

Новости мировой тиреологии

Новости мировой тиреологии (выпуск 4, 2014)

Мануйлова Ю.А.<sup>1</sup>, Свиридонова М.А.<sup>2</sup>, Шведова А.Е.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кафедра эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ООО Медицинская Консультация “Медлайн”, г. Воронеж, Россия

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, эндокринная орбитопатия, тиреоидэктомия, гипотиреоз, рак щитовидной железы, послеоперационная гипокальциемия, терапия радиоактивным йодом.

World thyroidology news

Manuylova Yu.A.<sup>1</sup>, Sviridonova M.A.<sup>2</sup>, Shvedova A.E.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

<sup>3</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, Graves’ orbitopathy, thyroidectomy, hypothyroidism, thyroid cancer, post-thyroidectomy hypocalcemia, radioactive iodine therapy.

1. Дифференциальная диагностика тиреотоксикоза у детей [1]

Терапия тиреостатическими препаратами эффективна в случае гиперпродукции тиреоидных гормонов (наиболее часто – болезнь Грейвса (БГ)), но не в случаях подострого и деструктивного аутоиммунного тиреоидита. Наличие положительных тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов (ТСИ) указывает на высокую вероятность диагноза БГ. Однако не у всех детей с БГ выявляются повышенные ТСИ. Сцинтиграфия щитовидной железы с <sup>123</sup>I или <sup>99m</sup>Tc (<sup>99m</sup>Tc) обеспечивает точную и быструю диагностику, но относится к дорогостоящим методам с лучевой нагрузкой.

**Цель** исследования – сравнить эффективность сцинтиграфии щитовидной железы с <sup>99m</sup>Tc и титра ТСИ для диагностики тиреотоксикоза в педиатрической практике.

**Методы.** Был выполнен ретроспективный анализ исследований детей с тиреотоксикозом, которым проводилась оценка ТСИ и поглощения <sup>99m</sup>Tc. На основании лабораторных и клинических данных у 37 детей выявлена БГ и у 10 детей тиреотоксикоз не сопровождался гиперпродукцией тиреоидных гормонов. Индекс ТСИ считался положительным (ТСИ+) при превышении его верхнего нормального предела. Поглощение <sup>99m</sup>Tc рассматривалось как положительное

(Tc+) при накоплении радиофармпрепарата >0,4% и как отрицательное (и низкое) (Tc-) при ≤0,4%.

**Результаты.** В исследование было включено 47 детей (83% девочек) в возрасте 12,3 ± 4,6 года с подавленным тиреотропным гормоном и повышенными свободным тироксином и общим трийодтиронином. У всех 37 пациентов с БГ отмечен Tc+ (100% чувствительность и специфичность). Чувствительность ТСИ для диагностики БГ составила 84%, специфичность – 100%. У 6 пациентов с БГ отмечены расхождения: Tc+, но ТСИ-. Повышенный уровень ТСИ коррелировал с Tc+ (p = 0,01) со степенью соответствия 0,69.

**Заключение.** Сцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc обладает высокими специфичностью и чувствительностью для диагностики БГ. Однако большая стоимость этого исследования (в 2,5 раза выше, чем определение ТСИ) переводит его в разряд резервных в случае неясной этиологии тиреотоксикоза и отрицательных ТСИ.

2. Генетические мутации как маркеры прогноза рака щитовидной железы: данные метаанализа [2]

Известно, что генетические мутации связаны с раком щитовидной железы (ЩЖ).

**Цель** исследования – оценка прогностического значения трех наиболее частых генетических мутаций (BRAF, RAS и RET) у пациентов с раком ЩЖ.

**Методы.** Источниками данных послужили MEDLINE (с декабря 2013 г.) и EMBASE (с декабря 2013 г.). Включались исследования пациентов с диагнозом “рак ЩЖ” и оценкой наличия генетических мутаций, а также исследования выживаемости таких пациентов; 2 исследователя работали с этими данными независимо друг от друга.

**Результаты.** В метаанализ были включены 14 исследований, выявивших *BRAF*-мутации, 6 исследований – *RAS*-мутации, 4 – *RET*-мутации, 1 – и *BRAF*-, и *RAS*-мутации. У пациентов с мутацией *BRAF* выявлен риск возникновения папиллярного рака ЩЖ в 1,59 раза выше и риск смерти в 2,66 раза выше, чем у пациентов без мутации *BRAF*. У пациентов с мутацией *RAS* и раком ЩЖ риск смерти оказался выше в 2,9 раза, чем у пациентов без мутации *RAS*. Кроме того, пациенты с медулярным раком ЩЖ и мутацией *RET* показали выше риск смерти от рака в 5,82 раза, чем пациенты без *RET*-мутации.

