

Новости мировой тиреологии

Новости мировой тиреологии (выпуск 1, 2015)

Мануйлова Ю.А.<sup>1</sup>, Шведова А.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

<sup>2</sup> ООО Медицинская Консультация “Медлайн”, г. Воронеж

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

**Ключевые слова:** щитовидная железа, болезнь Грейвса, гипотиреоз, терапия радиоактивным йодом, узловые образования щитовидной железы, дефицит витамина D.

World thyroidology news

Manuylova Yu.A.<sup>1</sup>, Shvedova A.E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> First Moscow Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Medical Consultation “Medline”, Voronezh, 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:** thyroid gland, Graves’ disease, hypothyroidism, radioactive iodine therapy, thyroid nodules, deficiency vitamin D.

1. Естественное течение бессимптомных узловых образований [1]

В настоящее время имеется тенденция к увеличению частоты выявления бессимптомных узлов щитовидной железы (ЩЖ). Вместе с тем уделяется недостаточное внимание оптимальному ведению доброкачественных (подтвержденных цитологически) образований без подозрительных ультразвуковых признаков. Современные гайдлайны рекомендуют регулярное ультразвуковое обследование и повторный цитологический анализ при наличии значимого увеличения размера узла.

**Цель:** определить распространенность, размеры и факторы, связанные с увеличением узлов.

**Дизайн, место проведения и участники.** Проведено проспективное, мультицентрическое исследование, включившее 992 пациента с бессимптомными, сонографически и цитологически доброкачественными узлами ЩЖ в количестве от 1 до 4. Набор пациентов осуществлялся в 8 центрах Италии, специализировавшихся на заболеваниях ЩЖ, между 2006 и 2008 гг. Анализировались данные, полученные в течение 5 лет наблюдения до января 2013 г.

**Основные исходы и показатели.** Рост узла (первичная конечная точка) оценивался при ежегодном проведении ультразвукового исследования (УЗИ). Изменения размеров рассматривались как значимые, если отмечалось увеличение на 20% и более по мень-

шей мере в 2 диаметрах узла с минимальным приростом 2 мм. Определялись основные факторы, связанные с ростом. Вторичными конечными точками являлись новые узловые образования, выявленные при УЗИ, и рак ЩЖ.

**Результаты.** Рост узлов выявился у 153 пациентов (15,4% (95% ДИ 14,3–16,5%)). 174 из 1567 узлов (11,1% (95% ДИ 10,3–11,9%)) увеличились в размерах со средним изменением диаметра в течение 5 лет на 4,9 мм (95% ДИ 4,2–5,5 мм) с 13,2 мм (95% ДИ 12,1–14,2 мм) до 18,1 мм (95% ДИ 16,7–19,4 мм).

Рост узлов коррелировал с наличием множественных образований (ОР 2,2 (95% ДИ 1,4–3,4) для 2 узлов; ОР 3,2 (95% ДИ 1,8–5,6) для 3 узлов; ОР 8,9 (95% ДИ 4,4–18,0) для 4 узлов), объемом узлов более 0,2 мл (ОР 2,9 (95% ДИ 1,7–4,9) для объема от >0,2 до <1 мл и ОР 3,0 (95% ДИ 1,8–5,1) для объема ≥1 мл) и мужским полом (ОР 1,7 (95% ДИ 1,1–2,6)), в то время как возраст старше 60 лет был связан с меньшим риском роста, чем возраст до 45 лет (ОР 0,5 (95% ДИ 0,3–0,9)). У 184 пациентов (18,5% (95% ДИ 16,4–20,9%)) узлы спонтанно исчезли. Рак ЩЖ выявлен в 5 узлах (0,3% (95% ДИ 0,0–0,6%)). Только в двух из них отмечен рост. Случаи рака в не визуализирующихся узлах подтвердились при тиреоидэктомии. Новые узлы возникли у 93 пациентов (9,3% (95% ДИ 7,5–11,1%)), один из которых оказался злокачественным.

**Заключение.** Среди пациентов с бессимптомными, сонографически и цитологически доброкачественными узлами в большинстве случаев не отмечалось увеличения их размеров в течение 5 лет наблюдения, а рак ЩЖ выявлялся в редких случаях. Эти данные подтверждают необходимость пересмотра рекомендаций по ведению бессимптомных узлов ЩЖ.

## 2. Когнитивная функция и уровень тиреоидных гормонов у мальчиков 10 лет [2]

Тиреоидные гормоны (ТГ) играют ключевую роль в правильном развитии центральной и периферической нервной системы у детей. Целью работы являлось изучение связи уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>) с когнитивными функциями детей – участников когортного исследования INMA-Granada при наблюдении их до возраста 9–11 лет.

