

## Новости мировой тиреологии

## НОВОСТИ МИРОВОЙ ТИРЕОИДОЛОГИИ (выпуск 3, 2014)

*Мануйлова Ю.А.<sup>1</sup>, Шведова А.Е.<sup>2</sup>*<sup>1</sup> Кафедра эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва<sup>2</sup> ООО Медицинская Консультация "Медлайн", г. Воронеж

## World thyroidology news

*Manuylova Yu.A.<sup>1</sup>, Shvedova A.E.<sup>2</sup>*<sup>1</sup> First Moscow Medical University, Department of Endocrinology<sup>2</sup> Medical Consultation "Medline", Voronezh**1. Витамин С и абсорбция левотироксина [1]**

Мальабсорбция L-T<sub>4</sub> может оказаться значимой клинической проблемой. Изменения pH желудка приводят к различным заболеваниям, влияющим на достижение компенсации гипотиреоза у пациентов, получающих заместительную терапию.

**Цель:** исследование должно было изучить влияние витамина С на абсорбцию левотироксина у пациентов с гипотиреозом и гастритом.

**Дизайн.** 31 пациент с гипотиреозом (28 женщин в возрасте 47,5 ± 13,5 лет (среднее ± СО) и 3 мужчин в возрасте 55,7 ± 11,2 лет) принимали левотироксин вместе со 120 мл воды, содержащей или не содержащей 500 мг витамина С в растворе с pH 2,9 ± 0,1 (среднее ± СО). Сывороточная концентрация св.Т<sub>4</sub> и ТТГ оценивалась в конце каждого из трех периодов исследования длительностью по 2 мес каждый (два периода контроля и один период приема витамина С). Уровень общего Т<sub>3</sub> исследовался у 16 пациентов в начале и в конце периода приема витамина С. Сывороточная концентрация ТТГ, св.Т<sub>3</sub> и св.Т<sub>4</sub> оценивалась с помощью хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Все пациенты имели гастроинтестинальную патологию и не были компенсированы на фоне заместительной терапии, у 23 пациентов гипотиреоз был идиопатическим или как исход аутоиммунного тиреоидита. Медиана дозы левотироксина составляла 100 мкг с межквартильным интервалом 50 мкг.

**Результаты.** Отмечалось положительное влияние витамина С на сывороточные концентрации ТТГ, св.Т<sub>4</sub> и св.Т<sub>3</sub>. Отмечены снижение уровня ТТГ у всех пациентов (в период контроля 11,1 [10,5] мЕд/л (ме-

диана [межквартильный интервал]), в период приема витамина С 4,2 [3,7] мЕд/л,  $p = 0,0001$ ) и нормализация у 17 пациентов (54,8%). Среднее снижение составило 69,2%. Уровень сывороточного Т<sub>4</sub> был выше на фоне приема витамина С у 30 из 31 пациента (в период контроля 1,1 [0,3] нг/дл, в период приема витамина С 1,3 [0,3] нг/дл,  $p < 0,0001$ ). Концентрация сывороточного Т<sub>3</sub> также увеличилась у всех 16 пациентов (в период контроля 60,5 [16,5] нг/дл, в период приема витамина С 70 [21] нг/дл,  $p < 0,005$ ).

**Заключение.** У пациентов с гипотиреозом и гастроинтестинальной патологией витамин С способствует улучшению отклоненных от нормы уровней св.Т<sub>4</sub>, св.Т<sub>3</sub> и ТТГ, что может иметь дополнительное преимущество в достижении компенсации у этих пациентов.

**2. Транзиторный неонатальный тиреотоксикоз [2]**

Тиреотоксикоз у детей, рожденных от матерей с болезнью Грейвса (БГ), может приводить к значительной заболеваемости и смертности, но часто остается незамеченным врачами. Улучшения диагностики тиреотоксикоза новорожденных можно достичь, зная прогностические факторы. Целью исследования являлась оценка тиреоидной функции в течение первого месяца после рождения детей от матерей с БГ.

**Дизайн:** проспективное наблюдательное исследование.

**Методы.** 68 новорожденных от матерей с БГ наблюдались с момента рождения и были разделены на три группы на основании наличия/отсутствия антител к рецептору ТТГ (АТрТТГ) и тиреостатической терапии (ТСТ) у матери: отсутствие АТрТТГ и отсут-

Мануйлова Юлия Александровна — канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Шведова Анна Евгеньевна — врач-эндокринолог, ООО Медицинская Консультация "Медлайн", г. Воронеж.

Для корреспонденции: Мануйлова Юлия Александровна — juliakolish@yahoo.com

ствии ТСТ ( $n = 27$ ), отсутствие АТрТТГ и проводимая ТСТ ( $n = 8$ ), наличие АТрТТГ и ТСТ ( $n = 33$ ). Проводилось объективное обследование, оценка функции щитовидной железы (уровни ТТГ, св.Т<sub>4</sub>, св.Т<sub>3</sub> и АТрТТГ), ЭхоКГ, УЗИ щитовидной железы и оценка формирования костей.

