

Новости мировой тиреологии

Новости мировой тиреологии (выпуск 2, 2015)

Мануйлова Ю.А.¹, Свиридонова М.А.²¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва² ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Представлены абстракты актуальных международных исследований, посвященных диагностике и лечению различной патологии щитовидной железы, а также влиянию на нее сопутствующих состояний.

Ключевые слова: Ритуксимаб, эндокринная орбитопатия, болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, гипотиреоз, неонатальный тиреотоксикоз, гестационный тиреотоксикоз, рак щитовидной железы.

World thyroidology news (#2 2015)

Manuylova Yu.A.¹, Sviridonova M.A.²¹ First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

The article contains abstracts of actual modern international researches dedicated to management of various thyroid pathology and influence of accompanying states.

Key words: Rituximabum, endocrine orbitopathy, Grave's disease, thyrotoxicosis, hypothyroidism, neonatal hyperthyroidism, hyperthyroidism in pregnancy, thyroid carcinoma.

1. Ритуксимаб в лечении эндокринной орбитопатии [1]

Согласно данным предыдущих исследований, ритуксимаб (РТМ) показал эффективность в лечении активной фазы орбитопатии Грейвса (ОГ).

Методы. Выполнено двойное слепое рандомизированное исследование с целью сравнения эффективности РТМ и метилпреднизолона (МП) у пациентов со средней и тяжелой степенью ОГ в активной фазе. Рандомизированы 32 пациента, получавших или МП (7,5 г), или РТМ (2000 или 500 мг). Первичной конечной точкой являлось снижение по шкале клинической активности к 24-й неделе. Изменения величины проптоза, щели век, диплопии, подвижности глазных мышц и качества жизни относились к вторичной конечной точке. Также оценивались частота рецидива заболевания, необходимости хирургического вмешательства и качество жизни пациентов.

Результаты. Отмечено снижение по шкале клинической активности при обоих видах лечения, но больше при приеме РТМ (1000 мг дважды в день или 500 мг однократно), к 16, 20 и 24-й неделям ($p < 0,04$, $p < 0,02$, $p < 0,006$ соответственно). К 24-й неделе у 100% пациентов, получавших РТМ, выявлено клиническое улучшение по сравнению с 69% при приеме МП ($p < 0,001$). Не зарегистрировано ни одного случая рецидива заболевания при применении РТМ, в то время как при приеме МП — 5 случаев. Пациенты,

получавшие терапию РТМ, к 52-й неделе отметили улучшение движения и правого ($p = 0,014$), и левого глаза ($p = 0,026$). Хирургическое вмешательство за период наблюдения (76 нед) проведено у 12 из 16 пациентов на фоне терапии МП и у 5 из 15 пациентов на фоне терапии РТМ ($p = 0,049$).

Заключение. Результаты этого исследования подтвердили предварительные данные о лучших терапевтических исходах при применении РТМ у пациентов со средней и тяжелой степенью ОГ по сравнению с МП, даже при применении небольшой дозы РТМ. Улучшение двигательной способности, зрительных функций и уменьшение необходимости в хирургическом вмешательстве у пациентов при приеме РТМ предполагают влияние этого препарата на патогенез заболевания.

2. Ритуксимаб в лечении эндокринной орбитопатии [2]

Орбитопатия Грейвса (ОГ) является потенциально угрожающим зрению заболеванием, терапия которого не всегда успешна. Данные ряда исследований предполагают, что ритуксимаб (РТМ) может быть эффективен при ОГ.

Цель. Оценить эффективность РТМ у пациентов с ОГ.

Дизайн. Проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследова-

ние. В течение 2 нед пациенты получали или 2 инъекции РТМ (по 1000 мг в каждой), или 2 инъекции физиологического раствора.

Пациенты. 25 пациентов со средней и тяжелой степенью ОГ в активной фазе были отобраны, и 21 пациент включен в исследование до возникновения первичной конечной точки.