**Дизайн.** Проводилась оценка 300 детей в когорте, которая включала 668 пар мать–сын, родившихся с 2000 по 2002 г. в Гранаде (Испания).

**Методы.** Исследовались уровни св.Т<sub>4</sub> и ТТГ и когнитивные функции с использованием нейрофизиологических тестов ( $n = 187$ ). Дети с хроническими заболеваниями, связанными с функцией щитовидной железы, и/или когнитивными нарушениями были исключены.

**Результаты.** Медианы уровней ТТГ и св.Т<sub>4</sub> составляли 3,1 МЕ/л и 1,2 нг/дл соответственно. Многофакторный регрессионный анализ, использовавшийся для материнской и детской характеристик, показал худшие вербальное понимание и кратковременную и отсроченную память у детей с уровнями ТТГ в верхнем терциле. Дети с уровнями св.Т<sub>4</sub> в верхнем терциле показали лучшую устойчивость внимания и способность к абстрактному мышлению (ОР 0,28; 95% ДИ 0,09–0,88;  $p = 0,029$ ) и меньшую импульсивность, а также имели более высокие показатели по шкале IQ (ОР 0,24, 95% ДИ 0,08–0,74;  $p = 0,013$ ).

**Заключение.** Согласно данным нашего исследования показано, что ТГ и ТТГ в верхнем терциле могут влиять на развитие когнитивных функций и что более высокий уровень ТТГ значительно повышает риск ухудшения показателей по шкалам основных нейрофизиологических тестов у детей.

## 3. Функция щитовидной железы у детей с ожирением [3]

Предполагается, что уровни св.Т<sub>4</sub> и тиреотропного гормона (ТТГ) связаны с ожирением, но данные по этой теме противоречивы. В проведенном исследовании оценивались концентрации Т<sub>4</sub> и ТТГ у детей

с нормальным весом и ожирением, а также возможная корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и этими показателями.

**Методы.** В проспективное исследование были включены 190 детей с избыточным весом и 133 ребенка без ожирения, сходные по возрасту и полу. Уровни ТТГ, общего Т<sub>4</sub>, свободного Т<sub>4</sub> и свободного Т<sub>3</sub> оценивались у всех участников в обеих группах. Антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ) исследовались только у пациентов с повышенным уровнем ТТГ.

**Результаты.** Уровни ТТГ и общего Т<sub>4</sub> были значительно выше у детей с ожирением по сравнению с контрольной группой. Субклинический гипотиреоз чаще выявлялся у детей с ожирением (14,7%) по сравнению с детьми с нормальным весом (6,8%,  $p = 0,02$ ). Среди детей с избыточным весом и повышенным уровнем ТТГ у 10,7% отмечены положительные антитела к ТПО и ТГ. Выявлена положительная корреляция между ИМТ и уровнями ТТГ ( $r = 0,198$ ,  $p < 0,001$ ) и Т<sub>4</sub> ( $r = 0,18$ ,  $p = 0,001$ ).

**Заключение.** Уровни ТТГ и общего Т<sub>4</sub> повышаются у детей с избыточным весом и ожирением, что является общим признаком для этих детей, но процент тиреоидных антител в этой когорте пациентов низкий, и поэтому выявленные изменения не могут рассматриваться в рамках аутоиммунного заболевания. Полученные данные предполагают увеличение ТТГ и общего Т<sub>4</sub> в результате ожирения и возможность их снижения при уменьшении ИМТ.

## 4. Факторы прогноза терапии I<sup>131</sup> при болезни Грейвса [4]

Терапия радиоактивным йодом (I<sup>131</sup>) является методом выбора для лечения рецидивной болезни Грейвса. Эффективность этого метода зависит от многих факторов; планируется идентифицировать параметры, которые оказывают влияние на эффективность радиойодтерапии для лечения болезни Грейвса.

**Материал и методы.** Авторы представили ретроспективный анализ медицинской документации 700 пациентов с болезнью Грейвса, получивших терапию I<sup>131</sup>. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от поглощенной дозы I<sup>131</sup>: группа 1 – 100 Гр, группа 2 – 150 Гр, группа 3 – 200 Гр. Авторы оценили влияние пола, возраста, наличия орбитопатии, титра антител к рецептору тиреотропного гормона, объема щитовидной железы (ЩЖ), поглощения йода через 24 и 48 ч на терапевтическую эффективность в течение года после получения I<sup>131</sup>.

