформированный ТТГ оценивался параметрическими методами, категориальные переменные были определены с помощью  $\chi^2$ . Выживаемость, не связанная с заболеванием, и общая выживаемость анализировались с помощью модели Коха.

**Результаты.** Средняя геометрическая сывороточного ТТГ была выше у пациентов с более поздними стадиями заболевания (1,48 МЕ/л для стадии III–IV против 1,02 МЕ/л для стадии I–II,  $p = 0,006$ ). Эта зависимость сохранялась для пациентов старше 45 лет после коррекции по полу ( $p = 0,006$ ). Также выявлена значимая связь между внетиреоидным распространением ( $p = 0,03$ ), наличием метастазов в шейные лимфоузлы ( $p = 0,003$ ) и более высокими уровнями сывороточного ТТГ. При унивариантном анализе положительные АТ-ТГ были связаны с более ранней стадией рака (положительные АТ-ТГ в 23,4% случаев на стадии I–II и в 17,8% на стадии III–IV соответственно,  $p = 0,01$ ), хотя это соотношение не сохранялось после коррекции по возрасту и полу ( $p = 0,34$ ). Уровни АТ-ТГ после операции являлись независимым предиктором выживаемости, не связанной с заболеванием (отношение рисков 1,12 (95% ДИ 0,74–1,69)), или общей выживаемостью (отношение рисков 0,98 (95% ДИ 0,56–1,72)).

**Заключение.** Уровень сывороточного ТТГ перед операцией связан с более поздней стадией ВРЩЖ, внетиреоидным распространением и метастазами в шейные лимфоузлы. Послеоперационные уровни АТ-ТГ являются независимым предиктором прогноза ВРЩЖ. Однако для оценки возможности использования уровня сывороточного ТТГ с целью прогноза заболевания требуется большая когорта пациентов.

## 6. Референсные диапазоны для ТТГ и тиреоидных гормонов у недоношенных новорожденных

### Reference range of thyroid hormones in very low birth weight infants at the time of discharge

Chan Daisy KL, Tagamolila V, Ardhanari J et al. *Thyroid*. 2014 Jan;24(1):73–77.

**Цель.** Существует мало информации о референсных значениях тиреоидных гормонов для недоношенных детей, особенно с очень низкой массой тела при рождении (меньше 1500 г). Целью исследования являлась оценка связи между уровнями тиреоидных гормонов и сроком гестации в когорте детей с низкой массой тела при рождении.

**Методы.** Уровни ТТГ и св.Т<sub>4</sub> были исследованы в когорте детей с низкой массой тела непосредственно перед выпиской. Оценена корреляция их уровней со сроком гестации, рассчитанным как сумма продолжительности беременности и хронологического возраста в неделях.

**Результаты.** Уровни св.Т<sub>4</sub> и ТТГ исследованы у 129 детей, родившихся с низкой массой тела, со средним сроком гестации  $\pm$  (стандартное отклонение (СО)) 38,5 ( $\pm 4,6$ ) нед. Средний срок гестации  $\pm$  СО был 28,9  $\pm$  2,4 нед (медиана 29,0 нед, диапазон 24,0–34,5 нед) и средний вес  $\pm$  СО 1081  $\pm$  268 г (медиана 1090 г, диапазон 490–1490 г). Анализ линейной регрессии выявил отрицательную корреляцию между св.Т<sub>4</sub> и сроком гестации ( $r = -0,302$ ). Средний уровень св.Т<sub>4</sub>  $\pm$  СО был 16,8  $\pm$  3,2 пмоль/л (медиана 16,8 пмоль/л, диапазон 8,5–28,9 пмоль/л). Однако и при использовании логарифмической трансформации ( $r = -0,116$ ), и без нее не выявлено четкой корреляции между уровнями ТТГ и сроком гестации. Средний уровень ТТГ  $\pm$  СО был 4,56  $\pm$  2,5 МЕ/л (медиана 4,42 МЕ/л, диапазон 1,0–13,5 МЕ/л).

**Заключение.** В исследовании выявлена отрицательная корреляция св.Т<sub>4</sub> со сроком гестации в большой когорте детей с низким весом при рождении. Эти данные позволили предположить, что уровень св.Т<sub>4</sub>, анализируемый в зависимости от срока рождения ребенка, является наиболее показательным.

## 7. Консервативное лечение болезни Грейвса у детей

### Antithyroid drug treatment for Graves' disease in children: A long-term retrospective study at a single institution

Ohye Hidemi, Minagawa Akinobu, Noh Jaeduk Yoshimura et al. *Thyroid*. 2014 Feb;24(2):200–207.