**Заключение.** Наличие генетических мутаций должно рассматриваться как плохой прогностический признак при раке ЩЖ. Однако пациентам с таким диагнозом их оценка должна проводиться не рутинно, а только индивидуально в особых случаях.

### 3. Прогностические факторы послеоперационной гипокальциемии [3]

Предложено множество мер для уменьшения частоты посттиреоидэктомической гипокальциемии.

**Цель** этого исследования состояла в систематическом обзоре и метаанализе различных способов ее предотвращения.

**Методы.** Проведен расширенный поиск в электронных базах данных PubMed, EMBASE и Cochrane, качество найденных работ оценено с использованием риска смещения или шкалы Ньюкасл-Оттава (NOS). Результаты всех включенных исследований были суммированы и представлены соответствующим образом.

**Результаты.** Проанализированы 39 рандомизированных контролируемых и 37 наблюдательных исследований. Изучаемые параметры включали гемостатическую технику, объем тиреоидэктомии и выполнение центральной шейной лимфодиссекции, хирургический доступ, прием кальция/витамина D/тиазидных диуретиков, аутотрансплантацию паратиреоидных желез и интраоперационную визуализацию паращитовидных желез, лигирование ствола верхней тиреоидной артерии, предоперативную инфузию магния и использование увеличительной лупы и гемостатического материала Серджисел интраоперационно. Меры, способствующие снижению уровня транзиторной гипокальциемии, включали по-

слеоперационный прием и кальция, и витамина D по сравнению или только с дополнительным приемом кальция (ОР 0,66,  $p = 0,04$ ), или вообще без приема этих препаратов (ОР 0,34,  $p = 0,007$ ); а также билатеральную субтотальную тиреоидэктомию по сравнению с методикой Хартли–Данхилла (ХД) (ОР 0,35,  $p = 0,01$ ). Не выявлено мер по предотвращению перманентной гипокальциемии.

**Заключение.** Согласно полученным данным, дополнительный прием в послеоперационный период кальция и витамина D, а также билатеральная субтотальная тиреоидэктомия (по сравнению с ХД) является эффективным способом предотвращения транзиторной гипокальциемии. Однако большинство контролируемых рандомизированных исследований были невысокого качества из-за изначально недостаточного “ослепления”.

### 4. Репродуктивная функция у женщин, получавших терапию радиоактивным йодом по поводу рака ЩЖ [4]

Абляция радиоактивным йодом (РЙ) часто требуется после хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ). Проведено исследование частоты и сроков рождения детей, а также неонкологических осложнений у пациентов после абляции РЙ при ВДРЩЖ.

**Методы.** Ретроспективное когортное исследование 25 333 пациентов (18 850 женщин) с ВДРЩЖ было проведено с использованием Калифорнийского регистра рака и базы данных Департамента планирования и развития здравоохранения штата Калифорния в период 1999–2008 гг. Первичными конечными точками считались коэффициент рождаемости и медиана времени первого живорожденного ребенка у женщин детородного возраста. Вторичными конечными точками являлись неонкологические осложнения, возникшие не в острый период (>30 дней) после абляции.

**Результаты.** Абляция РЙ не оказывала влияния на коэффициент рождаемости среди женщин в популяции. Однако при анализе подгрупп коэффициент рождаемости среди женщин в возрасте 35–39 лет был значимо ниже у тех, кому проводилась терапия РЙ, по сравнению с теми, кому терапия не проводилась (11,5 против 16,3 новорожденных на 1000 женщинолет,  $p < 0,001$ ).

Медиана времени первого живорожденного после диагностики ВДРЩЖ была больше у женщин, получавших РЙ, по сравнению с не получавшими терапию (34,5 по сравнению с 26,1 мес,  $p < 0,0001$ ). При анализе возрастных групп, разделенных на 5-летние интервалы, выявлено отсроченное рожде-

ние первого живого ребенка у женщин в возрасте 20–39 лет ( $p < 0,05$ ). Эта зависимость сохранялась после поправки на вид опухоли, социально-экономический статус и семейное положение. Отмечено увеличение только неонкологических, нерепродуктивных побочных эффектов в виде назолакримального стеноза (ОР 3,44,  $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** Абляция РЙ сопровождается отсроченным деторождением и снижением коэффициента рождаемости в поздний репродуктивный период. Вероятно, причины этого связаны с рекомендациями врачей по отсрочке планирования беременности, хотя возможно и негативное влияние РЙ на репродуктивное здоровье.

### 5. Причины приема высоких доз L-T<sub>4</sub> при гипотиреозе [5]

Несмотря на существование некоторого количества пациентов с гипотиреозом, которым требуется доза L-T<sub>4</sub> больше расчетной, причины этого детально не изучались.

**Цель** исследования – выявление факторов, влияющих на необходимость приема дозы L-T<sub>4</sub> больше ожидаемой с учетом веса в когорте пациентов с гипотиреозом.