**Результаты.** Только объем ЩЖ ( $p < 0,002$ ) и поглощенная доза препарата ( $p < 0,001$ ) определены как факторы, влияющие на исходы лечения. Вероятность

стойкого тиреотоксикоза (ОР 3,71, 95% ДИ 2,4–5,87) была наибольшей у пациентов группы 1. В группе 2 с объемом ЩЖ до 25 мл и от 25 до 50 мл процент тиреотоксикоза был наименьшим (1 и 0%). Однако при объеме ЩЖ >50 мл процент тиреотоксикоза был наименьшим в группе 3 (10%).

**Заключение.** Доза  $I^{131}$  и объем ЩЖ являлись двумя параметрами, которые значимо влияли на эффективность терапии радиоактивным йодом. 150 Гр – оптимальная доза для железы объемом <50 мл. Зоб >50 мл требует поглощения препарата радиоактивного йода в дозе 200 Гр для минимизации риска рецидива тиреотоксикоза.

## 5. Факторы прогноза [5]

Несмотря на то что современные обзоры предполагают вклад низких уровней витамина D в развитие аутоиммунных заболеваний, связь между витамином D и аутоиммунными тиреоидными заболеваниями (АИТЗ), к которым относятся болезнь Грейвса (БГ) и тиреоидит Хашимото (ТХ), до сих пор не установлена.

Целью исследования являлась оценка связи между уровнями витамина D и АИТЗ по данным систематических литературных обзоров. Отбирались работы, оценивавшие связь между витамином D и АИТЗ по базам данных PubMed, Embase, CENTRAL и China National Knowledge Infrastructure (CNKI).

Авторы объединили стандартизованную разность средних (СРС) или отношения рисков (ОР) в модели случайных эффектов. 20 исследований “случай–контроль” обеспечили данные для количественного метаанализа. По сравнению с группой контроля у пациентов с АИТЗ отмечались более низкие уровни 25(ОН)D (СРС –0,99, 95% ДИ –1,31, –0,66) и более частый дефицит 25(ОН)D (ОР 2,99, 95% ДИ 1,88–4,74). Помимо этого анализ подгрупп показал, что БГ и ТХ чаще встречались у пациентов с низким уровнем и дефицитом 25(ОН)D, предполагая, что недостаток 25(ОН)D связан с развитием АИТЗ.

## 6. Гепатотоксичность тиреостатиков [6]

**Введение.** Тяжелое поражение печени, индуцированное тиреостатической терапией (АТТ), является редким, но серьезным ее осложнением. Характерные признаки гепатотоксичности описаны у небольшого количества пациентов.

**Методы.** Из 8864 пациентов с тиреотоксикозом включались в исследование и наблюдались в течение 13 лет (2000–2013) 90 пациентов с тяжелым поражением печени, индуцированным АТТ, подвергшихся терапии радиоактивным йодом.

**Результаты.** Средний возраст пациентов с тяжелой гепатотоксичностью, индуцированной тиреостатика-

ми, был  $41,6 \pm 12,5$  года (среднее  $\pm$  стандартное отклонение), и соотношение женщины : мужчины составляло 2,2 : 1. Стартовая доза метимазола (ММЗ) была равной  $19,1 \pm 7,4$  мг/день. Терапия пропилтиоурацилом (ПТУ) начиналась с дозы  $212,8 \pm 105$  мг/день. Тяжелое поражение печени выявлено у 63,3, 75,6 и 81,1% пациентов на 4-й, 8-й и 12-й неделях от начала терапии соответственно. Типы тяжелого токсического гепатита значимо не различались между группами пациентов, принимавших ММЗ и ПТУ ( $p = 0,188$ ). Частота холестатического типа в группе ММЗ (35,3%, 18/51) была выше, чем таковая в группе ПТУ, но значимых отличий выявлено не было ( $p = 0,069$ ). Средняя доза радиоактивного йода при проведении радиойодтерапии составляла  $279,1 \pm 86,1$  МВк ( $n = 84$ ). Терапия была эффективной у 60 из 67 пациентов (89,6%). Отмечена эквивалентная частота благоприятного исхода ( $p = 0,696$ ) между группами пациентов, получавших ММЗ (91,7%, 33/36) и ПТУ (87,1%, 27/31).

**Заключение.** Тяжелая патология печени имеет тенденцию к возникновению в первые 3 мес после начала АТТ. Типы АТТ-индуцированного токсического гепатита не различались между группами, получавшими лечение ММЗ и ПТУ. Терапия радиоактивным йодом зарекомендовала себя эффективным методом лечения у пациентов с тяжелой патологией печени, индуцированной АТТ.

## 7. Польза и риск супрессивной терапии [7]

**Введение.** Супрессивная терапия левотироксинном широко используется у пациентов с раком щитовидной железы (ЩЖ), несмотря на недостаточное количество данных по оптимальной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), необходимой для уменьшения риска рецидива рака и минимизации неблагоприятного влияния субклинического тиреотоксикоза. Целью исследования являлась оценка пользы и отрицательного влияния на сердечно-сосудистую и костную системы супрессии ТТГ при высококодифференцированном раке ЩЖ (ВДРЩЖ).