**Результаты.** Тиреотоксикоз не развился ни у одного ребенка, рожденного от матерей с отрицательными АТрТТГ и БГ. Из 33 детей от матерей с положительными АТрТТГ и ТСТ у 24 (72,7%) определялись АТрТТГ в пуповинной крови, у 7 из них развился неонатальный тиреотоксикоз. Увеличение уровня св.Т<sub>4</sub> между 3-м и 7-м днями, но не к моменту рождения было предиктором развития тиреотоксикоза.

**Заключение.** Концентрация АТрТТГ должна оцениваться в третьем триместре у матерей с БГ и в пуповинной крови у их младенцев; при их положительном титре возникает высокая вероятность развития тиреотоксикоза. Исследование св.Т<sub>4</sub> при рождении должно быть повторно выполнено между 3-м и 5-м днями (а в последующем и на 7-й день), быстрое повышение которого в этот период является предиктором развития тиреотоксикоза и необходимости ТСТ.

### 3. Режимы пульс-терапии при эндокринной орбитопатии [3]

Для пациентов с активной эндокринной орбитопатией (ЭО) средней и тяжелой степени рекомендуемой терапией является в/м введение 4,5 г глюкокортикоидов. Недельный протокол предпочтительнее из-за потенциально большей безопасности по сравнению с ежедневным протоколом. Однако существует недостаточно данных для определения преимуществ какого-либо протокола.

**Методы.** Проведено проспективное рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность и безопасность двух протоколов в/м введения 4,5 г метилпреднизолона у 80 пациентов. Пациенты были рандомизированы для в/м введения метилпреднизолона еженедельно или ежедневно. Клинический результат (ширина глазной щели, вовлечение мягких тканей, проптоз, уровень внутриглазного давления, баллы по шкале CAS, диплопия и острота зрения) и побочные эффекты регистрировались на каждом визите. Также оценивался уровень цитокинов, связанных с ЭО.

**Результаты.** Выявлен значимо лучший клинический ответ при еженедельном протоколе по сравнению с ежедневным через 12 нед (76,92% по сравнению с 41,03%,  $p = 0,0025$ ) и сходный уровень ответа через 40 нед. У 7 пациентов в ежедневном протоколе отмечено ухудшение при переходе с в/м введения метилпреднизолона на пероральный прием преднизолона на 4 нед. Пациенты в обеих группах показали

значимый ответ по шкале CAS, и к 12-й неделе пациенты в еженедельном протоколе показали незначительную тенденцию к лучшему ответу по шкале CAS. В еженедельном протоколе выявлен значимо длительный период без повторной терапии. Тяжелые побочные эффекты отмечались только в двух случаях, оба из которых зарегистрированы в ежедневном протоколе. Более того, выявлено снижение уровней сывороточного CXCL10 на 12-й неделе по сравнению с исходным уровнем ( $p = 0,0009$ ) у пациентов в еженедельном протоколе.

**Заключение.** Еженедельный протокол в/м введения метилпреднизолона более эффективен и безопасен по сравнению с ежедневным протоколом у пациентов с активной стадией ЭО среднего и тяжелого течения.

### 4. Профилактика развития эндокринной орбитопатии на фоне терапии радиоактивным йодом [4]

Как было показано, терапия глюкокортикоидами (ГК) предотвращает прогрессирование эндокринной орбитопатии (ЭОП) при терапии радиоактивным йодом (РЙТ). Однако оптимальный режим их назначения не определен. Согласно исследованиям последних лет, более предпочтительным предполагается использование низких доз и более коротких курсов терапии ГК.

**Методы.** Проведен систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований и ретроспективных контролируемых исследований, сравнивающих режимы ГК с плацебо, отсутствием терапии или другими режимами терапии ГК.

**Результаты.** Критериям включения соответствовали 8 исследований с участием 850 пациентов. У пациентов с предсуществующей ЭОП легкой и средней тяжести стандартная доза преднизолона (0,4–0,5 мг/кг с постепенным снижением в течение 3 мес) была эффективна для предотвращения прогрессии ЭОП (ОР 0,14 (ДИ 0,06–0,35),  $p < 0,01$ ). В двух исследованиях оценивались низкие дозы преднизолона (0,2–0,3 мг/кг на 4–6 нед) у пациентов с легкой степенью ЭОП или факторами риска, но у этих работ имелись ограничения: в контрольную группу не включались пациенты с предсуществующей ЭОП. Кроме того, две группы, получавшие маленькие дозы ГК, оценивались с использованием непрямого сравнения с контрольной группой, проводя сравнение по возрасту и шкале клинической активности, и показывали большую эффективность по сравнению с пациентами без терапии или с приемом плацебо (ОР 0,2 (ДИ 0,07–0,60),  $p = 0,004$ ) и отсутствие значимых различий при сравнении со стандартной дозой (ОР 1,7 (ДИ 0,52–5,52),  $p = 0,47$ ). У пациентов

с предсуществующей ЭОП профилактика стероидами не оказывала положительного влияния (ОР 1,87 (ДИ 0,81–4,3)), хотя не получено достаточных данных относительно пациентов с факторами риска развития ЭОП. Профилактика ГК не оказывала влияния на течение тиреотоксикоза (ОР 1,05 (ДИ 0,69–1,58)), а побочные эффекты ГК не были выражены.