Ведение болезни Грейвса (БГ) у детей сопряжено с некоторыми трудностями. Хотя рекомендовано начинать лечение БГ у детей антииреоидными препаратами, выявлено, что частота ремиссии у детей ниже, чем у взрослых, а частота тяжелых побочных эффектов пропилтиоурацила выше. Радикальное лечение эффективно, но в исходе возникает гипотиреоз, который требует пожизненной заместительной терапии L-Т<sub>4</sub>. Целью исследования являлась оценка исходов антииреоидной терапии, идентификация значимых признаков ремиссии и побочных эффектов тиреостатической терапии в большой популяции детей с БГ.

**Методы.** Ретроспективно анализировались данные 1138 детей (995 девочек и 143 мальчиков) до 18 лет с выявленной БГ между 1982 и 2006 гг. Медиана возраста при установлении диагноза была 16 лет (диапа-

зон 3–18 лет). Всем пациентам изначально проводилась тиреостатическая терапия. Ремиссией считалось состояние эутиреоза более чем в течение 12 мес после прекращения антитиреоидной терапии и отсутствие рецидива в течение периода наблюдения.

**Результаты.** Из 1138 пациентов 723 продолжалась тиреостатическая терапия, 271 подверглись радикальному лечению (хирургическому или терапии радиоактивным йодом) и 144 пациента выбыли из исследования. Из 723 пациентов 84 впоследствии продолжили, а 639 прекратили прием препарата (медиана длительности терапии 3,8 лет, диапазон 0,3–24,8 лет). Из 639 пациентов, прекративших тиреостатическую терапию, 334 (46,2%) достигли ремиссии, 247 (34,2%) пациентам потребовалось возобновление терапии и 58 пациентов (8%) прекратили участие в исследовании. Частота ремиссии увеличивалась при продолжительности антитиреоидной терапии до 5 лет. Не выявлено значимых предикторов ремиссии. Побочные эффекты, связанные с метимазолом и пропилтиоурацилом, выявлялись в 21,4% и 18,8% случаев соответственно. В то время как большинство побочных эффектов (91,6%) возникли в первые 3 мес тиреостатической терапии, у 2,7% пациентов побочные эффекты отмечены более чем через 2 года после начала антитиреоидной терапии (7 из 8 случаев индуцированы пропилтиоурацилом).

**Заключение.** Длительный прием тиреостатической терапии является эффективным лечением БГ у детей.

## 8. Два варианта хронического аутоиммунного тиреоидита

### A classification of Hashimoto's thyroiditis based on immunohistochemistry for IgG4 and IgG

Zhang J, Zhao L, Gao Y et al.  
*Thyroid. 2014 Feb;24(2):364-370.*

Тиреоидит Хашимото является распространенным аутоиммунным органоспецифическим заболеванием. Антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и тиреопероксидазе (АТ-ТПО) являются маркерами тиреоидита Хашимото и преимущественно относятся к иммуноглобулинам класса G. Сообщалось, что существует 2 типа тиреоидита Хашимото: IgG4-зависимый и IgG4-независимый. Целью настоящего исследования явилась оценка обоснованности подобной классификации.

**Методы.** Присутствие IgG4, IgG,  $\alpha$ -актина гладких мышц и трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 гистохимическим методом определялось в 53 образцах ткани ЩЖ пациентов с тиреоидитом Хашимото. Степень фиброза паренхимы щитовидной железы

оценивалась качественным методом с помощью окраски по Мэссон-трихром. Сывороточные уровни IgG, IgG4, АТ-ТПО и АТ-ТГ, относящиеся ко всем классам IgG, а также АТ-ТПО и АТ-ТГ, относящиеся к IgG4, оценивались ферментным иммуносорбентным методом (ELISA).