Оценка исходов. Первичной конечной точкой являлось снижение баллов по шкале клинической активности (CAS), оцененное как улучшение более чем по 2 пунктам к 24-й неделе. Вторичные конечные точки включали изменения в величине проптоза, ширине глазной щели, диплопии, лагофталме, соотношении “орбитальный жир/мышцы” и качестве жизни.

Результаты. Изначально характеристики пациентов в обеих группах были сходными. Не отмечено различий в соотношении пациентов, показавших улучшение по шкале CAS к 24-й неделе (25% плацебо, 31% РТМ, $p = 0,75$) или снижение баллов по шкале CAS от исходного к 24-й или 52-й неделе (средний балл 1,5 (1,8 СО) плацебо; 1,2 (2 СО) РТМ к 24-й неделе, $p = 0,73$). Также не выявлено различий между группами в какой-либо вторичной точке ни к 24-й, ни к 52-й неделе. Зарегистрировано 4 побочных эффекта (ПЭ) у 3/12 пациентов, получавших плацебо, и 11 ПЭ у 8/13 пациентов, получавших РТМ; среди пациентов, получавших терапию РТМ, 5/6 ПЭ оказались средней или тяжелой степени.

Заключение. РТМ не показал дополнительного преимущества по сравнению с плацебо при лечении средней или тяжелой степени ОГ в активной фазе, однако имел выраженные побочные эффекты.

3. “Блокируй” против “блокируй и замещай” в Китае [3]

Тиреостатическая терапия является одним из основных методов лечения болезни Грейвса. Существуют противоречивые данные о преимуществах схемы “блокируй и замещай” по сравнению с “блокируй”. Данное рандомизированное контролируемое проспективное клиническое исследование было предпринято для изучения долговременных исходов терапии тиамазолом (ТМЗ) с или без приема левотироксина (L-T₄) у пациентов в Китае.

Методы. 145 пациентов с болезнью Грейвса были рандомизированы на 3 группы, все пациенты изначально получали 30 мг ТМЗ ежедневно, по меньшей мере в течение месяца, с последующей титрацией дозы с или без L-T₄: группа 1 (30 мг – 20 мг – 15 мг – 10 мг – 5 мг); группа 2 (30 мг – 20 мг – 15 мг – 10 мг + L-T₄ – 5 мг + L-T₄); группа 3 (30 мг – 20 мг – 15 мг – 10 мг + L-T₄ – 5 мг + L-T₄ – 2,5 мг + L-T₄). Терапия прекращалась через 5 мес после окончания титрации.

Результаты. У 16 из 46 пациентов в группе 1 (34,8%), 12 из 47 в группе 2 (25,5%) и 16 из 52 пациентов группы 3 (30,8%) возник рецидив болезни Грейвса через 6 мес наблюдения по окончании терапии. Анализ выживаемости показал отсутствие значимых отличий в частоте ремиссии между какими-либо 2 группами, несмотря на то что частота ремиссии в группах 2 и 3 были немного выше, чем в группе 1.

Заключение. Схема “блокируй и замещай” не имеет преимуществ в плане прогноза ремиссии при болезни Грейвса.

4. Транзиторный неонатальный тиреотоксикоз [4]

Цель. Тиреотоксикоз у детей, рожденных матерями с болезнью Грейвса (БГ), сопровождается повышенной смертностью и заболеваемостью, но до сих пор недостаточно хорошо диагностируется клиницистами. Выявление неонатального тиреотоксикоза может быть улучшено за счет установления предикторов заболевания. Целью настоящего исследования являлась оценка изменения тиреоидной функции и клинических исходов в течение первого месяца жизни у детей, рожденных от матерей с БГ.

Дизайн. Проспективное наблюдательное исследование.

Методы. 68 детей, рожденных матерями с БГ, были разделены на 3 группы в зависимости от уровня антител к рецептору тиреотропного гормона (АТрТТГ) и наличия тиреостатической терапии у матери (АТТ): АТрТТГ-/АТТ- ($n = 27$), АТрТТГ-/АТТ+ ($n = 8$) и АТрТТГ+/АТТ+ ($n = 33$). Основные исходы устанавливались с помощью клинического обследования, оценки тиреоидной функции (уровни ТТГ, свободного тироксина (св.Т₄), свободного трийодтиронина (св.Т₃) и АТрТТГ), эхокардиографии, ультразвукового исследования щитовидной железы и оценки зрелости костной ткани.