**Заключение.** Стандартная доза преднизолона является оптимальной схемой терапии, которая должна быть использована у пациентов с легкой и средней степенью тяжести ЭОП с риском прогрессии, в то время как маленькие дозы преднизолона могут быть использованы у пациентов с легкой ЭОП и у пациентов с предсуществующей ЭОП и факторами риска и являются методом выбора для профилактики развития ЭОП. Пациенты без предсуществующей ЭОП и без факторов риска не должны получать ГК с профилактической целью.

## 5. Патогенез развития эндокринной офтальмопатии на фоне курения [5]

**Введение.** Табакокурение является фактором риска развития эндокринной офтальмопатии (ЭОП). В ранее проведенном исследовании выявлена большая экспрессия немедленных ранних генов (НРГ) у пациентов с ЭОП по сравнению с контрольной группой. Изучалась связь между усилением экспрессии НРГ и курением, и оценивались другие метаболические пути, потенциально повреждаемые курением.

**Методы.** Экспрессия генов в интраорбитальной жировой ткани была исследована у курящих ( $n = 8$ ) и некурящих ( $n = 8$ ) пациентов с тяжелой ЭОП, так же как и в подкожно-жировой клетчатке у курильщиков ( $n = 5$ ) и некурящих ( $n = 5$ ) без патологии щитовидной железы с использованием биочипов и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

**Результаты.** При использовании биочипа выявлена в 1,5 раза большая экспрессия НРГ у курящих пациентов с ЭОП по сравнению с некурящими. Из них было отобрано 5 пациентов для подтверждения с помощью ПЦР. Уровни интерлейкина-1бета (IL-1 $\beta$ ) (2,3-кратно) и интерлейкина-6 (IL-6) (2,4-кратно) были выше и при использовании биочипа, и при использовании ПЦР у курящих с ЭОП по сравнению с некурящими. Не отмечено большей экспрессии этих генов у курящих по сравнению с некурящими пациентами в подкожно-жировой клетчатке.

**Заключение.** Экспрессия НРГ, IL-1 $\beta$  и IL-6 была выше у курящих с тяжелой активностью ЭОП по сравнению с некурящими. Предполагается, что курение активирует патогенетический путь, связанный с адипогенезом и воспалением. Это исследование показывает важность НРГ в патогенезе ЭОП и обеспечивает возможность терапевтического вмешательства

в развитие ЭОП. Механизм, активированный курением, может быть общим и для других заболеваний, таких как ревматоидный артрит.

## 6. Ожирение и рак щитовидной железы [6]

**Введение.** Существует корреляция между увеличением распространенности ожирения и папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) в США. Ожирение является хорошо известным фактором риска для возникновения многих видов рака, но недостаточно подробно изучалась связь ожирения и ПРЩЖ. В данном исследовании устанавливалось наличие корреляции между антропометрическими данными и риском возникновения ПРЩЖ на основании трех исследований “случай–контроль”.

**Методы.** Информация о росте и весе была обобщена из данных трех независимых исследований “случай–контроль”, которые включали 1917 пациентов с ПРЩЖ (1360 женщин и 557 мужчин) и группу контроля из 2127 человек без рака в США, Италии и Германии. Рассчитывались индекс массы тела (ИМТ), процент жировой ткани и площадь поверхности тела (ППТ). Модель логистической регрессии использовалась для расчета отношения рисков (ОР) и доверительных интервалов (ДИ) с учетом возраста, пола, расы/этнической принадлежности и местонахождения исследовательского центра.

**Результаты.** И среди мужчин, и среди женщин риск ПРЩЖ был пропорционален весу, ИМТ, проценту жира и ППТ; в то же время риск ПРЩЖ имел обратную отрицательную связь с ростом вне зависимости от пола. При сравнении с популяцией с нормальной массой тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>) ОР для пациентов с избыточным весом (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) и с ожирением (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>) составляло 1,72 (ДИ 1,48–2,00) и 4,17 (ДИ 3,41–5,1) соответственно. По сравнению с низким квартилем процента жира ОР для верхних квартилей было 3,83 (ДИ 2,85–5,15) у женщин и 4,05 (ДИ 2,67–6,15) у мужчин.

**Заключение.** Антропометрические факторы, особенно ИМТ и процент жира, были значимо связаны с повышением риска ПРЩЖ. Необходимы исследования, направленные на изучение вспомогательных факторов (включая биомаркеры жировой ткани и гормональные биомаркеры), для выявления потенциальных механизмов этой связи.

## 7. Дифференциальная диагностика послеродового тиреоидита [7]

Послеродовая дисфункция щитовидной железы возникает примерно у 5–10% женщин в общей популяции в течение 1 года после родов. Дифференциальный диагноз болезни Грейвса (БГ) и послеродово-

го деструктивного тиреотоксикоза (ПДТ) необходим, так как лечение этих двух патологий существенно различается. Однако это иногда затруднительно, так как проведение сцинтиграфии во время лактации невозможно. Была оценена польза определения сроков возникновения заболевания после родов, оценки уровня антител к рецептору ТТГ (АТрТТГ) и скорости кровотока в щитовидной железе.