**Результаты.** На основании иммуногистохимического исследования 12 случаев тиреоидита Хашимото оказались IgG4-позитивными, а 41 случай – IgG4-негативным. Пациенты с IgG4-позитивным тиреоидитом оказались статистически значимо моложе, чем пациенты с IgG4-негативным тиреоидитом ( $p = 0,023$ ). При этом не было выявлено различий по полу, длительности заболевания и функции щитовидной железы между группами. Выраженность фиброза на основании данных, полученных при окраске по Мэссон-трихром, и уровня иммуногистохимической экспрессии трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 в группе пациентов с IgG4-позитивным тиреоидитом оказалась статистически значимо выше, чем в группе пациентов с IgG4-негативным тиреоидитом ( $p < 0,05$ ). Не было выявлено различий по уровням IgG4, общего IgG и соотношению IgG4/IgG в сыворотке крови. Однако уровни АТ-ТПО и АТ-ТГ, относящихся к классу IgG4, а также соотношения АТ-ТПО класса IgG4 ко всем АТ-ТПО класса IgG, АТ-ТГ класса IgG4 ко всем АТ-ТГ класса IgG, а также АТ-ТПО класса IgG4 ко всем IgG4 и АТ-ТГ класса IgG4 ко всем IgG4 оказались статистически значимо выше у пациентов с IgG4-позитивным тиреоидитом Хашимото, чем в другой группе ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о том, что тиреоидит Хашимото может быть подразделен на IgG4-позитивный и IgG4-негативный варианты, а подобная классификация может иметь важное клиническое значение. Уровень связывания IgG4 со специфическими антигенами ткани ЩЖ может являться неинвазивным маркером, разделяющим эти два фенотипа тиреоидита Хашимото.

## 9. Причина “эпидемии” рака щитовидной железы в США

### The epidemic of thyroid cancer in the United States: The role of endocrinologists and ultrasounds

Udelsman R, Zhang Y.  
*Thyroid. 2014 Mar;24(3):472-479.*

Рост заболеваемости раком щитовидной железы в США вызывает беспокойство. Причина этого явления неясна. Целью нашего исследования явилась оценка роли таких потенциально возможных причинных факторов как высокая обеспеченность

населения врачами-эндокринологами и общими хирургами, а также широкое применение УЗИ. Статистические данные были получены из Национального регистра США по заболеваемости раком за 1999–2009 гг. Обеспеченность эндокринологами и общими хирургами, широта применения УЗИ шеи и их корреляция с заболеваемостью раком ЩЖ оценивались в масштабе каждого отдельного штата.

**Результаты.** Стандартизированная по возрасту частота выявления рака ЩЖ увеличилась во всех штатах страны. Наибольшая распространенность рака ЩЖ отмечалась на севере США, а наименьшая – на юге. Была выявлена корреляция между частотой выявления рака ЩЖ и обеспеченностью эндокринологами ( $r = 0,58, p < 0,0001$  для мужчин;  $r = 0,44, p = 0,0031$  для женщин) и применением УЗИ шеи ( $r = 0,40, p = 0,0091$  для мужчин;  $r = 0,36, p = 0,0197$  для женщин). Обеспеченность эндокринологами и общими хирургами, а также применение УЗИ обеспечивало 57% (для мужчин) и 49% (для женщин) вариабельности частоты выявления рака ЩЖ в различных штатах.

**Закключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что эпидемиологическая ситуация по раку ЩЖ связана с выявлением заболевания на тех стадиях, которые раньше не выявлялись. При этом ценность хирургических методов лечения и абляции радиоактивным йодом на этих стадиях, вероятно, ограничена.

## 10. Функция щитовидной железы и риск переломов

### Does thyroid function influence fracture risk? Prospective data from the HUNT2 study, Norway

*Svare A, Nilsen TI, Asvold BO et al. Eur J Endocrinol. 2013 Oct 23;169(6):845-852.*

Целью данного проспективного исследования явилась оценка взаимосвязи между уровнем ТТГ и риском переломов бедра и предплечья. Работа была выполнена на основе данных популяционного норвежского исследования HUNT2 (1996–1997). Изучаемая выборка состояла из 16 610 женщин и 8595 мужчин в возрасте от 40 лет, не имевших в анамнезе заболеваний щитовидной железы и переломов бедра/предплечья. В течение 12,5 лет наблюдения переломы бедра или предплечья были зафиксированы у 1870 женщин и 342 мужчин. В целом не было выявлено взаимосвязи между исходным уровнем ТТГ и риском переломов. Однако слегка повышенный риск перелома бедра был отмечен у женщин с ТТГ  $< 0,5$  и  $> 3,5$  мЕд/л (HR -1,30, 95% ДИ 0,97–1,94 и HR -1,19, 95% ДИ 0,93–1,52) по сравнению с референсной группой с уровнем ТТГ в интервале 1,5–2,4 мЕд/л.

**Закключение.** В ходе исследования не было выявлено статистически значимой корреляции между исходным уровнем ТТГ и риском последующих переломов, однако слабая корреляция была отмечена между риском переломов, с одной стороны, и низким или высоким уровнем ТТГ, с другой стороны, у женщин. Последняя ассоциация была ограничена женщинами с отрицательными АТ-ТПО.