**Методы.** В регистре состояло около 17 500 гипотиреоидных пациентов. На 2008 г. 190 (1%) пациентов получали >225 мкг L-T<sub>4</sub> ежедневно. Опросник был отправлен 174 пациентам (16 потеряны для наблюдения) для выявления причин приема неадекватной дозы L-T<sub>4</sub> и предложением об исследовании антител к эндомизию, париетальным клеткам (ПК) и тиреопероксидазе. Все пациенты с положительными антителами к эндомизию направлялись к гастроэнтерологу. Повторная оценка функции щитовидной железы и получаемой дозы L-T<sub>4</sub> проводилась в 2011 г.

**Результаты.** Были возвращены 125 опросников (72%). Средняя доза L-T<sub>4</sub> составляла 248 мкг/с. 26 пациентов (20,8%) получали сопутствующую терапию, препятствующую абсорбции L-T<sub>4</sub>, 21 пациент (16,8%) сообщил о нарушении правил приема препарата. У 7 пациентов при скрининге выявлены положительные антитела к эндомизию, 4 из них установлен диагноз целиакии. Антитела к ПК были положительными у 27 (21,6%) пациентов. При повторной оценке в 2011 г. средняя доза L-T<sub>4</sub> снизилась у пациентов с сопутствующей терапией, препятствующей абсорбции тироксина, и у 4 пациентов с целиакией.

**Заключение.** Необходимость приема дозы тироксина больше расчетной была обусловлена низкой комплаентностью, сопутствующей терапией, антителами к ПК (как маркерами атрофии/аутоиммунного

гастрита) и целиакией. После коррекции этих состояний возможно снижение дозы L-T<sub>4</sub>.

### 6. Функция щитовидной железы во время ЭКО [6]

Имеются доказательства влияния контролируемой гиперстимуляции яичников на функцию щитовидной железы у пациенток с эутиреозом. Однако информации о влиянии этой процедуры на уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у женщин с гипотиреозом недостаточно.

**Дизайн.** Проспективное исследование женщин с гипотиреозом во время процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Исследование проводилось с ноября 2010 г. по декабрь 2011 г. Критериями включения считались: 1) уровень ТТГ на фоне заместительной терапии за 1 мес до включения в протокол ЭКО в интервале 0,4–2,5 мЕд/л; 2) подтвержденный диагноз манифестного или субклинического гипотиреоза; 3) прием как минимум 25 мкг левотироксина ежедневно; 4) уровни св.Т<sub>4</sub> и св.Т<sub>3</sub> за месяц до ЭКО в пределах референсных значений; 5) отсутствие предыдущих циклов ЭКО; 6) регулярный менструальный цикл; 7) уровень фолликулостимулирующего гормона на 3-й день цикла <12 МЕ/мл и антимюллерова гормона >0,5 нг/мл.

**Методы.** Уровень ТТГ исследовался трехкратно: между 1-м и 8-м днями цикла за месяц до процедуры контролируемой гиперстимуляции яичников, в период введения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и через 16 дней после введения ХГЧ.

**Результаты.** 72 женщины подошли под критерии включения. Уровень ТТГ в трех вышеуказанных точках составил  $1,7 \pm 0,7$ ,  $2,9 \pm 1,3$  и  $3,2 \pm 1,7$  мЕд/л соответственно. Все различия при парном сравнении оказались статистически значимыми. Уровень ТТГ превысил порог в 2,5 мЕд/л у 46 пациенток на этапе введения ХГЧ (64%, ДИ: 53–75%) и у 49 пациенток через 16 дней после гиперстимуляции яичников (68%, ДИ: 57–79%).

**Заключение.** Уровень ТТГ существенно повышается во время процедуры контролируемой гиперстимуляции яичников, что может требовать контроля у женщин с гипотиреозом с целью коррекции дозы левотироксина. Необходимы дальнейшие исследования на эту тему для определения оптимального клинического подхода.

### 7. Субклинический гипотиреоз и сердечно-сосудистый риск [7]

**Цель** данного исследования – определить, влияет ли учет уровня тиреотропного гормона (ТТГ) на оценку сердечно-сосудистого (СС) риска по обще-

принятым критериям, учитывая наличие взаимосвязи между субклиническим гипотиреозом (СГ) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

**Методы.** В исследование было включено 344 пациента с СГ и 2624 пациента с эутиреозом старше 40 лет и без ССЗ в анамнезе. Исходно оценивалась функция щитовидной железы и учитывались традиционные факторы риска ССЗ. Через 10 лет рассчитывалась общая СС-заболеваемость с учетом пола пациентов.