**Методы.** Обследовано 42 пациентки с вновь развившимся тиреотоксикозом после родов: у 18 диагностирована БГ и у 24 — деструктивный тиреотоксикоз. Уровни сывороточного свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>), свободного трийодтиронина (св.Т<sub>3</sub>) и ТТГ были оценены с помощью хемилюминесцентного иммунологического анализа. АТрТТГ, антитела к тиреоглобулину (АТГГ) и антитела к тиреоидной пероксидазе (АТРО) — электрохемилюминесцентного иммуноанализа. Объем щитовидной железы и скорость кровотока в щитовидной железе исследовались с помощью количественной цветовой доплерографии.

**Результаты.** Тиреотоксикоз возникал между 2 и 12 мес после родов. У 12 (85,7%) из 14 пациентов с развившимся тиреотоксикозом в течение первых 3 мес после родов диагностирован деструктивный тиреотоксикоз. В то же время все 11 пациентов с развившимся тиреотоксикозом позже 6,5 мес имели БГ. У всех пациентов с БГ выявлялись положительные АТрТТГ ( $14,9 \pm 14,9$  МЕ/л, среднее  $\pm$  стандартное отклонение (СО)), и у всех пациентов с ПТ АТрТТГ были отрицательные ( $0,1 \pm 0,3$  МЕ/л,  $p < 0,0001$ ). 15 (83,3%) из 18 пациентов с БГ имели высокую скорость кровотока в щитовидной железе  $>4,0\%$  ( $8,9 \pm 4,4$ ), и все пациенты с ПТ имели низкую скорость кровотока  $<4,0\%$  ( $1,6 \pm 1,0$ ,  $p < 0,0001$ ). Соотношение св.Т<sub>3</sub>/св.Т<sub>4</sub> было выше у пациентов с БГ ( $64,0 \pm 23,9$ ), чем у пациентов с ПТ ( $38,8 \pm 13,1$ ,  $p < 0,0002$ ), но абсолютное значение совпадало в обеих группах.

**Заключение.** Раннее возникновение послеродового тиреотоксикоза было связано в основном с ПТ, в то время как возникновение тиреотоксикоза в более поздние сроки предполагает развитие БГ. Положительные АТрТТГ и высокая скорость кровотока  $>4,0\%$  являлись индикаторами возникновения БГ после родов.

## 8. Функция щитовидной железы у детей женщин с болезнью Грейвса [8]

Манифестная болезнь Грейвса (БГ) новорожденных — редкое, но потенциально тяжелое, жизнеугрожающее заболевание с разрушительным воздействием на развитие нервной системы. Основной целью исследования было установление динамики уровней ТТГ и св.Т<sub>4</sub>, так же как и зависимости веса от уровня

св.Т<sub>4</sub> у новорожденных без манифестного неонатального тиреотоксикоза от матерей с БГ. Эти данные требуются для составления оптимального перечня необходимых исследований.

**Методы.** Проведено ретроспективное исследование новорожденных детей от матерей с БГ между январем 2007 г. и декабрем 2012 г. Учитывались пол, гестационный возраст, вес при рождении, терапия матери во время беременности и уровень тиреоидного стимулирующего иммуноглобулина (ТСИ) матери. На каждом визите в клинику оценивались параметры роста, наличие симптомов тиреотоксикоза, результаты анализа крови (уровни ТТГ, св.Т<sub>4</sub> и ТСИ) и проводимая терапия.

**Результаты.** 96 новорожденных были включены в исследование (из них 49 мальчиков). У 4 (4%) новорожденных выявлена манифестная БГ, один из них и девять из другой группы были рождены преждевременно. У 77 (92,9%) из 83 новорожденных (субклиническая группа) уровни св.Т<sub>4</sub> были выше 95-го перцентиля на 5-й день. У всех детей уровень св.Т<sub>4</sub> нормализовался на 15-й день. Выявлена отрицательная связь между св.Т<sub>4</sub> и прибавкой веса в течение первых 2 нед.

**Заключение.** В исследуемой когорте большинство новорожденных от матерей с БГ имели субклиническое течение заболевания с максимальным повышением уровня св.Т<sub>4</sub> к 5-му дню жизни. Через 14 дней концентрация св.Т<sub>4</sub> возвращалась к нормальной, хотя ТТГ оставался подавленным в течение 3 мес. Повышенному св.Т<sub>4</sub> сопутствовал низкий вес при рождении.

## 9. Безопасность приема пропилтиоурацила во время беременности [9]

Применение пропилтиоурацила (ПТУ) при лечении тиреотоксикоза матери в первом триместре беременности может быть связано с повышением риска врожденных дефектов лица и шеи, а также мочевой системы, однако тяжесть этих осложнений и их риски еще предстоит установить.