## 11. Уровень 25-ОН-витамина-D и риск развития гипотиреоза

### The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis

*Mansournia N, Mansournia MA, Saeedi S, Dehghan J. J Endocrinol Invest. 2014 Mar*

В ряде исследований были продемонстрированы потенциальные иммуномодулирующие свойства витамина D. Предполагая возможную роль низкого уровня витамина D в развитии аутоиммунных заболеваний, авторы исследования решили изучить взаимосвязь между тиреоидитом Хашимото (с субклиническим и манифестным гипотиреозом) и сывороточным уровнем 25-гидроксивитамина D на иранской популяции. В исследование были включены 41 пациент с гипотиреозом и 45 здоровых лиц с эутиреозом (в качестве контрольной группы). У всех пациентов был исследован уровень 25ОНД.

**Результаты.** Контрольное отношение геометрических средних для уровня 25-гидроксивитамина D составило 0,66 (95% ДИ 0,49–0,90,  $p = 0,018$ ). Была выявлена достоверная ассоциация между низким уровнем 25ОНД и наличием тиреоидита Хашимото (отношение шансов 0,81 для повышения уровня 25ОНД на каждые 5 нг/мл, 95% ДИ 0,6–0,96,  $p = 0,018$ ). Эта ассоциация оставалась статистически значимой после поправок на возраст, пол и индекс массы тела.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что чем выше уровень витамина D, тем ниже риск развития тиреоидита Хашимото. С повышением уровня 25ОНД на каждые 5 нг/мл шанс развития тиреоидита уменьшается на 19%.

## 12. Легкий йодный дефицит — данные метаанализа

### Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis

*Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH. Eur J Endocrinol. 2013 Nov 22;170(1):R1-R15.*

Несмотря на несомненную негативную роль тяжелого йододефицита, преимущества коррекции

легкого и умеренного дефицита йода не очевидны. Целью настоящего систематического обзора явилась оценка роли йодной профилактики в ситуациях легкого и умеренного йододефицита. Из баз Кохрановской библиотеки и MEDLINE были отобраны релевантные исследования, опубликованные с 1966 по 2013 г., в ходе которых изучались эффекты йодной профилактики на функцию ЩЖ новорожденных и их матерей, неврологическое развитие младенцев и когнитивное развитие школьников. Критериям включения удовлетворили 9 контролируемых рандомизированных исследований и 8 обсервационных исследований. Контролируемых исследований, изучавших неврологическое развитие младенцев, не оказалось. Йодная профилактика в гестационном периоде способствовала уменьшению объема ЩЖ и уровня ТГ у матери, а также в некоторых исследованиях предупреждала увеличение уровня ТТГ. Ни в одном из интервенционных исследований, в противоположность результатам наблюдательных исследований, не было отмечено повышения частоты дисфункции ЩЖ на фоне йодной профилактики. Результаты объединенного анализа двух рандомизированных контролируемых исследований, изучавших когнитивную функцию школьников, продемонстрировали умеренные преимущества йодной профилактики в отношении способности рассуждать (стандартизованная разница средних (СРС) 0,55; 95% ДИ 0,05, 1,04;  $p = 0,03$ ) и общего когнитивного индекса (СРС 0,27; 95% ДИ 0,10, 0,44;  $p = 0,002$ ) со значительной гетерогенностью между исследованиями. Таким образом, йодная профилактика улучшает некоторые показатели функции щитовидной железы матери и может положительно сказываться на когнитивной функции школьников, в том числе в регионах с пограничным уровнем потребления йода. Для верификации полученных данных и оценки соотношения “риск–польза” восполнения легкого йодного дефицита необходимы крупные проспективные исследования в регионах, в которых еще недавно предполагалось, что йодный дефицит ликвидирован.

### 13. Пульс-терапия при эндокринной орбитопатии: данные метаанализа

#### Meta-analysis of methylprednisolone pulse therapy for Graves' ophthalmopathy

Gao G, Dai J, Qian Y, Ma F.

*Clin Experiment Ophthalmol.* 2014 Mar 11.