Результаты. Ни у одного ребенка, рожденного женщиной с БГ и отрицательными АТрТТГ, не развился неонатальный тиреотоксикоз. Из 33 АТрТТГ+/АТТ+ новорожденных 24 (72,7%) имели положительные АТрТТГ в пуповинной крови, и у 7 из них развился неонатальный тиреотоксикоз. Подъем уровня св.Т₄ между 3-м и 7-м днями являлся предиктором развития тиреотоксикоза.

Заключение. Оценка АТрТТГ должна проводиться в третьем триместре у беременных с БГ и в пуповинной крови новорожденных; их положительный уровень указывает на высокий риск неонатального тиреотоксикоза. Оценка уровня св.Т₄ у новорожденных необходима между 3-м и 5-м днями (максимально к 7-му дню); быстрое увеличение уровня св.Т₄

в течение первой недели после рождения является предиктором развития тиреотоксикоза и может служить основанием для назначения АТГ.

5. Скрининг гипотиреоза во время беременности [5]

Цель. Оценить эффективность скрининга субклинического гипотиреоза (СГ) и определить значение нарушений функции щитовидной железы на ранних сроках беременности.

Методы. В исследование включались беременные, наблюдавшиеся в Peking Union Medical College Hospital (проводилась оценка тиреоидной функции и уровня тиреоидных антител в раннем периоде беременности) и в Haidian Maternal & Child Health Hospital (контрольная группа, сыворотка была заморожена и исследована после родов) с июля 2011 по декабрь 2012 г. Уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св.Т₄) в нормальном диапазоне расценивались как СГ. Некоторые пациентки из группы скрининга получали заместительную терапию L-T₄. Остальные не получали терапию, но проходили регулярные визиты наблюдения в антенатальной клинике. Сравнивались исходы беременности и осложнения.

Результаты. 1671 женщина (675 в группе скрининга и 996 в группе контроля) была включена в исследование. У 419 (167 из группы скрининга) женщин был диагностирован СГ. В группе скрининга 105 женщин с СГ и 4 женщины с манифестным гипотиреозом получали заместительную терапию. Преждевременные роды и риск фетальной макросомии был ниже, а частота кесарева сечения выше в группе скрининга, чем в группе контроля.

Заключение. Скрининг и лечение СГ могут значимо снижать частоту преждевременных родов.

6. Риск нарушений функции щитовидной железы после введения йодсодержащих контрастных средств [6]

Вероятность возникновения нарушения функции щитовидной железы на фоне введения йодсодержащих контрастных веществ (ЙКВ) изучена недостаточно, особенно среди населения Азии.

Цель. Определить, увеличивается ли риск тиреоидной дисфункции (включая гипотиреоз и тиреотоксикоз) у пациентов в эутиреозе при введении ЙКВ.

Дизайн. Ретроспективное когортное исследование включало случайную выборку из 1 млн человек населения Тайваня в 2005 г. Пациенты с нормальной функцией щитовидной железы были разделены на 2 группы: с введением и без введения ЙКВ (группа контроля). Первичной конечной точкой являлось

возникновение тиреоидной дисфункции, связанной с введением ЙКВ.

Результаты. 19 642 пациента основной и 78 568 контрольной группы были включены в исследование. Средний возраст пациентов в обеих группах составлял 53,9 и 53,6 года, средний период наблюдения — 4,1 и 5,6 года соответственно. Пациенты при введении ЙКВ имели значимо больший риск нарушения функции щитовидной железы (ОШ 1,46, 95% ДИ 1,29–1,66). При анализе подгрупп ОШ для тиреотоксикоза и гипотиреоза, сравненное с группой контроля, было 1,22 (95% ДИ 1,04–1,44) и 2,00 (95% ДИ 1,65–2,44) соответственно.

Заключение. Введение ЙКВ связано с более высоким риском возникновения тиреоидной дисфункции.