Авторы провели обзор зарегистрированных в стационаре случаев врожденных пороков развития лица и органов шеи, а также мочевой системы у детей, матери которых принимали ПТУ на ранних сроках беременности. Из национальных регистров детей, рожденных в Дании между 1996 и 2008 годами ( $n = 817\,093$ ), была получена информация об использованных беременными рецептах на ПТУ, а также о диагнозах врожденных дефектов у новорожденных. Период наблюдения за детьми продолжался до 31 декабря 2010 г. (средний возраст 8,3 года). Для оценки скорректированного отношения рисков (ОР) возникновения врожденного дефекта при применении

ПТУ на ранних сроках беременности по сравнению с детьми от матерей, не применявших ПТУ, с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) применялась модель пропорциональных рисков Кокса.

**Результаты.** Среди детей, чьи матери принимали ПТУ на ранних сроках беременности, было выявлено 14 случаев врожденных дефектов лица и шеи, а также мочевой системы; 11 детей подвергались изолированному воздействию ПТУ ( $n = 564$ ), тогда как в остальных трех случаях беременные женщины в течение первого триместра принимали сначала метимазол, который вскоре был заменен на ПТУ ( $n = 159$ ). Среди детей, чьи матери принимали только ПТУ, скорректированное ОР для возникновения врожденных дефектов лица и шеи составило 4,92 (95% ДИ 2,04–11,86), а дефектов мочевой системы – 2,73 (1,22–6,07). Из 14 случаев в 7 был установлен диагноз дефектов лица и шеи (преаурикулярные или бранхиогенные синусы/фистулы/кисты) и в 7 – дефектов мочевой системы (одиночная киста почки и гидронефроз). 6 из 7 случаев дефектов лица и шеи и 3 из 7 дефектов мочевой системы были прооперированы. Двое детей с дефектами мочевой системы имели сочетанные дефекты развития половой системы.

Авторы делают вывод о том, что наблюдали врожденные дефекты, возможно, вызванные применением ПТУ. По всей видимости, эти дефекты не так часты, как последствия применения метимазола/карбимазола. Тем не менее большинству детей потребовалось оперативное вмешательство.

## 10. Скрининг гипотиреоза во время беременности [10]

Рекомендация о том, чтобы не осуществлять всеобщий скрининг тиреоидной функции во время беременности, основывается в основном на сомнениях в значимой пользе лечения субклинического гипотиреоза. Тем не менее есть все основания рекомендовать немедленное лечение всех беременных женщин с манифестным гипотиреозом, а также тех, чей уровень ТТГ превышает 10 мМЕ/л, однако данных о распространенности таких состояний в общей популяции беременных недостаточно. Авторы оценивали распространенность манифестного гипотиреоза среди беременных в первом триместре.

Оценка тиреоидного статуса проводилась на сроке 10–12 нед гестации у 4199 здоровых беременных. Данные были получены из трех исследований, выполненных в 2002, 2005 и 2013 гг. в одном и том же регионе йодного дефицита на юго-востоке Голландии. Авторы определили точки отсечения для первого триместра (2,5–97,5-й перцентили) для уровней ТТГ и св.Т<sub>4</sub> у женщин без повышения уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО). Была рассчи-

тана распространенность манифестного гипотиреоза, а также повышения уровня ТТГ более 10 мМЕ/л. Полученные цифры были экстраполированы на общую популяцию беременных Голландии, Великобритании и США в 2012 г.

**Результаты.** Манифестный гипотиреоз и/или превышение уровня ТТГ более 10 мМЕ/л были выявлены у 26 из 4199 беременных (0,62%). Из них 96% имели выраженное повышение уровня АТ к ТПО. Основываясь на количестве родов в 2012 г., при всеобщем скрининге гипотиреоза у беременных Голландии, Великобритании или США примерное число случаев выявленного манифестного гипотиреоза за год составило бы 1000, 4500 и 25 000 соответственно. Тем более что Великобритания и некоторые области США недавно были признаны йододефицитными регионами, что еще более повышает вероятность выявления манифестного гипотиреоза у беременных.

Авторы делают следующее заключение: результаты показывают, что дискуссия о целесообразности всеобщего скрининга гипотиреоза у беременных должна базироваться на данных о распространенности манифестного гипотиреоза у беременных. Скрининг достаточно дешев, так как все беременные женщины сдают кровь для проведения различных тестов на сроке 8–12 нед. Лечение выявленного манифестного гипотиреоза благоприятно скажется на исходах беременностей, к тому же оно дешевое, безопасное и эффективное.

## 11. Субклинический гипотиреоз и ограничение потребления йода [11]

Избыточное потребление йода связано с повышением частоты гипотиреоза, включая субклинический гипотиреоз (СГ), в регионах без йодного дефицита. Целью данного исследования была оценка влияния ограничения потребления йода на функцию щитовидной железы у пациентов с СГ, проживающих в регионах без йодного дефицита, а также анализ взаимоотношений между уровнем ТТГ сыворотки и потреблением йода.