Был выполнен метаанализ 8 исследований, в ходе которых оценивалась эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном при эндокринной офтальмопатии (ЭОП). Общее количество пациентов составило 376 человек. В ходе исследований оценивалась

частота успешности лечения и активность ЭОП по шкале CAS. В качестве основного фактора толерантности к лечению оценивалось отношение рисков побочных эффектов. В группе пациентов, получавших ГКС внутривенно, вероятность успешности лечения оказалась выше, чем среди пациентов, получавших плацебо (RR = 7,50; 95% ДИ = 1,14–49,26), и среди пациентов, получавших ГКС перорально (RR = 1,48; 95% ДИ = 1,18–1,86). Комбинация внутривенного введения ГКС и ОР оказалась значительно эффективнее, чем комбинация перорального применения ГКС и ОР (RR = 1,40; 95% ДИ = 1,11–1,77). Внутривенная терапия ГКС ассоциировалась с более выраженным снижением активности ЭОП по шкале CAS, чем пероральная терапия со взвешенной разницей средних (WMD) 0,86 (95% ДИ = 0,53–1,18). WMD снижения активности ЭОП по шкале CAS между внутривенной терапией ГКС + ОР и пероральной терапией ГКС + ОР оказалась 0,66 (95% ДИ 0,30–1,02). Таким образом, внутривенная терапия ГКС оказалась наиболее эффективным методом лечения для пациентов с умеренной и высокой активностью ЭОП. Обладая статистически значимыми преимуществами перед всеми видами пероральной терапии, внутривенная терапия ГКС обладала наименее выраженными побочными действиями. Однако для реализации всех преимуществ внутривенного введения ГКС необходимо тщательно отбирать пациентов, контролировать их состояние во время лечения и соблюдать режим дозирования.

### 14. Режимы пульс-терапии при эндокринной орбитопатии

#### A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with Graves' ophthalmopathy

Zhu W, Ye L, Shen L et al.

*J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb 28.

Пациентам с умеренной и высокой активностью ЭОП показано лечение ГКС в общей дозе порядка 4,5 г. Принято считать, что внутривенное введение ГКС с интервалом в неделю предпочтительнее, чем ежедневное введение, из соображений безопасности. Однако доказательств этому недостаточно.

Было выполнено проспективное рандомизированное исследование, в ходе которого сравнивались эффективность и безопасность двух протоколов в/в терапии метилпреднизолоном в общей дозе 4,5 г. В исследовании приняли участие 80 пациентов, которые были случайным образом распределены на две группы: получающих ГКС ежедневно и получающих ГКС с интервалом в неделю. Ответ на терапию (из-

менения ширины глазной щели, величины экзофтальма, отечности век, внутриглазного давления, клинической активности по шкале CAS, диплопии, остроты зрения) и побочные эффекты регистрировались на каждом визите. Кроме того, в ходе исследования оценивался уровень цитокинов в сыворотке крови. Был выявлен значимо больший клинический ответ на в/в введение ГКС с интервалом в неделю, чем при ежедневном введении препарата через 12 нед после начала терапии (76,92% vs 41,03%,  $p = 0,0025$ ), и аналогичный ответ через 4 нед. У 7 пациентов было отмечено ухудшение течения ЭОП при переходе с внутривенной терапии метилпреднизолоном на пероральную терапию преднизолоном через 4 нед лечения. У пациентов обеих групп была отмечена значимая положительная динамика по показателям клинической активности ЭОП, при этом к 12-й неделе лечения у пациентов, получавших ГКС внутривенно, наметилась статистически незначимая тенденция к более выраженному снижению активности ЭОП. Еженедельное введение ГКС сопровождалось более длительным периодом ремиссии после лечения. Серьезные побочные эффекты были отмечены лишь в двух случаях ежедневного введения ГКС. Снижение уровней CXCL10 к 12-й неделе лечения наблюдалось лишь у пациентов, получавших ГКС с интервалом в неделю ( $p = 0,0009$ ). Таким образом, еженедельное внутривенное введение метилпреднизолона является более эффективным и безопасным методом лечения пациентов с умеренной и высокой активностью ЭОП, чем ежедневное введение ГКС.

### 15. Узловые образования с кальцинатами

#### Diagnostic value of ultrasound-detected calcification in thyroid nodules

Wang Z, Zhang H, Zhang P et al.  
*Ann Acad Med Singapore. 2014 Feb;43(2):102-106.*

В ходе данного исследования анализировалась диагностическая ценность ультразвукового исследования (УЗИ) для определения кальцификации узловых образований щитовидной железы. Проведен анализ дооперационных УЗ-находок и клинических характеристик злокачественных новообразований щитовидной железы у 577 пациентов и доброкачественных новообразований у 3434 пациентов, которые впоследствии были прооперированы в одной из клиник Сингапура.