**Методы.** 771 пациент (596 женщин) с низким или средним риском рецидива в возрасте  $48 \pm 14$  лет, подвергшихся тиреоидэктомии между 2000 и 2006 гг., наблюдались в течение 6,5 лет. Участники были разделены на группы, получавшие супрессивную (медиана ТТГ  $\leq 0,4$  МЕ/л) и не получавшие супрессивную (медиана ТТГ  $> 0,4$  МЕ/л) терапию. Оценивалась частота возникновения рецидива рака ЩЖ, фибрилляции предсердий (ФП) и остеопороза в обеих группах. На наличие остеопороза обследовались только женщины.

**Результаты.** У 43/771 (5,6%) пациентов возник рецидив, у 29/739 (3,9%) пациентов диагностирован

остеопороз и у 17/756 (2,3%) – ФП. Несмотря на сходную частоту рецидива (ОР 1,02,  $p = 0,956$  (ДИ 0,54–1,91)), пациенты с медианой ТТГ  $\leq 0,4$  МЕ/л имели больший риск ФП и остеопороза (ОР 2,1,  $p = 0,05$  (ДИ 1,001–4,3)) по сравнению с группой без супрессивной терапии (ОР 3,5,  $p = 0,023$  (ДИ 1,2–10,2)). Риск остеопороза нивелировался при медиане ТТГ около 1 МЕ/л.

**Заключение.** Супрессия ТТГ значительно повышает риск остеопороза без уменьшения риска рецидива рака у пациентов с исходным низким и средним риском ВДРЩЖ.

## 8. Эхографические признаки злокачественности при узловом зобе [8]

**Введение.** Узлы щитовидной железы (ЩЖ) являются частыми находками, особенно при широком применении ультразвукового исследования (УЗИ). Рак ЩЖ выявляется в 5–15% случаев в зависимости от пола, возраста и наличия других факторов риска. Некоторые УЗ-признаки соответствуют повышенному риску злокачественности, однако нет изолированных характеристик, достаточно надежных для диагностики рака. Целью данного метаанализа являлась оценка диагностической эффективности УЗ-показателей для определения злокачественности образований ЩЖ, в том числе в случае неинформативной цитологии при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ).

**Методы.** Использовалась электронная база данных для поиска исследований, опубликованных до июля 2012 г., которые оценивали УЗ-параметры узлов ЩЖ и в которых приводился послеоперационный гистологический диагноз. Отдельно представлен метаанализ изучения узлов с неинформативной цитологией. Анализируемые параметры включали плотность, гипоехогенность, наличие нечеткости контуров, отсутствие ободка halo, наличие микрокальцинатов, центральной васкуляризации, солидных узлов, гетерогенности, формы с большей высотой, чем шириной, и отсутствие эластичности.

**Результаты.** В метаанализ включены 52 наблюдательных исследования (12 786 узлов). 9 исследований оценивали узлы с неинформативной цитологией (1851 узел). Риск злокачественности коррелировал с такими УЗ-параметрами (ОР варьировало от 1,78 до 35,7), как микрокальцинаты, нечеткие контуры, форма с высотой большей, чем ширина, с высокой специфичностью (87,8, 83,1, 96,6%) и положительным отношением правдоподобия (3,26, 2,99, 8,07). Отсутствие эластичности было единственным параметром с наивысшим диагностическим потенциалом (чувствительность 87,9%, специфичность 86,2% и положительное отношение правдоподобия 6,39).

Наличие центральной васкуляризации было наиболее специфичным УЗ-признаком в узлах с неинформативной цитологией (специфичность 96% и положительное отношение правдоподобия 2,13).

**Заключение.** Каждый УЗ-признак в отдельности не обеспечивает достоверную информацию для выбора узлов, нуждающихся в выполнении ТАБ. Комбинация УЗ-характеристик с более высоким отношением правдоподобия и поэтому с более высокой вероятностью злокачественности – микрокальцинаты, форма узла с высотой большей, чем ширина, нечеткие контуры или отсутствие эластичности – позволяют идентифицировать узлы с высоким риском малигнизации. Требуются дальнейшие исследования для стандартизации техники эластографии, особенно для узлов с неинформативной цитологией.

## 9. Аутоиммунная патология щитовидной железы и овариальный резерв [9]

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АИЗ ЩЖ) – частая сопутствующая эндокринопатия у женщин с первичной недостаточностью яичников. В нескольких исследованиях была обнаружена возможная связь между АИЗ ЩЖ и снижением овариального резерва. Тем не менее точные данные о распространенности аутоиммунных тиреопатий у женщин со сниженным овариальным резервом отсутствуют.