Исследование включало 146 пациентов, у которых был установлен диагноз СГ в медицинском центре Самсунг между 2010 и 2012 гг. У 82 пациентов была измерена концентрация йода в моче (КЙМ). Из них 20 пациентов с концентрацией йода <300 мкг/л, а остальные 62 пациента с КЙМ ≥ 300 мкг/л получили инструкции по ограничению потребления богатых йодом продуктов. На последующем визите эти пациенты были разделены на две группы в зависимости от концентрации йода в моче: группа А (хорошо контролируемое потребление йода, КЙМ < 300 мкг/л,  $n = 40$ ) и группа В (плохо контролируемое потребление йода, КЙМ ≥ 300 мкг/л,  $n = 22$ ). Остальные

64 пациента не ограничивали потребление богатых йодом продуктов (группа С). 82 пациента с измеренной КЙМ проходили повторное обследование каждые 3–6 мес; медиана периода наблюдения составила 13 мес (3–32 мес). Функция щитовидной железы и КЙМ оценивались при каждом визите. Для 82 пациентов с измеренной КЙМ была определена корреляция между уровнем ТТГ сыворотки и КЙМ.

**Результаты.** Спустя 3–6 мес ограниченного потребления йода уровень ТТГ сыворотки значительно снизился в группе А (с 9,0 до 4,7 мЕд/л;  $p < 0,01$ ). Кроме того, уровень св.Т<sub>4</sub> в группе А значительно увеличился (от  $1,11 \pm 0,23$  до  $1,18 \pm 0,17$  нг/дл;  $p < 0,05$ ). В группах В и С, напротив, значимых изменений в уровнях ТТГ или св.Т<sub>4</sub> выявлено не было. Обнаружена сильная корреляция между уровнем ТТГ и КЙМ ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,01$ ).

Авторы делают вывод о том, что ограничение потребления йода может нормализовать или по крайней мере снизить уровень ТТГ в сыворотке пациентов с СГ; уровни ТТГ сыворотки сильно коррелируют с КЙМ. Таким образом, ограничение потребления йода может быть методом лечения пациентов с СГ в регионах без йодного дефицита.

## 12. Субклинический гипотиреоз и ишемический инсульт у женщин в постменопаузе [12]

Предполагается, что субклинический гипотиреоз (СГ) может повышать риск инсульта посредством атерогенных изменений. Однако прямая связь между СГ и последующим инсультом изучена плохо.

Было проведено гнездовое исследование (случай— контроль внутри когорты), в ходе которого проспективно оценивалась ассоциация между любым СГ и тяжестью СГ в отношении риска ишемического инсульта среди женщин в постменопаузе, принимавших участие в исследовании Women's Health Initiative Observational Study. Команда исследователей отбирала случаи острых инсультов вне зависимости от тиреоидного статуса женщин. Авторы оценивали функцию щитовидной железы, используя образцы сыворотки, взятой в начале исследования. Женщины с нормальными уровнями свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>) и повышением уровня ТТГ  $\geq 4,69$  мМЕ/л рассматривались как имеющие СГ. Первичный анализ включал 639 случаев ишемических инсультов и 2927 случайно отобранных членов субкогорты со средним периодом наблюдения 7 лет.

**Результаты.** Скорректированные после мульти-вариантного анализа отношения рисков, рассчитанные с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, составили 1,06 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,77, 1,46) и 0,99 (95% ДИ: 0,67, 1,47)

для женщин с любым СГ и женщин с “мягким” СГ (уровень ТТГ сыворотки 4,69–6,99 мМЕ/л) по сравнению с женщинами в эутиреозе. Соотношение рисков для умеренного/тяжелого СГ (ТТГ  $\geq 7,00$  мМЕ/л) было немного повышенным (ОР: 1,22; 95% ДИ: 0,73, 2,05).

**Выводы.** Авторы не могут подтвердить связь между СГ и риском ишемического инсульта у здоровых женщин в постменопаузе.

## 13. Аутоиммунный тиреоидит и рак щитовидной железы [13]

Тиреоидит Хашимото (аутоиммунный тиреоидит, АИТ) может обнаруживаться в удаленных образцах ткани совместно с высокодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЩЖ), однако ассоциация между этими двумя состояниями изучена плохо. Данное исследование выполнено с целью определения любой потенциальной взаимосвязи между АИТ и риском развития ВДРЩЖ.

Авторы собирали данные об уровнях ТТГ, Т<sub>4</sub>, антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО), наличии хирургической патологии и рассчитанной по массе тела заместительной дозе тироксина для пациентов, направленных на оперативное лечение по поводу патологии щитовидной железы. Те случаи, в которых при окончательном гистологическом исследовании был обнаружен АИТ, отбирались для дальнейшего исследования. Для оценки тиреоидной функции пациенты с предшествующим АИТ и гипотиреозом (гипо-АИТ) были поделены на три равные группы на основании получаемой заместительной дозы Т<sub>4</sub>: группа низких доз Т<sub>4</sub> ( $<0,90$  мкг/кг), группа средних доз Т<sub>4</sub> (0,90–1,43 мкг/кг) и группа высоких доз Т<sub>4</sub> ( $>1,43$  мкг/кг). Группа пациентов с исходным эутиреозом, но с гистологическими признаками АИТ также вошла в исследование. Все участники исследования были также разделены на группы в зависимости от уровня АТ к ТПО (группа с высоким значением АТ к ТПО, титр  $>1:1000$ ; и группа с низкими титрами АТ к ТПО, титр  $<1:1000$  либо не определяется). Взаимоотношения между АИТ и ВДРЩЖ изучались экстенсивным методом.