**Результаты.** Частота злокачественности у пациентов с микрокальцинатами, а также небольшими ( $\leq 2$  мм в диаметре) кальцинатами оказалась значимо выше, чем при отсутствии кальцификации либо при других характеристиках кальцинатов ( $p < 0,001$ ). Ча-

стота злокачественности при одиночном кальцифицированном узле была выше, чем при многоузловом зобе ( $p < 0,01$ ). Большинство пациентов (37 из 39) с кальцинатами в лимфатических узлах имели злокачественные опухоли. Частота злокачественности была значимо выше у пациентов младше 45 лет по сравнению с пациентами более старшего возраста ( $p < 0,05$ ).

Авторы делают следующий вывод: по сравнению с другими видами кальцинатов микрокальцификация является более точным предиктором рака щитовидной железы. Злокачественное новообразование наиболее вероятно у пациентов с одиночным узлом, содержащим микрокальцинаты, и в особенности с кальцинатами в лимфатических узлах. Пациенты младше 45 лет с кальцинатами или микрокальцинатами имеют высокий риск карциномы щитовидной железы.

### 16. Китайские травяные препараты при узловом зобе: кокрановский обзор

#### Chinese herbal medicines for benign thyroid nodules in adult

Wu W, Yin D, Yang W et al.  
*Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 4;3.*

Узел щитовидной железы — объемное образование в пределах щитовидной железы, которое может пальпироваться и при ультразвуковом исследовании выглядит отграниченным от окружающей тиреоидной ткани. Распространенность узловых образований увеличивается с возрастом; они чаще возникают у женщин. Коллоидные узлы часто вызывают симптомы компрессии и/или косметические проблемы. В Китае и многих других странах для лечения узловых образований щитовидной железы врачи часто назначают китайские травяные препараты.

Цель данного исследования — оценить эффективность китайских фитопрепаратов в лечении доброкачественных узловых образований щитовидной железы у взрослых.

Авторы обзора провели поиск по электронным базам данных: Кокрановская библиотека, MEDLINE, EMBASE, Китайская база данных биомедицинской литературы (CBM), Китайская национальная инфраструктура знаний (CNKI), китайские базы данных “VIP information”, “WANFANG Data”, Китайская база научных диссертаций и конференций. Анализировались данные, опубликованные до апреля 2013 г.

В обзор включались рандомизированные контролируемые исследования, в которых проводилось сравнение китайских травяных препаратов (в качестве монотерапии или в сочетании с L-T<sub>4</sub>) с лечением L-T<sub>4</sub>, плацебо либо с отсутствием лечения

у взрослых с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы.

Отбор исследований проводился независимо двумя авторами, которые оценивали исследования с точки зрения риска ошибки и оценивали общее качество исследований по шкале GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), различия разрешались с помощью консенсуса.

**Результаты.** Критериям включения соответствовало только одно рандомизированное исследование, в котором участвовали 152 пациента с отношением рандомизации 2:1 (фитопрепараты против отсутствия лечения). В исследовании применялась адекватная генерация последовательностей, тем не менее порядок отнесения участников к той или иной группе остался неясным. Продолжительность лечения составила 3 мес, периода наблюдения — 6 мес. Клинические исходы, определенные априори авторами обзора (уменьшение объема узловых образований на 50% и более, симптомы сдавления, косметические жалобы, качество жизни, смертность от всех причин, частота встречаемости рака, изменение размера и количества узловых образований, изменение объема щитовидной железы, социоэкономические эффекты), в данном исследовании не оценивались. Уровни ТТГ, тироксина и трийодтиронина сыворотки находились в референсных пределах в обеих группах как на момент начала, так и на момент завершения исследования. О побочных эффектах лечения не сообщалось.

Авторы обзора делают вывод о том, что доступные на сегодняшний день научные данные не позволяют поддержать использование китайских травяных препаратов в лечении узловых образований щитовидной железы у взрослых.

## 17. Уровень гомоцистеина при гипотиреозе

### Serum homocysteine levels are decreased in levothyroxine-treated women with autoimmune thyroiditis

*Owecki M, Dorszewska J, Sawicka-Gutaj N et al. BMC Endocr Disord. 2014 Mar 1;14(1):18.*

Гипергомоцистеинемия — хорошо известный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), уровень гомоцистеина повышается при манифестном гипотиреозе. Поскольку некоторые авторы предполагают, что сам по себе хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) должен рассматриваться как самостоятельный фактор сердечно-сосудистого риска независимо от функции щитовидной железы, то анализ классических факторов риска ССЗ может быть полезным для оценки причинно-следственных

связей. Данных о влиянии аутоиммунной патологии щитовидной железы при эутиреозе на уровень гомоцистеина недостаточно. Целью данного исследования была оценка уровня гомоцистеина у лиц с высоким уровнем антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в состоянии эутиреоза.