**Результаты.** За 10 лет наблюдения был выявлен 251 случай СС-патологии. Повышенный уровень ТТГ значимо увеличивал СС-риск независимо от традиционных факторов риска у мужчин. Дополнительный учет ТТГ не повлиял на конечный СС-прогноз у женщин как по атеросклеротической шкале (3,48% ( $p = 0,29$ )), так и по шкале Рейнольдса (-0,89% ( $p = 0,75$ )), а также у мужчин (-1,12% ( $p = 0,69$ ), 3,45% ( $p = 0,20$ ) соответственно); и лишь немного повлиял на интегрированный результат по атеросклеротической шкале (0,30% у женщин и 0,42% у мужчин ( $p = 0,05$ )).

**Заключение.** При использовании традиционных моделей оценки СС-риска учет уровня ТТГ не несет существенной дополнительной пользы.

## 8. Вес новорожденных и функция щитовидной железы у беременных женщин [8]

Заболевания щитовидной железы у женщины могут приводить к репродуктивным нарушениям. Однако роль “мягких” нарушений функции щитовидной железы недостаточно хорошо изучена.

**Цель** данного исследования – оценка взаимосвязи между функцией щитовидной железы в первом триместре беременности, весом новорожденных и преждевременными родами.

**Методы.** Были проанализированы данные 2170 беременных женщин и их детей, участвовавших в проспективном популяционном когортном исследовании в 4 регионах Испании. В ходе исследования оценивались уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>) в крови, а также уровень йодурии. Эутиреоз определялся по уровням ТТГ и св.Т<sub>4</sub> в интервале между 5-й и 95-й перцентилями; гипотироксинемия определялась по уровню св.Т<sub>4</sub> ниже 5-й перцентили при нормальном ТТГ; гипотиреоз определялся по уровню ТТГ выше 95-й перцентили и св.Т<sub>4</sub> ниже 5-й перцентили; гипертироксинемия определялась по уровню св.Т<sub>4</sub> выше 95-й перцентили при нормальном ТТГ; гипертиреоз определялся по уровню ТТГ ниже 5-й перцентили и св.Т<sub>4</sub> выше 95-й перцентили. В качестве зависимых показателей были выбраны масса тела новорожденных,

низкий или большой вес относительно гестационного возраста, преждевременные роды.

**Результаты.** Была выявлена взаимосвязь св.Т<sub>4</sub> и ТТГ с весом новорожденных, сохранявшаяся при исключении женщин с эутиреозом. Высокий св.Т<sub>4</sub> также ассоциировался с повышенным риском низкого веса относительно гестационного возраста (отношение шансов 1,28, 95% ДИ: 1,08–1,51). Средний вес новорожденных оказался выше в группе женщин с гипотироксинемией ( $p < 0,01$ ). Уровень потребления йода и йодурии не ассоциировался с исходами родов.

**Заключение.** Высокий уровень св.Т<sub>4</sub> в первой половине беременности оказался взаимосвязанным с более низким весом новорожденных и повышенным риском низкой массы тела относительно гестационного возраста, что может свидетельствовать о влиянии тиреоидной функции матери на рост плода даже в пределах нормальных референсных значений.

## 9. Факторы риска эндокринной орбитопатии [9]

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – состояние, осложняющее течение болезни Грейвса (БГ). Однако о факторах риска ЭОП среди пациентов с БГ известно не так много.

**Цель** данного исследования – выявление факторов, ассоциирующихся с развитием ЭОП среди пациентов с впервые выявленной БГ.

В данное когортное исследование вошли пациенты в возрасте  $\geq 18$  лет с впервые диагностированной БГ, которые посетили офтальмолога 1 или более раз в период с 2001 по 2009 г. Для выявления случаев ЭОП использовались МКБ 9-го пересмотра и клинические коды заболеваний. Множественный регрессионный анализ использовался для выявления факторов риска ЭОП у пациентов с впервые диагностированной БГ с поправками на социально-демографические факторы, системные заболевания, уровень тиреотропного гормона, медикаментозное и хирургическое лечение гипертиреоза.

**Результаты.** У 740 (8,8%) из 8404 пациентов, удовлетворивших критерии включения, была выявлена ЭОП (в среднем через 374 дня после диагностики БГ). После поправок на потенциально вмешивающиеся факторы тиреоидэктомия (изолированная или в комбинации с медикаментозным лечением) ассоциировалась с 74%-ным снижением риска развития ЭОП (HR 0,26 (95% ДИ, 0,12–0,51)) по сравнению с радиоiod-терапией. Лечение статинами ( $\geq 60$  дней в прошедшем году против  $< 60$  дней или отсутствия лечения) ассоциировалось с 40%-ным снижением риска ЭОП (HR 0,60 (ДИ, 0,37–0,93)). Значимых ассоциаций ЭОП с лечением другими холестеринснижающими препаратами или ингибиторами ЦОГ-2 выявлено не было.