**Результаты.** Из 2811 прооперированных пациентов 582 имели АИТ в сочетании с хирургической патологией. Из этих 582 пациентов 365 человек перед операцией находились в эутиреоидном состоянии. ВДРЩЖ присутствовал у 47,9% эутиреоидных пациентов с АИТ. В группах низких доз Т<sub>4</sub> ВДРЩЖ обнаружился в 59,7% случаев, в группе средних доз Т<sub>4</sub> — в 29,8% и в группе высоких доз Т<sub>4</sub> — в 27,9%. Относительный риск (ОР) для ВДРЩЖ был значимо повышен для группы АИТ с эутиреозом и группы низких доз Т<sub>4</sub> ( $p < 0,001$ ), но не для групп средних

и высоких доз тироксина. Низкие или неопределяемые уровни АТ к ТПО увеличивали повышенный ОР в группах эутиреоза и низких доз  $T_4$  ( $p < 0,001$  для обеих групп), тогда как высокий уровень АТ к ТПО снижал ОР в группе АИТ с эутиреозом ( $p < 0,05$ ) и ассоциировался с незначимым изменением ОР в группе низких доз  $T_4$ .

Авторы делают вывод о том, что АИТ увеличивает риск ВДРЩЖ только у лиц с эутиреозом, а также у лиц с частично сохранной функцией щитовидной железы, но не у пациентов с манифестным гипотиреозом (группы средних и высоких доз  $T_4$ ). Высокие уровни АТ к ТПО имеют протективное значение в отношении ВДРЩЖ у пациентов с АИТ.

#### 14. Депрессивные и тревожные расстройства при болезни Грейвса [14]

Болезнь Грейвса (БГ) ассоциирована с повышением частоты психических расстройств. Остается неясным, вызвана ли такая ассоциация именно БГ либо фактом хронического заболевания как такового. Целью данного исследования была оценка распространенности симптомов тревоги и депрессии у пациентов с БГ по сравнению с пациентами с аутоиммунным тиреоидитом или узловым зобом, а также исследование факторов, определяющих развитие тревожных и депрессивных расстройств при БГ.

**Методы.** 157 пациентов с БГ (17 с впервые выявленной БГ, 140 получающих лечение по поводу БГ) и 251 пациент с узловым зобом из группы контроля заполнили анкету госпитальной шкалы тревоги и депрессии (ГШТД). Разница между группами в среднем количестве баллов по ГШТД анализировалась с применением метода множественной линейной регрессии с внесением поправок на социально-демографические факторы. Результаты по ГШТД оценивались также дихотомически: количество баллов более 10 расценивалось как возможное тревожное/возможное депрессивное расстройство. Детерминанты для симптомов тревоги и депрессии у пациентов с БГ изучались с применением множественной линейной регрессии.

**Результаты.** У пациентов с БГ уровни тревоги ( $p = 0,008$ ) и депрессии ( $p = 0,014$ ) были значимо выше, чем в группе контроля. Распространенность депрессии составила 10% у пациентов с БГ против 4% в группе узлового зоба ( $p = 0,038$ ), а тревоги – 18% против 13% ( $p = 0,131$ ). Симптомы тревоги ( $p = 0,04$ ) и депрессии ( $p = 0,01$ ) усиливались при наличии сопутствующей патологии. Симптомы тревоги были более выражены у пациентов с более длительным стажем БГ ( $p = 0,04$ ). Ни показатели функции щитовидной железы, ни уровень тиреоидных аутоантител не были ассоциированы с симптомами тревоги и депрессии.

**Выводы.** Симптомы тревоги и депрессии были более выражены у пациентов с БГ, чем у пациентов с узловым зобом. Симптомы положительно коррелировали с наличием сопутствующей патологии и продолжительностью болезни Грейвса, однако не зависели от функции щитовидной железы либо активности аутоиммунного процесса.

#### 15. Ген рецептора ТТГ и чувствительность гипофиза к $L-T_4$ [15]

Доза тироксина, требуемая для достижения целевого уровня ТТГ у пациентов после тиреоидэктомии, может варьировать в довольно широких пределах. Предполагается, что “установочные точки” для обратной связи индивидуальны; обнаружено несколько генов, влияющих на регуляцию гипоталамо-гипофизарной оси.

Авторы данного исследования предположили, что генетические варианты гена *TRHR* могут быть ассоциированы с различной гипоталамо-гипофизарной чувствительностью к уровню тироксина. Был проведен ретроспективный анализ случаев 84 пациентов, перенесших тиреоидэктомию, без остаточной функции щитовидной железы и с неопределяемыми уровнями тиреоглобулина. Оценка проводилась при приеме дозы тироксина, обеспечивающей подавление уровня ТТГ до определяемых значений, однако  $< 0,5$  мМЕ/л. Два однонуклеотидных полиморфизма, rs3134105 и rs3110040, были идентифицированы как информативные маркеры гена *TRHR*. При генотипировании применялась технология мелтинга высокого разрешения. Распределение генотипов сравнивалось между пациентами и 99 лицами с эутиреозом из группы контроля.