7. Заместительная терапия гипотиреоза на фоне ЭКО [7]

У каждой второй женщины с первичным гипотиреозом возрастает потребность дозы левотироксина (L-T₄) во время беременности. Учитывая влияние экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) на функцию щитовидной железы, возникло предположение о необходимости приема большей дозы L-T₄ у женщин с манифестным гипотиреозом при наступлении беременности в результате ЭКО.

Дизайн. Ретроспективное когортное исследование.

Методы. В исследование были включены женщины, получавшие заместительную терапию L-T₄, с наступившей беременностью вследствие ЭКО, закончившейся рождением живого ребенка. Критерием включения являлся компенсированный гипотиреоз на фоне приема L-T₄ перед циклом ЭКО (т.е. уровень сывороточного тиреотропного гормона (ТТГ) <2,5 мЕд/л и свободного тироксина (св.Т₄) в нормальных пределах). Уровень ТТГ и доза препарата оценивались в 5 временных точках в течение беременности. Референсные значения сывороточного ТТГ при приеме L-T₄ составляли 0,1–2,5 МЕ/л в первом триместре, 0,2–3 МЕ/л во втором триместре и 0,3–3 МЕ/л в третьем триместре.

Результаты. В исследование были включены 38 женщин. В течение всей беременности требовалось повышение дозы L-T₄ 32 пациенткам (84%, 95% ДИ: 72–96%). В большинстве случаев ($n = 28$) эта необходимость возникала в первые 5–7 нед гестации (74%, 95% ДИ: 58–85%). К 5–7-й неделе беременности медиана увеличения дозы L-T₄ составляла 26% (0–50%). К 30–32-й неделе — 33% (14–68%). С целью определения предикторов увеличения дозы проводилось сравнение ситуаций, потребовавших ($n = 28$) и не потребовавших ($n = 10$) коррекции дозы

L-T₄ к 5–7-й неделе беременности. Значимые различия выявлены в плане распространенности носительства антитиреоидных антител и этиологии гипотиреоза.

Заключение. У большинства женщин, получавших заместительную терапию гипотиреоза, на фоне беременности с помощью ЭКО потребовалось повышение дозы L-T₄. Эта необходимость возникала уже на ранних сроках гестации.

8. Субклинический гипотиреоз и риск инфаркта миокарда [8]

Субклинический гипотиреоз связан со многими сердечно-сосудистыми факторами риска, однако в настоящее время существует ограниченное число исследований, описывающих долгосрочные исходы терапии левотироксином (L-T₄). Целью этого ретроспективного когортного исследования являлось определение влияния терапии L-T₄ на развитие инфаркта миокарда (ИМ), смертность от сердечно-сосудистых и других причин у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Для участия отбирались пациенты амбулаторного звена в возрасте старше 18 лет, кому выполнялась оценка тиреоидной функции в 2000–2009 гг. В исследование были включены пациенты с субклиническим гипотиреозом. Критериями исключения служили заболевания щитовидной железы в анамнезе и терапия, влияющая на тиреоидную функцию. Когорта составляла 628 953 пациента, из которых у 12 212 (1,9%) диагностирован субклинический гипотиреоз (средний возраст 55,2 (СО ± 18,8) лет, 79,8% женщины). В первые 6 мес 2483 (20,3%) был назначен L-T₄. В течение среднего периода наблюдения в 5,0 лет были зарегистрированы 358 ИМ и 1566 (12,8%) смертей. Из них 766 смертей возникли вследствие кардиоваскулярных причин. Не было выявлено положительного влияния терапии L-T₄ на частоту ИМ (ОР 1,08 (95% ДИ 0,81–1,44)), смерти от сердечно-сосудистых (ОР 1,02 (95% ДИ 0,83–1,25)) или других причин (ОР 1,03 (95% ДИ 0,9–1,19)), за исключением пациентов старше 65 лет (ОР 0,63 (95% ДИ 0,4–0,99)). Таким образом, заместительная терапия L-T₄ у пациентов с субклиническим гипотиреозом не показала связи с уменьшением смертности или риска возникновения ИМ.