**Заключение.** Если проспективные исследования смогут подтвердить полученные результаты, то окажется возможной заблаговременная оценка риска ЭОП.

## 10. Ритуксимаб при эндокринной орбитопатии [10]

Предшествующие исследования продемонстрировали эффективность ритуксимаба в лечении активной эндокринной офтальмопатии (ЭОП).

**Дизайн.** Двойное слепое рандомизированное исследование (EUDRACT 2007-003910-33) для сравнения эффективности ритуксимаба и в/в введения метилпреднизолона в лечении умеренной и тяжелой ЭОП в активной стадии. На получение метилпреднизолона (7,5 г в/в) и ритуксимаба (2000 мг или 500 мг) было рандомизировано 32 пациента. В качестве первичной конечной точки было определено снижение активности ЭОП по шкале CAS на 2 балла или до уровня <3 баллов за 24 нед наблюдения. В качестве вторичных конечных точек учитывались изменения в степени экзофтальма, ширине глазной щели, диплопии, подвижности глаз и качестве жизни.

Количество положительных ответов на терапевтическое лечение, рецидивов заболевания, необходимость хирургического вмешательства также оценивались в ходе наблюдения.

**Результаты.** Количество баллов по шкале CAS уменьшилось в ответ на оба вида лечения, но максимальное снижение наблюдалось на 16, 20 и 24-й неделе после введения ритуксимаба ( $p < 0,04$ ,  $p < 0,02$ ,  $p < 0,006$  соответственно) независимо от того, вводился ли ритуксимаб однократно в дозе 500 мг или двукратно в дозе 1000 мг ( $p > 0,05$ ). На 24-й неделе 100% пациентов, получивших ритуксимаб, продемонстрировали улучшение состояния, в то время как после лечения метилпреднизолоном – только 69% ( $p < 0,001$ ). Реактивации заболевания не было выявлено среди пациентов, получивших ритуксимаб, в то время как у 5 пациентов после в/в введения метилпреднизолона активность ЭОП вновь была зарегистрирована.

Пациенты после лечения ритуксимабом продемонстрировали лучшую подвижность как правого ( $p = 0,014$ ), так и левого глаза ( $p = 0,026$ ) через 52 нед наблюдения. Хирургическое лечение за весь период наблюдения (76 нед) было выполнено 12 пациентам, получившим метилпреднизолон, и 5 пациентам, получившим ритуксимаб ( $p = 0,049$ ).

**Выводы.** Результаты данного исследования подтверждают сообщения о лучших терапевтических эффектах ритуксимаба (даже в небольших дозах) при лечении умеренной и тяжелой активной ЭОП по сравнению с метилпреднизолоном.

## 11. Патология щитовидной железы и синдром поликистозных яичников [11]

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ), как и узловые и аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АЗЩЖ), – часто встречающаяся патология. Предыдущие исследования демонстрируют противоречивые результаты относительно возможной ассоциации между СПКЯ и заболеваниями щитовидной железы. В данной работе авторы изучали распространенность АЗЩЖ и узлового зоба у пациенток с СПКЯ.

**Дизайн.** В исследование были включены 73 пациентки с СПКЯ и 60 сходных по возрасту женщин из группы контроля. В группе СПКЯ значения индекса массы тела ( $27,45 \pm 5,73$  против  $22,55 \pm 3,78$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$  соответственно), систолического (110 мм рт. ст. (90–130) против 100 мм рт. ст. (90–140),  $p = 0,016$  соответственно) и диастолического ( $72,67 \pm 6,52$  против  $66,42 \pm 8,88$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$  соответственно) артериального давления, окружности талии ( $86,27 \pm 14,41$  против  $78,78 \pm 8,87$  см,  $p < 0,001$  соответственно) и значения гомеостатической модели индекса резистентности (НОМА-IR) ( $2,96 \pm 2,11$  и  $1,77 \pm 0,83$ ,  $p < 0,001$  соответственно) были значимо выше, чем в группе контроля. Тем не менее не было выявлено значимых различий между группами по частоте встречаемости узловых образований щитовидной железы (22 (30,1 %) против 12 (20%)), а также по объему щитовидной железы (9,23 мл (3,08–32,40) против 8,52 мл (4,28–50,29)). Доля пациенток с гетерогенностью паренхимы щитовидной железы, повышением уровня антитиреоидных антител, а также АЗЩЖ была сходной в обеих группах. Случаи были реклассифицированы в зависимости от наличия узловых образований, при которых не было выявлено различий в значениях НОМА-IR (медиана 2,39 и 1,89,  $p = 0,093$  соответственно) по сравнению с женщинами без узлового зоба, несмотря на то что в группе узловых образований средний возраст был значимо старше (26,5 (18–37) против 21 (18–34),  $p = 0,013$  соответственно).