**Результаты.** Выбранные полиморфизмы нуклеотида находились в неравновесном сцеплении, что позволило учитывать только rs3134105. Была выявлена значимая разница между тремя возможными генотипами для rs3134105 по уровню ТТГ ( $p = 0,04$ ), а также по соотношению  $св.Т_4/ТТГ$  ( $p = 0,02$ ). Кроме того, несмотря на сходные концентрации  $св.Т_4$  и  $св.Т_3$ , носители по меньшей мере одного аллеля А однонуклеотидного полиморфизма rs3134105 имели значимо более низкий уровень ТТГ ( $p = 0,01$ ), а также более высокое значение соотношения  $св.Т_3/ТТГ$  ( $p = 0,01$ ) и  $св.Т_4/ТТГ$  ( $p < 0,01$ ).

Авторы делают следующее заключение: была продемонстрирована ассоциация между уровнями ТТГ сыворотки и разными аллелями гена *TRHR* у пациентов после тотальной тиреоидэктомии, принимающих супрессивную дозу  $T_4$ . Таким образом, ген *TRHR*, по всей видимости, является детерминантой гипоталамо-гипофизарной чувствительности к тироксину.

## Список литературы

1. Jubiz W, Ramirez M. Effect of vitamin C on the absorption of levothyroxine in patients with hypothyroidism and gastritis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(6):E1031-E1034. doi: 10.1210/jc.2013-4360
2. Besancon A, Beltrand J, Le Gac I, Luton D, Polak M. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(6):855-862. doi: 10.1530/eje-13-0994
3. Zhu W1, Ye L, Shen L, Jiao Q, Huang F, Han R, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with Graves' ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(6):1999-2007. doi: 10.1210/jc.2013-3919
4. Shiber S, Stiebel-Kalish H, Shimon I, Grossman A, Robenshtok E. Glucocorticoid regimens for prevention of Graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2014;24(10):1515-1523. doi: 10.1089/thy.2014.0218
5. Planck T, Shahida B, Parikh H, Ström K, Åsman P, Brorson H, et al. Smoking induces overexpression of immediate early genes in active Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2014;24(10):1524-1532. doi: 10.1089/thy.2014.0153
6. Xu L, Port M, Landi S, Gemignani F, Cipollini M, Elisei R, et al. Obesity and the risk of papillary thyroid cancer: A pooled analysis of three case-control studies. *Thyroid*. 2014;24(6):966-974. doi: 10.1089/thy.2013.0566
7. Ide A, Amino N, Kang S, Yoshioka W, Kudo T, Nishihara E, et al. Differentiation of postpartum Graves' thyrotoxicosis from postpartum destructive thyrotoxicosis using antithyrotropin receptor antibodies and thyroid blood flow. *Thyroid*. 2014;24(6):1027-1031. doi: 10.1089/thy.2013.0585
8. Levy-Shraga Y, Tamir-Hostovsky L, Boyko V, Lerner-Geva L, Pinhas-Hamiel O. Follow-up of newborns of mothers with Graves' disease. *Thyroid*. 2014;24(6):1032-1039. doi: 10.1089/thy.2013.0489
9. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid*. 2014;24(10):1533-1540. doi: 10.1089/thy.2014.0150
10. Pop V, Broeren M, Wiersinga W. The attitude toward hypothyroidism during early gestation: time for a change of mind? *Thyroid*. 2014;24(10):1541-1546. doi: 10.1089/thy.2014.0007
11. Joung JY, Cho YY, Park SM, Kim TH, Kim NK, Sohn SY, et al. Effect of iodine restriction on thyroid function in subclinical hypothyroid patients in an iodine-replete area: A long period observation in a large-scale cohort. *Thyroid*. 2014;24(9):1361-1368. doi: 10.1089/thy.2014.0046
12. Giri A, Edwards TL, LeGrys VA, Lorenz CE, Funk MJ, Schectman R, et al. Subclinical hypothyroidism and risk for incident ischemic stroke among postmenopausal women. *Thyroid*. 2014;24(8):1210-1217. doi: 10.1089/thy.2014.0106
13. Paparodis R, Imam S, Todorova-Koteva K, Staii A, Jaume JC. Hashimoto's thyroiditis pathology and risk for thyroid cancer. *Thyroid*. 2014;24(7):1107-1114. doi: 10.1089/thy.2013.0588
14. Bové KB, Watt T, Vogel A, Hegedüs L, Bjoerner JB, Groenvold M, et al. Anxiety and depression are more prevalent in patients with Graves' disease than in patients with nodular goitre. *European Thyroid Journal*. 2014;3(3):173-178. doi: 10.1159/000365211
15. Brigante G, Spaggiari G, Santi D, Cioni K, Gnarni V, Diazzi C, et al. The TRHR gene is associated with hypothalamo-pituitary sensitivity to levothyroxine. *European Thyroid Journal*. 2014;3(2):101-108. doi: 10.1159/000358590