9. Двадцатилетний опыт хирургического лечения болезни Грейвса [9]

В настоящем исследовании сравнивались долгосрочные исходы субтотальной (СТ) и тотальной тиреоидэктомии (ТТ) по поводу болезни Грейвса (БГ). Пациенты с БГ, требующие хирургического ле-

чения, были разделены на 2 группы: с проведенной СТ или ТТ. Анализировались тиреоидная функция после операции (гипотиреоз, эутиреоз или тиреотоксикоз) и хирургические осложнения через 3 мес и 2 года после тиреоидэктомии. В течение изучаемого периода 350 пациентов с БГ были прооперированы: 254 проведена СТ и 96 ТТ. В группе пациентов с СТ частота гипотиреоза, эутиреоза и тиреотоксикоза составляла 92,5, 6,7 и 0,4% соответственно через 3 мес и 86,1, 8,6 и 5,3% соответственно через 2 года. Не выявлено различий в частоте хирургических осложнений между двумя группами ($p = 0,089$). У большинства пациентов с выполненной СТ развился гипотиреоз, в то время как частота эутиреоза была небольшой. Долгосрочное наблюдение показало в этой группе высокую частоту рецидива БГ. Результаты исследования подтвердили, что при необходимости хирургического вмешательства при БГ должна проводиться ТТ.

10. Аутоиммунная патология щитовидной железы и акромегалия [10]

Нарушения в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси часто выявляются у пациентов с акромегалией, и у большинства из них определяется увеличение щитовидной железы. Распространенность зоба и носительства антитиреоидных антител у пациентов с акромегалией остается неуточненной.

Методы. Ретроспективно оценивались биохимические и морфологические изменения щитовидной железы у 116 пациентов с акромегалией. Всем пациентам определялись уровни сывороточного тиреотропного гормона (ТТГ), общего тироксина и антител к тиреопероксидазе (АТ ТРО). Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы было проведено 75 участникам. Группа контроля для оценки уровня тиреоидных антител состояла из здоровых добровольцев.

Результаты. У 29 из 116 пациентов с акромегалией (25%) выявлено повышение уровня антитиреоидных антител (79% — женщины и 21% — мужчины). В контрольной группе распространенность антител составляла 10%. Распространенность зоба при УЗИ равнялась 36% (41% среди женщин, 28% среди мужчин). 35% пациентов с узлами щитовидной железы и 44% пациентов с зобом по данным УЗИ имели положительные антитела. Не выявлено значимой корреляции между наличием узлов щитовидной железы и уровнем инсулиноподобного фактора роста 1, продолжительностью заболевания и возрастом.

Заключение. Отмечена высокая распространенность тиреоидных антител у пациентов с акромегалией по сравнению с контролем. Тиреоидные антитела могут рассматриваться как дополнительный меха-

низм развития патологии щитовидной железы при акромегалии.

11. Является ли рост узла щитовидной железы фактором риска его злокачественности? [11]

После цитологического подтверждения доброкачественности узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) может быть рекомендовано периодическое проведение ультразвукового исследования. В случае увеличения размеров узловых образований рекомендуется повторная тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), а в ряде случаев резекция ЩЖ для гистологического подтверждения диагноза. Однако доказательств риска злокачественности растущих узлов ЩЖ очень мало.

Материалы и методы. Ретроспективно были изучены истории болезни 542 пациентов с диагностированными при ТАБ коллоидными узлами ЩЖ, которые в дальнейшем были прооперированы в 2011–2012 гг. Среди них 196 пациентов были прооперированы из-за роста узлов (медиана — 1,94; 1,21–27,60) в течение периода наблюдения (45,9 мес в среднем). Остальные 346 пациентов были прооперированы по разным причинам, в том числе вследствие большого размера узла или появления ультразвуковых признаков злокачественности узлов. В качестве сравнения были изучены данные 409 пациентов, прооперированных в 2011–2013 гг. по поводу фолликулярных новообразований. Большинство из них ($n = 327$) были прооперированы вскоре после ТАБ, то время как 82 пациента в течение некоторого времени наблюдались и были прооперированы позже в связи с ростом узлов (медиана — 2,70; 1,27–15,82).