Проведено исследование типа “случай—контроль”, в которое вошли 31 женщина в состоянии эутиреоза, получавшая L-T<sub>4</sub> по поводу АИТ, и 26 женщин с АИТ в состоянии эутиреоза, не принимавших L-T<sub>4</sub>. Все женщины с АИТ имели повышенный уровень АТ-ТПО. Группа контроля включала 40 здоровых женщин, сходных по возрасту и индексу массы тела. Критериями исключения были наличие любой острой или хронической сопутствующей патологии, использование любых лекарственных препаратов (включая оральные контрацептивы и витаминные препараты), курение и злоупотребление алкоголем.

**Результаты.** Уровень АТ-ТПО был значимо выше в обеих группах женщин с АИТ, чем в группе контроля. Наблюдались значимо меньшие уровни гомоцистеина в группе женщин с АИТ, получавших лечение L-T<sub>4</sub> (медиана 11 мкмоль, IQR 4,2 мкмоль), по сравнению с группой контроля (медиана 13,35 мкмоль, IQR 6,34 мкмоль;  $p = 0,0179$ ). Различий между группой контроля и группой женщин с АИТ без лечения в уровне гомоцистеина обнаружено не было. Группы исследования и контроля не отличались по возрасту и индексу массы тела. Кроме того, уровни ТТГ, св.Т<sub>4</sub>, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности в группах исследования и контроля значимо не отличались.

Авторы делают следующие выводы: главной находкой исследования является снижение уровня гомоцистеина в группе женщин с АИТ, получавших лечение, по сравнению с группой здоровых женщин. Можно предположить, что заместительная терапия L-T<sub>4</sub> приводит к снижению уровня гомоцистеина. Кроме того, АИТ в состоянии эутиреоза без лечения L-T<sub>4</sub>, по всей видимости, не приводит к повышению уровня гомоцистеина, в отличие от манифестного гипотиреоза. Эти результаты являются аргументом против концепции роли “эутиреоидного АИТ” в развитии атеросклероза.

## 18. Циркулирующая микро-РНК при аутоиммунных тиреопатиях

### Circulating microRNAs in autoimmune thyroid diseases

*Yamada H, Itoh M, Hiratsuka I, Hashimoto S. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Feb 17.*

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АИЗ ЩЖ), в частности болезнь Грейвса (БГ) и ауто-



иммунный тиреодит (АИТ), являются наиболее распространенными аутоиммунными патологиями. МикроРНК — малые некодирующие рибонуклеиновые кислоты, которые могут играть ключевую роль в иммунных реакциях и развитии аутоиммунных заболеваний. Идентификация циркулирующих микроРНК может предоставить важную и принципиально новую информацию о патогенезе заболеваний и клиническом состоянии пациента. Однако роль циркулирующих микроРНК в развитии АИЗ ЩЖ на сегодняшний день не изучена.

Цель исследования — охарактеризовать различные циркулирующие микроРНК у пациентов с АИЗ ЩЖ.

Для исследования были отобраны 64 участника, удовлетворявшие диагностическим критериям АИТ либо БГ, а также здоровые лица. В их сыворотке проводился анализ экспрессии микроРНК с помощью технологии микроматриц. После оценки данных микроматричного обследования отобраны четыре интересующих вида микроРНК (miR-16, miR-22, miR-375 и miR-451), которые затем были исследованы с помощью метода количественной ПЦР.

**Результаты.** В сыворотке пациентов с АИЗ ЩЖ были обнаружены несколько микроРНК, уровень которых при использовании микроматриц отличался от результатов в группе здоровых лиц. Дальнейшее обследование подтвердило, что уровни miR-22, miR-375 и miR-451 были повышены у пациентов с АИТ. У пациентов с БГ уровни miR-16, miR-22, miR-375 и miR-451 оказались выше, чем в группе здоровых лиц.

Делается вывод о том, что обнаружены виды микроРНК, повышение уровня которых ассоциировано с АИТ и/или БГ, что может указывать на роль этих микроРНК в патогенезе АИЗ ЩЖ.

## 19. Уровень тироксина у беременных и вес новорожденных

### Implications of high free thyroxine (FT4) concentrations in euthyroid pregnancies: The FaSTER trial

Haddow JE, Craig WY, Neveux LM et al.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb 28;jc20141053.

Есть данные о том, что более низкая масса тела при рождении отмечается у новорожденных, матери которых имели более высокие уровни свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>), что является основанием для опасений.