Авторы делают вывод о том, что у женщин из группы СПКЯ и из группы контроля не было выявлено различий в распространенности АЗЩЖ и узлового зоба.

## 12. Микрокарцинома щитовидной железы и болезнь Грейвса [12]

Распространенность и клиническая значимость случайно выявленного высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ) у пациентов с болезнью Грейвса (БГ) остаются невыясненными. Предполагалось, что повышение уровня сти-

мулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (сАТ к рТТГ) может быть причиной потенциально повышенной встречаемости и/или агрессивности папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) у пациентов с БГ. **Цель** данного исследования – сравнить частоту встречаемости ВДРЩЖ среди пациентов с БГ и нетоксическим зобом (НЗ), оценить значения сАТ к рТТГ в качестве возможного предиктора ВДРЩЖ у пациентов с БГ, а также изучить клинические характеристики, которые могут указывать на повышенный риск ВДРЩЖ у пациентов с БГ и НЗ.

**Методы.** Для участия в исследовании ретроспективно были отобраны 248 пациентов с НЗ и 245 пациентов с БГ, подвергшихся тиреоидэктомии в клинике Кливленда в период с 2005 по 2013 г. Проведен анализ случайно выявленного ВДРЩЖ в обеих группах.

**Результаты.** Случаи микрофокусного ПРЩЖ выявлены у 28% пациентов в группе НЗ и у 26% – в группе БГ. Пациенты с БГ были значимо моложе (44 года против 59 лет) и перед оперативным лечением реже имели симптомы сдавления органов шеи по сравнению с группой НЗ ( $p < 0,001$ ). В группе БГ пациенты с папиллярными микрокарциномами также были значимо старше ( $p = 0,009$ ), чем пациенты без микрофокусов ПРЩЖ, чаще имели симптомы зоба ( $p < 0,001$ ) и узловые образования щитовидной железы ( $p < 0,001$ ). Уровень сАТ к рТТГ не был предиктором микрокарцином у пациентов с БГ (площадь под кривой 0,55 (95% ДИ: 0,46, 0,64)). Среди пациентов с БГ и случайно выявленным микрофокусным ПРЩЖ 58% имели по меньшей мере одно узловое образование щитовидной железы.

**Выводы.** Распространенность случайно выявленного рака у пациентов с БГ сравнима с таковой у пациентов с НЗ. В обеих группах она повышена по сравнению с общей популяцией. Возраст манифестации ПРЩЖ был значимо ниже у пациентов с БГ, что предполагает повышение риска развития микрокарцином при БГ. Размер узловых образований более 1 см был предиктором ВДРЩЖ, тогда как уровень сАТ к рТТГ и стаж заболевания не были ассоциированы с карциномами.

### 13. Динамика массы тела после тиреоидэктомии [13]

Набор массы тела – частая жалоба пациентов после тиреоидэктомии. **Цель** данного исследования – оценить долгосрочные изменения массы тела у пациентов, подвергшихся тиреоидэктомии по причине эутиреоидных и гипертиреоидных состояний, и идентифицировать факторы риска повышения массы тела.

**Методы.** Антропометрические данные и параметры тиреоидной функции оценивались ретро-

спективно у 267 пациентов до проведения тиреоидэктомии, а также спустя 40, 60 дней и 9 мес после хирургического вмешательства. Диагнозы перед операцией включали доброкачественную патологию (болезнь Грейвса, узловой токсический зоб, узловой нетоксический зоб) и злокачественные новообразования (дифференцированный рак щитовидной железы).

**Результаты.** В общей группе средняя масса тела до оперативного вмешательства значимо увеличилась ( $p < 0,0001$ ) спустя 9 мес после тиреоидэктомии (от  $70,8 \pm 16,0$  до  $72,5 \pm 16,4$  кг). Масса тела увеличилась у 156 (58,4%) пациентов, снизилась у 59 (22,1%) пациентов и осталась стабильной у 52 (19,5%) пациентов. Была построена множественная регрессионная модель с помощью внесения изменений массы тела спустя 9 мес после тиреоидэктомии в зависимости от переменных возраста, пола, индекса массы тела перед операцией, процентного изменения массы тела спустя 40 и 60 дней после вмешательства, уровня тиреотропного гормона (ТТГ) перед операцией, а также спустя 40 и 60 дней и 9 мес после нее, диагноза перед тиреоидэктомией и вида хирургического вмешательства в качестве ковариантов. Не было обнаружено значимой ассоциации между набором массы тела и любой из независимых переменных, кроме процентного изменения массы тела с 40-го до 60-го дня после оперативного вмешательства (коэффициент корреляции 0,869; 95% доверительный интервал 0,692 до 1,046;  $p < 0,0001$ ).