Результаты. Среди 196 пациентов с коллоидными узлами в 158 случаях диагноз был гистологически подтвержден, в 32 случаях были выявлены фолликулярные аденомы, в 4 случаях — фолликулярные образования с высоким потенциалом злокачественности (2%) и 2 злокачественных новообразования (1%). Среди остальных 346 пациентов в 16 случаях были выявлены фолликулярные образования с высоким потенциалом злокачественности (4,6%) и в 16 случаях — злокачественные новообразования (4,6%). Это свидетельствует о том, что сам по себе рост узла не является фактором риска злокачественности.

В то же время среди 82 пациентов с ростом фолликулярных новообразований в 23 случаях были выявлены узлы с высоким потенциалом злокачественности (28%) и в 15 случаях — злокачественные новообразования (18,3%), а среди 327 пациентов, прооперированных сразу после цитологической диагностики фолликулярного новообразования, в 44 случаях были выявлены образования с высоким потен-

циалом злокачественности (13,5%) и в 54 случаях — злокачественные новообразования (16,5%). Риск злокачественности был значимо выше при выявлении роста фолликулярного образования, чем в группе пациентов, прооперированных сразу после ТАБ ($p < 0,05$).

Заключение. Результаты исследования демонстрируют низкий риск злокачественности даже при росте цитологически верифицированных коллоидных узлов, в то время как рост фолликулярных новообразований ассоциируется с повышенным риском злокачественности.

12. Транзиторный гестационный тиреотоксикоз [12]

Повышенное внимание к распространенности и исходам гипертиреоза во время беременности связано с гепатотоксичностью и эмбриопатиями, связанными с приемом тиреостатических препаратов.

Материалы и методы. При помощи интегрированной акушерской системы регистрации была изучена распространенность тиреотоксикоза и применения тиреостатиков (пропилтиоурацила (ПТУ) и тиамазола) среди женщин, родивших в период с 1996 по 2010 г. Сравнение производилось между всеми младенцами и младенцами, рожденными женщинами с тиреотоксикозом либо получавшими тиреостатики во время беременности. Оценивались осложнения использования тиреостатиков и врожденные аномалии развития.

Результаты. Среди 453 586 пар “мать–ребенок” (возраст женщин — $29,7 \pm 6,0$ лет, 57,1% — небелокожие) с частотой 3,77 на 1000 женщин был выявлен тиреотоксикоз и 1,29 на 1000 женщин — прием тиреостатиков (86,5% — ПТУ, 5,1% — метимазол, 8,4% — оба препарата). Прием ПТУ ассоциировался с гепатотоксичностью с частотой 1,8 на 1000 беременностей. Младенцы, рожденные женщинами с тиреотоксикозом (ОШ — 1,28, 95% ДИ 1,05–1,55) или получавшими тиреостатики во время беременности (ОШ — 1,31, 95% ДИ 1,00–1,72), имели повышенный риск недоношенности по сравнению с младенцами, рожденными женщинами без тиреотоксикоза, не получавшими тиреостатики. Риск необходимости в реанимационных мероприятиях при рождении был также выше у младенцев, рожденных женщинами с тиреотоксикозом (ОШ 1,30 [1,07–1,59]) и получавшими тиреостатики (ОШ 1,64 [1,26–2,13]), с корректировкой на недоношенность. Вероятность врожденных аномалий была одинаково низкой среди женщин с тиреотоксикозом и женщин, получавших тиреостатики (30–44 на 1000 младенцев).

Заклучение. Вероятность преждевременных родов и реанимационных мероприятий у младен-

цев, рожденных женщинами с тиреотоксикозом или получавшими тиреостатики, повышена. Вероятность врожденных аномалий развития при тиреотоксикозе у женщин и у женщин, принимавших тиреостатики, низка. Вероятность ПТУ-ассоциированной гепатотоксичности составляет 1,8 на 1000 беременностей.