Цель данного исследования — изучить взаимосвязь между уровнем св.Т<sub>4</sub> и осложнениями беременности у женщин с эутиреозом; а также взаимоотношения между массой тела матери, уровнем св.Т<sub>4</sub>

и массой тела новорожденных. Было проведено наблюдательное мультицентровое когортное исследование в акушерских клиниках. В исследование были включены 9209 женщин в состоянии эутиреоза, беременных одним плодом. Никаких вмешательств не проводилось.

**Результаты.** Женщины с самым высоким квинтилем св.Т<sub>4</sub> были младше, а их масса тела была меньше, чем у женщин с уровнем св.Т<sub>4</sub> в квинтилях 14; частота гестационного сахарного диабета и преэклампсии у этих женщин была значимо ниже ( $p \leq 0,001$ ,  $<0,001$ ,  $<0,001$  и  $0,05$  соответственно).

Самая низкая медиана массы тела при рождении зарегистрирована среди женщин с наиболее высокими уровнями св.Т<sub>4</sub> ( $p \leq 0,001$ ), однако частота преждевременных родов (до 37 нед гестации) в этом квинтиле не была увеличена. Осложнения родов не зависели от уровня св.Т<sub>4</sub> у матери. При внесении поправок на массу тела матери результаты (частота низкой для возраста гестации массы тела при рождении) не изменились, за исключением частоты развития преэклампсии. У женщин с наиболее высоким децилем массы тела матери медиана масса тела новорожденных после внесения поправок была на 266 г больше (8,3%), чем у матерей с наиболее низким децилем массы тела; а уровень св.Т<sub>4</sub> был на 0,91 пмоль/л ниже (6,8%).

Среди женщин с наиболее высоким уровнем св.Т<sub>4</sub> (верхний дециль) скорректированная масса тела новорожденных была на 46 г ниже (1,3%), чем у женщин с наиболее низким децилем св.Т<sub>4</sub>. Все три взаимосвязи были статистически значимыми ( $p \leq 0,001$ ,  $<0,001$  и  $0,004$  соответственно).

Авторы делают следующие выводы: более низкая медиана массы тела при рождении у детей, рожденных от матерей с высокими уровнями св.Т<sub>4</sub>, не ассоциирована с неблагоприятными исходами беременности. Для изучения влияния уровня св.Т<sub>4</sub> на массу тела новорожденных требуются дальнейшие исследования.

## 20. Свободный и общий тироксин во время беременности

### Is total thyroxine better than free thyroxine during pregnancy?

Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG.  
*Am J Obstet Gynecol.* 2014 Mar.

Цели этого исследования — установить кривую для уровня общего тироксина сыворотки в зависимости от срока гестации и сравнить исходы беременностей у женщин с эутиреозом и женщин, у которых был выявлен субклинический гипотиреоз, определенный как повышенный уровень ТТГ в сочетании

с определением уровня либо свободного, либо общего тироксина.

В течение 2,5 лет тиреоидный статус определялся у всех беременных женщин в одной из акушерских клиник. После исключения женщин с манифестными нарушениями функции щитовидной железы было определено нормальное распределение уровня общего тироксина сыворотки с помощью квантильных кривых для женщин с одноплодной беременностью. Скрининг выполнялся в первые 20 нед беременности, которая впоследствии закончилась родами с массой тела новорожденного не менее 500 г. Исходы беременности были проанализированы в группе женщин с повышенным уровнем ТТГ и нормальными концентрациями общего  $T_4$ ; затем результаты сравнивались с исходами беременности у женщин с повышенным ТТГ и нормальным уровнем свободного  $T_4$ .

**Результаты.** В исследование были включены 17 298 женщин. Уровень общего  $T_4$  повышался до второго триместра, с выходом на плато в сроке около 16 нед. Верхний порог для общего  $T_4$  варьировал от 12,6 до 16,4 мкг/дл, а нижние значения — от 5,3 до 8,0 мкг/дл. Женщины с повышением уровня ТТГ и с нормальными концентрациями как общего, так и свободного  $T_4$  или обоих показателей имели повышенный риск преждевременных родов и отслойки плаценты по сравнению с женщинами в состоянии эутиреоза.

Делается вывод о том, что при повышении уровня ТТГ определение уровня свободного либо общего  $T_4$  имеет одинаковую чувствительность для идентификации женщин с субклиническим гипотиреозом, которые имеют повышенный риск преждевременных родов и отслойки плаценты, по сравнению с женщинами в состоянии эутиреоза.