Авторы провели крупный кросс-секционный анализ ретроспективных данных Центра репродуктивной медицины Университетской клиники Брюсселя. В сыворотке пациенток определяли уровень антимюллерова гормона (АМГ), свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>), тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО).

Среди 5076 женщин, которым проводились исследования, у 4894 женщин определение уровней АМГ, св.Т<sub>4</sub>, ТТГ и АТ к ТПО проводилось в один и тот же день. Уровни АМГ оценивались в зависимости от возраста для всей когорты пациенток; по результатам оценки АМГ пациентки были распределены по группам в зависимости от овариального резерва. 3929 женщин оказались в группе нормального овариального резерва, 487 женщин – в группе низкого овариального резерва, и 478 женщин продемонстрировали высокий овариальный резерв.

Уровни св.Т<sub>4</sub> и ТТГ оказались сравнимыми во всех группах овариального резерва ( $p = 0,611$  и  $0,811$  соответственно). Также не обнаружено статистически значимых различий распространенности повышенных уровней АТ к ТПО среди женщин с низким (12,1%), нормальным (10,3%) и высоким (9,8%) овариальным резервом ( $p = 0,423$ ). Распространенность

явного или субклинического гипотиреоза была сходной у трех групп (4,1% в группе низкого, 4,6% в группе нормального и 3,8% в группе высокого овариального резерва,  $p = 0,645$ ). Анализ конкретных причин снижения овариального резерва продемонстрировал, что у женщин с генетическими причинами низкого овариального резерва распространенность явного и субклинического гипотиреоза была значимо выше, чем у женщин с идиопатическим снижением овариального резерва (25 против 3,2%,  $p = 0,002$  и 18,8 против 1,6%,  $p = 0,004$  соответственно). И напротив, не было обнаружено значимых различий в распространенности гипотиреоза между группой генетических причин и группой ятрогенных причин низкого овариального резерва ( $p = 0,316$ ), а также между группой ятрогенных причин и идиопатического снижения овариального резерва ( $p = 0,219$ ).

Исследование имело существенные ограничения, так как основывалось на ретроспективном сборе данных. Кроме того, оценивалась только ассоциация АИЗ ЩЖ, а не аутоиммунной патологии в целом, со снижением овариального резерва.

Авторы делают вывод о том, что АИЗ ЩЖ и гипотиреоз не ассоциированы с низким овариальным резервом. Дальнейшие исследования должны быть нацелены на исследование других возможных механизмов, которые могут влиять на овариальный резерв.

## 10. Уровень тиреотропного гормона и риск ишемической болезни сердца [10]

Некоторые эксперты предполагают, что уровни тиреотропного гормона (ТТГ) в верхней части принятого референсного диапазона следует признать повышенными – подход, который привел бы к резкому увеличению количества случаев субклинического гипотиреоза. Опасности для здоровья, возможно ассоциированные с высоконормальным уровнем ТТГ, в настоящее время изучены плохо, однако в некоторых исследованиях получены противоречивые данные о возможном повышении риска ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц с ТТГ в верхней половине референсного диапазона.

Авторы данного исследования оценивали связь между различными уровнями ТТГ в пределах принятых на данный момент референсных значений и риском ИБС.

Проведен анализ данных индивидуальных участников из 14 когорт, исходное определение уровня ТТГ проводилось в период с июля 1972 г. по апрель 2002 г. Медиана периода наблюдения составила от 3,3 до 20 лет. В исследование были включены 55 412 участников с уровнем ТТГ от 0,45 до 4,49 мМЕ/л, без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе.

Затем проводилась оценка отношения рисков сердечно-сосудистой смертности и сердечно-сосудистых событий в зависимости от уровня ТТГ, с учетом поправок на пол, возраст и отношение к курению.

**Результаты.** Из 55 412 участников 1813 человек (3,3%) умерли от сердечно-сосудистых причин в течение 643 183 пациенто-лет наблюдения. В 10 когортах была собрана информация как о фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых событиях, при этом у 4666 из 48 875 участников (9,5%) первое сердечно-сосудистое событие произошло в течение 533 408 пациенто-лет наблюдения. Для каждого повышения уровня ТТГ на 1 МЕ/л отношение рисков (ОР) составило 0,97 (95% ДИ 0,90–1,04) для смертности от ИБС и 1,00 (95% ДИ 0,97–1,03) для первого сердечно-сосудистого события. При анализе различных категорий в зависимости от уровня ТТГ ОР для сердечно-сосудистой смертности (0,94 (95% ДИ 0,74–1,20)) и нефатальных сердечно-сосудистых событий (0,97 (95% ДИ 0,83–1,13)) не отличались в группе лиц с наиболее высокими (3,50–4,49 мМЕ/л) и наиболее низкими (0,45–1,49 мМЕ/л) уровнями ТТГ. Анализ подгрупп в зависимости от пола и возраста также не выявил ассоциации между уровнем ТТГ и сердечно-сосудистыми рисками.