13. Диета, ожирение и риск рака щитовидной железы [13]

Выявляемость дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) увеличилась во многих странах мира. Ожирение и диетические факторы риска могут играть в этом определенную роль. Целью этого исследования было изучение взаимосвязи между ДРЩЖ, калорийностью и рационом питания, гликемическим индексом и углеводной нагрузкой у пациентов (исследование EPIC — European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). В него было включено 477 274 пациента средних лет (70,2% женщин) из 10 европейских стран. Данные о питании участников были собраны при помощи специальных опросников. Суммарное потребление углеводов, белков, жиров, насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жиров, крахмала, сахара, клетчатки и углеводная нагрузка были вычислены в г/1000 кКал. Анализ полученных данных проводился при помощи многофакторной Соx-регрессии. Через 11 лет наблюдения ДРЩЖ был диагностирован у 556 участников исследования (90% женщин). В общей когорте была выявлена достоверная ассоциация ДРЩЖ с суммарным потреблением калорий (HRQ4vsQ1 — 1,29; 95% CI 1,00–1,68) и полиненасыщенных жиров (HRQ4vsQ1 — 0,74, 95% CI 0,57–0,95). Ассоциация с потреблением крахмала и гликемическим индексом была выявлена среди пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м², а с потреблением сахара — среди пациентов с ИМТ < 25 кг/м². Более того, у пациентов с ИМТ < 25 кг/м² была выявлена отрицательная взаимосвязь с потреблением крахмала и гликемическим индексом.

Заключение. Высокая калорийность рациона и низкое потребление полиненасыщенных жиров могут повышать риск развития ДРЩЖ.

14. Избыток веса как фактор, снижающий качество жизни при гипотиреозе [14]

Качество жизни многих пациентов, получающих заместительную терапию первичного гипотиреоза, бывает необъяснимо снижено. Целью данного исследования было изучение взаимосвязи между качеством жизни пациентов с гипотиреозом и различными параметрами.

Материал и методы. Анализ качества жизни по анкетам SF-36, HADS и MF120 был проведен у 90 пациентов (77,8% женщин), получавших лечение первичного гипотиреоза. Проводилась оценка взаимосвязи между исходным качеством жизни, индексом массы тела (ИМТ), уровнем тиреоидных гормонов и другими показателями крови. Качество жизни пациентов также сравнивалось с его уровнем в общей популяции.

Результаты. Качество жизни пациентов с гипотиреозом было ниже, чем в общей популяции. Была выявлена отрицательная взаимосвязь между качеством жизни и ИМТ. Взаимосвязи между качеством жизни и уровнем тиреоидных гормонов/антител к щитовидной железе выявлено не было. Более высокий уровень секс-стероидсвязывающего глобулина ассоциировался с лучшим качеством жизни, что объясняется отрицательной ассоциацией его уровня с весом и ИМТ.

Заключение. Сниженное качество жизни у пациентов, получающих заместительную терапию гипотиреоза, связано с повышенным ИМТ. Снижению веса следует уделять больше внимания при лечении гипотиреоза.

15. Дефицит ИРФ-1 при болезни Грейвса [15]

Тиреоидные гормоны оказывают влияние на ось “гормон роста/инсулиноподобный ростовой фактор” (ГР/ИРФ-1). Однако результаты предшествующих исследований в отношении уровня ИРФ-1 при гипертиреозе противоречивы. В связи с этим была изучена взаимосвязь между уровнем ИРФ-1 и основными характеристиками болезни Грейвса (БГ) (тяжестью тиреотоксикоза, размером зоба, наличием эндокринной офтальмопатии, антитиреоидными антителами и их титром) при постановке диагноза.

Материалы и методы. В поперечное исследование было включено 98 пациентов с впервые диагностированной БГ. Основными учитываемыми показателями были: тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин (св.Т₄), свободный трийодтиронин (св.Т₃), общий трийодтиронин (общ.Т₃), тиреоглобулин (ТГ), антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), тиреоглобулину (АТ-ТГ), рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), ИРФ-1. Дефицит ИРФ-1 диагностировался при z-критерии $\leq -2SD$ от средневозрастного уровня.