**Выводы.** Тиреоидэктомия ассоциирована со значимым увеличением массы тела, которое не ограничивается популяцией пациентов, оперированных по поводу болезни Грейвса. Уровни ТТГ после оперативного вмешательства не влияют на последующее изменение массы тела. Кратковременные изменения массы тела (с 40-го по 60-й день после хирургического вмешательства) являются сильным предиктором долгосрочного изменения массы тела (спустя 9 мес после тиреоидэктомии), на основании чего можно предположить, что в изменении массы тела могут играть роль ранние факторы, связанные с тиреоидэктомией как таковой.

### 14. Эластография щитовидной железы при узловом зобе [14]

Эластография – метод оценки жесткости тканей. Как известно, раковые узлы щитовидной железы менее эластичны по сравнению с доброкачественными новообразованиями. Тем не менее мало известно о прочих факторах, которые могут влиять на жесткость узловых образований и снижать прогностическую способность данного метода в отношении злокачественности.

**Цель** данного исследования — выполнить первую систематическую оценку факторов, потенциально влияющих на эластичность узловых образований щитовидной железы. Ультрасонография и эластография перед хирургическим лечением были проведены 122 пациентам с узловым зобом, направленным на тиреоидэктомию. Окончательный диагноз основывался на гистологическом исследовании. В исследовании оценивалось влияние состава, размера, локализации, ультразвуковых характеристик и отдельных лабораторных параметров на эластичность тиреоидных узлов.

На первом этапе была проведена оценка ассоциации между вышеперечисленными факторами и эластичностью доброкачественных узловых образований. Затем все узлы (доброкачественные и злокачественные) были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия определенных характеристик, которые на первом этапе исследования оказались важными искажающими факторами, увеличивающими жесткость узловых образований. После хирургического вмешательства исследованы 22 злокачественных и 371 доброкачественное узловое образование.

Анализ доброкачественных образований выявил, что наличие кальцинатов значимо повышало жесткость узла ( $p < 0,0001$ ). Кистозные образования были достоверно менее эластичными, чем солидные ( $p = 0,03$ ). Была выявлена также позитивная корреляция между размером образования и его жесткостью ( $p < 0,0001$ ). Узлы, расположенные в перешейке, были значимо менее эластичными по сравнению с образованиями других локализаций ( $p = 0,0001$ ). Одиночные узлы были менее эластичными, чем образования при многоузловом зобе ( $p = 0,006$ ). Выявлена значимая корреляция между концентрацией тиреоглобулина и жесткостью узлов ( $p < 0,0001$ ,  $r = 0,24$ ). Ассоциация между уровнем антитиреоидных антител и жесткостью узлов оказалась пограничной по статистической значимости. Однако не было обнаружено какой-либо разницы между доброкачественными образованиями у пациентов с установленным диагнозом аутоиммунного тиреоидита по сравнению с пациентами без такого диагноза. Анализ всех узловых образований выявил, что эластография сдвиговой волны — диагностически ценная техника оценки узловых образований щитовидной железы, чувствительность которой превышает 95%, а специфичность составляет примерно 70%. Тем не менее жесткость образований может быть повышена при наличии кальцинатов, кистозного компонента, а также узлов размером более 2 см. Определенные клинические состояния и характеристики узлов влияют на их эластичность. Идентификация этих факторов является основным

моментом для грамотной интерпретации результатов соноэластографии и возможности адекватной оценки риска злокачественности узловых образований щитовидной железы.

## 15. Селен и аутоиммунный тиреоидит у беременных [15]

Селен — необходимый микроэлемент, компонент селенопротеинов, которые участвуют в продукции тиреоидных гормонов и регуляции иммунного ответа.

**Цель** данного исследования — изучить эффект назначения селена в низких дозах на концентрацию антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО) и функцию щитовидной железы у беременных женщин в регионах легкого и умеренного йодного дефицита.

**Методы.** Выполнен вторичный анализ образцов и данных исследования SPRINT (Selenium in PRegnancy INTervention). SPRINT — двойное слепое, рандомизированное, плацебоконтролируемое исследование, которое включало 230 женщин с беременностью одним плодом на сроке 12 нед гестации, наблюдающихся в одной из клиник Великобритании. Женщины были рандомизированы в группы, получавшие селен в дозе 60 мкг в день либо плацебо ежедневно до родов. Проводилось определение уровней АТ к ТПО, тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>) в сыворотке крови, взятой на 12, 20 и 35-й неделях гестации, а также уровня антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ) на 12-й неделе гестации.