Авторы делают следующий вывод: уровни ТТГ, не выходящие за пределы принятых референсных значений, не ассоциированы с риском сердечно-сосудистых событий и смертности от ИБС. Такие результаты позволяют заключить, что различия тиреоидной функции в пределах популяционного референсного диапазона не влияют на сердечно-сосудистые риски. Таким образом, риск ИБС не может быть основанием для снижения верхней границы референсного диапазона для ТТГ.

## 11. Субклинический гипотиреоз и риск инсульта

Цель данного исследования – определить риск инсульта, ассоциированный с субклиническим гипотиреозом. В течение ноября 2013 г. в нескольких медицинских базах данных был проведен систематический поиск проспективных когортных исследований. Неопубликованные исследования идентифицировались через Коллаборацию тиреоидологических исследований (Thyroid Studies Collaboration). Авторы собирали данные индивидуальных участников о тиреоидной функции и клиническом исходе (инсульт). Эутиреоз определялся как уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в пределах 0,45–4,49 мМЕ/л, субклинический гипотиреоз – как уровень ТТГ 4,5–19,9 мМЕ/л при условии уровня свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>) в пределах референсных значений. Были собраны

данные о 47 573 взрослых индивидуумах (из них 3451 человек с субклиническим гипотиреозом) из 17 когорт, период наблюдения – с 1972 по 2014 г. (489 192 пациенто-года). После внесения поправок на пол и возраст отношение рисков (ОР) для участников с субклиническим гипотиреозом, по сравнению с группой эутиреоза, составило 1,05 (95% ДИ 0,91–1,21) для всех инсультов (фатальных и нефатальных) и 1,07 (95% ДИ 0,80–1,42) для фатальных инсультов. При стратификации по возрасту ОР для всех инсультов составило 3,32 (95% ДИ 1,25–8,80) для лиц в возрасте от 18 до 49 лет.

В возрастных группах 18–49 и 50–64 лет также был выявлен повышенный риск фатальных инсультов с ОР 4,22 (95% ДИ 1,08–16,55) и 2,86 (95% ДИ 1,31–6,26) соответственно ( $p$  тренд 0,04). В возрастной группе 65–79 лет риски инсультов в группе эутиреоза и субклинического гипотиреоза не отличались (ОР 1,00, 95% ДИ 0,86–1,18), так же как и в группе пациентов 80 и более лет (ОР 1,31, 95% ДИ 0,79–2,18). Обнаружен паттерн повышения риска фатального инсульта по мере повышения уровня ТТГ.

Авторы делают следующие выводы: несмотря на то что в целом значимого влияния уровня ТТГ на риск инсультов продемонстрировано не было, наблюдалось повышение риска фатальных и нефатальных инсультов у пациентов с субклиническим гипотиреозом моложе 65 лет.

## 12. Симптомы гипотиреоза у мужчин и женщин [12]

Авторы проанализировали распространенность симптомов гипотиреоза в зависимости от пола в группе пациентов с гипотиреозом и в группе контроля (здоровые лица с эутиреозом) и изучили степень гендерных различий в проявлении симптомов, характерных для гипотиреоза.

В популяционном исследовании (Изучение потребления йода и заболеваний щитовидной железы в Дании, DanThyr) участвовали пациенты с впервые установленным диагнозом манифестного гипотиреоза ( $n = 140$ ) и здоровые лица из той же популяции ( $n = 560$ ). Пациенты проходили лабораторное обследование и заполняли валидизированные опросники. Специфическое для пола распределение 13 основных симптомов, ассоциированных с гипотиреозом, и результатов простой комбинированной шкалы (0–13) изучались в моделях с одним и множественными искажающими факторами, причем учитывался широкий спектр возможных искажений. Диагностические соотношения шансов (ДСШ) рассчитывались в качестве меры ассоциации между статусом участников (случай против контроля) и наличием симптомов (наличие против отсутствия).