Результаты. У мужчин с БГ уровень ИРФ-1 ($p = 0,023$) и z-критерий ($p = 0,013$) были выше, чем у женщин. У 18,4% пациентов при выявлении БГ определялся ИРФ-1-дефицит. По сравнению с пациентами без дефицита ИРФ-1 у этих пациентов определялись более высокие уровни ТГ, св.Т₃ и более низкие уровни АТ-ТГ. Уровень ТГ независимо ассо-

цировался с дефицитом ИРФ-1, не зависел от пола ($p = 0,084$), курения ($p = 0,558$), размера зоба ($p = 0,533$), активной ЭОП ($p = 0,334$), АТ-рТТГ ($p = 0,239$) и АТ-ТПО ($p = 0,367$).

Заключение. Практически каждый пятый пациент с впервые выявленной БГ имеет дефицит ИРФ-1, который ассоциируется с более низкими уровнями АТ-ТГ, более высокими уровнями ТГ и св.Т₃.

Список литературы

1. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with Rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: A randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):422-431. doi: 10.1210/jc.2014-3014.
2. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, et al. Randomized controlled trial of Rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):432-441. doi: 10.1210/jc.2014-2572.
3. Liu X, Qiang W, Liu X, et al. A 6-year follow-up of a randomized prospective trial comparing methimazole treatment with or without exogenous L-thyroxine in chinese patients with Graves' disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122(10):564-567. doi: 10.1055/s-0034-1377045.
4. Besancon A, Beltrand J, Le Gac I, et al. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(6):855-862. doi: 10.1530/eje-13-0994.
5. Ma L, Qi H, Chai X, et al. The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;1-4. doi: 10.3109/14767058.2015.1049150.
6. Kornelius E, Chiou J-Y, Yang Y-S, et al. Iodinated contrast media increased the risk of thyroid dysfunction: A 6-year retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;JC.2015-2329. doi: 10.1210/jc.2015-2329.
7. Busnelli A, Vannucchi G, Paffoni A, et al. Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid women achieving pregnancy through IVF. *Eur J Endocrinol.* 2015:EJE-15-0151. doi: 10.1530/eje-15-0151.
8. Eugenin EA, Andersen MN, Olsen A-MS, et al. Levothyroxine substitution in patients with subclinical hypothyroidism and the risk of myocardial infarction and mortality. *PLoS ONE.* 2015; 10(6):e0129793. doi: 10.1371/journal.pone.0129793.
9. Sung T-Y, Lee Y-m, Yoon JH, et al. Long-term effect of surgery in Graves' disease: 20 years experience in a single institution. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:1-6. doi: 10.1155/2015/542641.
10. Manavela M, Vigovich C, Danilowicz K, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2015. doi: 10.1007/s11102-015-0670-5.
11. Nakamura H, Hirokawa M, Ota H, et al. Is an increase in thyroid nodule volume a risk factor for malignancy? *Thyroid.* 2015;25(7):804-811. doi: 10.1089/thy.2014.0567.
12. Lo JC, Rivkees SA, Chandra M, et al. Gestational thyrotoxicosis, antithyroid drug use and neonatal outcomes within an integrated healthcare delivery system. *Thyroid.* 2015;25(6):698-705. doi: 10.1089/thy.2014.0434.
13. Zamora-Ros R, Rinaldi S, Tsilidis KK, et al. Energy and macronutrient intake and risk of differentiated thyroid carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer.* 2015;n/a-n/a. doi: 10.1002/ijc.29693.
14. Kelderman-Bolk N, Visser TJ, Tijssen JGp, Berghout A. Quality of life in patients with primary hypothyroidism is related to BMI. *Eur J Endocrinol.* 2015:EJE-15-0395. doi: 10.1530/eje-15-0395.
15. Martin S, Sirbu A, Betivoiu M, et al. IGF1 deficiency in newly diagnosed Graves' disease patients. *Hormones.* 2015. doi: 10.14310/horm.2002.1577.

Мануйлова Юлия Александровна — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия. **Свиридонова Марина Александровна** — к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия.

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