**Результаты.** Исследование завершили 93,5% участниц. Прием селена не оказывал эффекта на снижение концентрации АТ к ТПО или распространенность повышенного уровня АТ к ТПО в течение беременности. У женщин, которые не имели повышения уровня антитиреоидных антител в начале исследования, в течение беременности происходило значимое повышение уровня ТТГ и снижение уровня св.Т<sub>4</sub> ( $p < 0,001$ ) вне зависимости от приема селена или плацебо. У женщин с повышением уровня антитиреоидных антител обнаружена тенденция к снижению уровня ТТГ в группе селена, причем на сроке 35 нед ТТГ в группе селена был ниже, чем в группе плацебо ( $p = 0,050$ ). Снижение уровня св.Т<sub>4</sub> также было более выраженным в группе селена по сравнению с группой плацебо, и на сроке 35 нед эти различия были статистически значимыми ( $p = 0,029$ ).

Авторы делают вывод о том, что назначение низкодозовых добавок селена беременным из регионов легкого и умеренного йодного дефицита не влияет на концентрацию АТ к ТПО, однако может изменять функцию щитовидной железы у женщин с повышенным уровнем антитиреоидных антител.

## Список литературы

1. *Baskaran C, Misra M, Levitsky LL.* Diagnosis of pediatric hyperthyroidism: Technetium 99 uptake versus thyroid stimulating immunoglobulins. *Thyroid.* 2015;25(1):37-42. doi: 10.1089/thy.2014.0266
2. *Pak K, Suh S, Kim SJ, et al.* Prognostic value of genetic mutations in thyroid cancer: A meta-analysis. *Thyroid.* 2015;25(1):63-70. doi: 10.1089/thy.2014.0241
3. *Antakia R, Edafe O, Uttley L, et al.* Effectiveness of preventative and other surgical measures on hypocalcemia following bilateral thyroid surgery: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2015;25(1):95-106. doi: 10.1089/thy.2014.0101
4. *Wu JX, Young S, Ro K, et al.* Reproductive outcomes and non-oncologic complications after radioactive iodine ablation for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2015;25(1):133-138. doi: 10.1089/thy.2014.0343
5. *Robertson HMA, Narayanaswamy AKP, Pereira O, et al.* Factors contributing to high levothyroxine doses in primary hypothyroidism: An interventional audit of a large community database. *Thyroid.* 2014;24(12):1765-1771. doi: 10.1089/thy.2013.0661
6. *Busnelli A, Somigliana E, Benaglia L, et al.* Thyroid axis dysregulation during in vitro fertilization in hypothyroid-treated patients. *Thyroid.* 2014;24(11):1650-1655. doi: 10.1089/thy.2014.0088
7. *Kim TH, Choi HS, Bae JC, et al.* Subclinical hypothyroidism in addition to common risk scores for prediction of cardiovascular disease: A 10-year community-based cohort study. *European Journal of Endocrinology.* 2014;171(5):649-657. doi: 10.1530/eje-14-0464
8. *León G, Murcia M, Rebagliato M, et al.* Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery, and birthweight. The infancia y medio ambiente cohort, Spain. *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 2015. doi: 10.1111/ppe.12172
9. *Stein JD, Childers D, Gupta S, et al.* Risk factors for developing thyroid-associated ophthalmopathy among individuals with Graves disease. *JAMA Ophthalmology.* 2014. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.5103
10. *Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al.* Efficacy of b-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate-severe graves' orbitopathy: A randomized controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;jc.2014-3014. doi: 10.1210/jc.2014-3014
11. *Duran C, Basaran M, Kutlu O, et al.* Frequency of nodular goiter and autoimmune thyroid disease in patients with polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2014. doi: 10.1007/s12020-014-0504-7
12. *Ergin AB, Saralaya S, Olansky L.* Incidental papillary thyroid carcinoma: Clinical characteristics and prognostic factors among patients with Graves' disease and euthyroid goiter, Cleveland clinic experience. *American Journal of Otolaryngology.* 2014;35(6):784-790. doi: 10.1016/j.amjoto.2014.04.013
13. *Rotondi M, Croce L, Pallavicini C, et al.* Body weight changes in a large cohort of patients subjected to thyroidectomy for a wide spectrum of thyroid diseases. *Endocrine Practice.* 2014;20(11):1151-1158. doi: 10.4158/ep14125.or
14. *Szczepanek-Parulska E, Woliński K, Stangierski A, et al.* Biochemical and ultrasonographic parameters influencing thyroid nodules elasticity. *Endocrine.* 2014;47(2):519-527. doi: 10.1007/s12020-014-0197-y
15. *Mao J, Pop VJ, Bath SC, et al.* Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency. *European Journal of Nutrition.* 2014. doi: 10.1007/s00394-014-0822-9

**Мануйлова Юлия Александровна** — канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. **Свиридонова Марина Александровна** — канд. мед. наук, научный сотрудник ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. **Шведова Анна Евгеньевна** — врач-эндокринолог, ООО Медицинская Консультация «Медлайн», г. Воронеж.

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