**Результаты.** При манифестном аутоиммунном гипотиреозе 94,9% женщин и 91,3% мужчин ( $p = 0,62$ ) имели по меньшей мере один из ассоциированных с гипотиреозом симптомов, причем наиболее распространенным симптомом была усталость/слабость. За этим симптомом следовали сухость кожи и одышка. В группе эутиреоза наблюдались значимые гендерные различия: женщины без заболеваний щитовидной железы отмечали у себя по меньшей мере один из характерных для гипотиреоза симптомов чаще, чем мужчины (73,7 против 51,1%,  $p < 0,001$ ). ДСШ ( $\pm$ SEM) для 0-1/2-3/4-13 симптомов составили 0,07 (0,04–0,10)/2,15 (1,57–2,94)/7,99 (6,15–10,4) у мужчин и 0,21 (0,16–0,28)/0,62 (0,58–0,66)/1,99 (1,90–2,09) у женщин.

Авторы делают следующие выводы: наличие симптомов, характерных для гипотиреоза, более индикативно в отношении манифестного аутоиммунного гипотиреоза у мужчин по сравнению с женщинами. Предположительно, персистирующие симптомы после достижения медикаментозной компенсации гипотиреоза будут чаще наблюдаться у женщин.

## 13. Пункционная биопсия узловых образований более 3 см [13]

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) образований щитовидной железы имеет некоторые ограничения, в особенности при больших размерах узлов. В данном исследовании авторы оценивали диагностическую ценность ТАБ под ультразвуковым контролем (ТАБ-УЗ) узловых образований щитовидной железы размером 3 см и более.

**Материал и методы.** Проводилась ретроспективная оценка медицинских данных 267 пациентов, прооперированных по поводу узлового зоба в период с января 2006 г. по март 2012 г. В исследование были включены 40 мужчин и 104 женщины (средний возраст  $42,3 \pm 12,3$  года, от 17 до 71 года), с диаметром узловых образований 3 см и более. В группу контроля вошли пациенты с меньшим размером узловых образований (27 мужчин, 96 женщин; средний возраст  $44,4 \pm 11,9$  года, от 18 до 71 года).

**Результаты.** Для узлов менее 3 см точность ТАБ-УЗ составила 60%, а частота ложноотрицательных результатов – 21,9%. В группе узловых образований 3 см и более точность цитологического диагноза составила 80%, а доля ложноотрицательных результатов – 6,7%. Злокачественные новообразования были диагностированы у 16% пациентов из группы исследования и у 42,3% пациентов в группе контроля (узлы менее 3 см).

Авторы делают вывод о том, что исследование продемонстрировало отсутствие ассоциации диагностической ценности ТАБ-УЗ с размером узловых образований. Обнаружено также снижение риска злокаче-

ственности при больших размерах узлов. Эти находки отражают важность тщательного и рационального диагностического поиска для обнаружения злокачественных новообразований и взвешенного подхода к решению вопроса о хирургическом лечении.

#### 14. Мастопатия при патологии щитовидной железы [14]

В последнее время появляется все больше публикаций, свидетельствующих об ассоциации между патологией щитовидной железы и заболеваниями молочной железы, как доброкачественными, так и злокачественными. Обычно такие исследования изучают аутоиммунную патологию щитовидной железы и ее функцию у пациенток с различными заболеваниями молочных желез. В данной работе авторы оценивали распространенность доброкачественных изменений молочной железы у пациенток с узловым зобом (УЗ) и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ).

В исследование были включены 71 женщина с УЗ, 95 женщин с АИТ, а также 72 здоровые женщины в качестве группы контроля. В сыворотке крови участниц были определены уровни тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина, свободного тироксина и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО). Одним специалистом проводилась ультразвукография молочных желез и щитовидной железы.

**Результаты.** Доброкачественная патология молочной железы была выявлена у 54,9% пациенток с УЗ, 47,4% пациенток с АИТ и 29,2% женщин из контрольной группы ( $p < 0,01$  для групп УЗ и АИТ против контрольной группы). Самой частой находкой среди мастопатий была простая киста молочной железы; встречались также фиброзно-кистозные изменения, смешанные образования, доброкачественные солидные образования, расширение протоков и сложные кисты. Статистически значимой связи между тиреоидной функцией и доброкачественными изменениями молочных желез не выявлено, так же как и связи мастопатий с повышенным/нормальным уровнем АТ к ТПО ( $p > 0,05$ ).

Делается вывод о том, что результаты исследования демонстрируют ассоциацию между доброкачественной патологией молочной железы и заболеваниями щитовидной железы. Важным практическим выводом из этих результатов может быть рекомендация о скрининге возможной патологии молочных желез у женщин с узловыми образованиями и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

#### 15. Узловой зоб на фоне терапии гормоном роста [15]

Несмотря на хорошо известное влияние гормона роста и инсулиноподобного фактора роста (ИРФ-1)

на ткань щитовидной железы (ЩЖ), в литературе очень мало данных о риске развития узлового зоба при заместительной терапии гормоном роста (ЗТГР) при гипопитуитаризме. Авторы данной работы определяли влияние ЗТГР на объем ЩЖ и рост узловых образований.

Были изучены медицинские данные 96 пациентов (47 мужчин, 49 женщин, медиана возраста 48 лет) с дефицитом гормона роста (ДГР). 70 пациентов имели также вторичный гипотиреоз. На момент ретроспективной оценки медицинской документации медиана длительности лечения составила 5 лет.

Объем ЩЖ до начала ЗТГР был меньше в группе ДГР по сравнению с группой здорового контроля ( $p = 0,030$ ). На фоне лечения ДГР произошло значимое увеличение объема ЩЖ ( $p = 0,016$  для всей группы и  $p = 0,014$  для пациентов с ДГР и эутиреозом). Перед стартом ЗТГР у 17 пациентов имелись узловые образования ЩЖ. На фоне лечения в этой группе произошло некоторое увеличение узловых образований у 7 пациентов, у 9 пациентов возникли новые узловые образования на фоне ЗТГР. Среди 79 пациентов без предшествующих лечению узловых образований у 17 человек на фоне ЗТГР впервые возникли один или более узлов ЩЖ. Не обнаружено различия в распространенности вторичного гипотиреоза у пациентов с ДГР в зависимости от наличия либо отсутствия узловых образований ЩЖ ( $p = 0,915$ ;  $p = 0,841$  после исключения пациентов с узловыми образованиями, предшествующими началу ЗТГР). Главным предиктором появления узлов ЩЖ оказался уровень ИРФ-1 в сыворотке крови до начала лечения ( $p = 0,038$ ).

Авторы делают следующие выводы: ЗТГР ассоциирована с увеличением объема ЩЖ у пациентов с ДГР. Узловые образования возникли у 27% пациентов, их развитие зависело главным образом от уровня ИРФ-1 до начала лечения, независимо от нормальной либо нарушенной тиреотропной функции гипофиза.

#### Список литературы

1. Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA*. 2015;313(9):926-935. doi: 10.1001/jama.2015.0956.
2. Pérez-Lobato R, Ramos R, Arrebola JP, et al. Thyroid status and its association with cognitive functioning in healthy boys at 10 years of age. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(2):129-139. doi: 10.1530/EJE-14-0093.
3. Ghergherehchi R, Hazhir N. Thyroid hormonal status among children with obesity. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6(2):51-55. doi: 10.1177/2042018815571892.
4. Szumowski P, Abdelrazek S, Kociura Sawicka A, et al. Radioiodine therapy for Graves' disease – retrospective analysis of efficacy fac-

- tors. *Endokrynol Pol.* 2015;66(2):126-131. doi: 10.5603/EP.2015.0019.
5. Wang J, Lv S, Chen G, et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients.* 2015;7(4):2485-2498. doi: 10.3390/nu7042485
  6. Yang J, Li L, Xu Q, et al. Analysis of 90 cases of antithyroid drug-induced severe hepatotoxicity over 13 years in China. *Thyroid.* 2015;25(3):278-283. doi: 10.1089/thy.2014.0350.
  7. Wang LY, Smith AW, Palmer FL, et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(3):300-307. doi: 10.1089/thy.2014.0287.
  8. Remonti LR, Kramer CK, Leitro CB, et al. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid.* 2015;25(5):538-550. doi: 10.1089/thy.2014.0353.
  9. Polyzos NP, Sakkas E, Vaiarelli A, et al. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values. *Hum Reprod.* 2015; pii: dev089. doi: 10.1093/humrep/dev089
  10. Esvold BO, Vatten LJ, Bjørø T, et al. Thyroid function within the normal range and risk of coronary heart disease: An individual participant data analysis of 14 cohorts. *JAMA Intern Med.* 2015. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0930.
  11. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of stroke events and fatal stroke: An individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2181-2191. doi: 10.1210/jc.2015-1438
  12. Carlé A, Bülow Pedersen I, Knudsen N, et al. Gender differences in symptoms of hypothyroidism: a population-based DanThyr study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015. doi: 10.1111/cen.12787.
  13. Ucler R, Usluogulları CA, Tam AA, et al. The diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for thyroid nodules three centimeters or larger in size. *Diagn Cytopathol.* 2015. doi: 10.1002/dc.23289.
  14. Anil C, Guney T, Gursoy A. The prevalence of benign breast diseases in patients with nodular goiter and Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2015. doi: 10.1007/s40618-015-0269-8
  15. Curtò L, Giovinazzo S, Alibrandi A, et al. Effects of GH replacement therapy on thyroid volume and nodule development in GH deficient adults: a retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2015 y;172(5):543-552. doi: 10.1530/EJE-14-0966.

---

**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