

Новости мировой тиреологии

Новости мировой тиреологии (выпуск 4, 2015)

Мануйлова Ю.А.¹, Свиридонова М.А.², Шведова А.Е.³

¹ ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва

² ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва

³ 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: гипотиреоз, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, болезнь Грейвса, рак щитовидной железы, классификация Бетесда, эндокринная офтальмопатия, тиреоидэктомия, гипопаратиреоз.

World thyroidology news (#4 2015)

Manuylova Yu.A.¹, Sviridonova M.A.², Shvedova A.E.³

¹ First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

³ 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: hypothyroidism, amiodarone-induced thyrotoxicosis, Grave’s disease, thyroid carcinoma, Bethesda categorization, endocrine orbitopathy, thyroidectomy, hypoparathyroidism.

1. Гипотиреоз в исходе гемитиреоидэктомии [1]

Заместительная терапия гипотиреоза в исходе гемитиреоидэктомии обычно назначается без комплексной оценки клинической картины.

Цель: определить клинические признаки гипотиреоза в исходе гемитиреоидэктомии наряду с его истинной частотой и факторами риска его возникновения.

Дизайн. Проведено ретроспективное когортное исследование 405 пациентов, подвергшихся гемитиреоидэктомии между 2004 и 2011 гг. Средний период наблюдения составил 56,4 мес.

Методы. Выполнялось стандартизованное рутинное исследование тиреоидной функции с определением показаний для назначения заместительной терапии.

Основные исходы. Оценивались частота возникновения и течение гипотиреоза вследствие гемитиреоидэктомии, включая спонтанную нормализацию тиреоидной функции, и необходимость в назначении заместительной терапии.

Результаты. Гипотиреоз развился у 226 (55,8%) пациентов после гемитиреоидэктомии. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) до операции ≥ 2 МЕ/л (отношение рисков (ОР) 5,517; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,540–8,598, $p < 0,001$) и наличие ти-

реоида Хашимото (ОР 1,996; 95% ДИ 1,107–3,601, $p = 0,022$) являлись независимыми факторами риска возникновения гипотиреоза. Из 222 пациентов с субклиническим гипотиреозом у 149 (67,1%) отмечалось спонтанное восстановление тиреоидной функции; при анализе подгрупп этих пациентов показано, что возраст ≥ 46 лет (ОР 2,395, 95% ДИ 1,266–4,533, $p = 0,007$) и уровень ТТГ до операции $\geq 2,6$ МЕ/л (ОР 2,444; 95% ДИ 1,330–4,492, $p = 0,004$) являлись независимыми факторами риска развития стойкого субклинического гипотиреоза вследствие гемитиреоидэктомии.

Заключение. Учитывая возможность спонтанного развития эутиреоза, заместительная терапия субклинического гипотиреоза, развившегося в исходе гемитиреоидэктомии, должна назначаться после комплексной оценки ряда факторов.

2. Толщина эпикардального жира при субклиническом гипотиреозе [2]

Субклинический гипотиреоз (СГ) связан с сердечно-сосудистым метаболическим синдромом, особенно с дислипидемией и абдоминальным ожирением. Висцеральная абдоминальная жировая ткань (ВАЖТ) и эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) имеют общий эмбриональный источник и продуцируют множество провоспалительных и проатероген-

ных цитокинов. В исследовании оценивались толщина ЭЖТ и ВАЖТ у пациентов с СГ.

Методы. Включены 41 пациент с СГ и 35 здоровых субъектов контрольной группы. Демографические и антропометрические характеристики пациентов в обеих группах были сопоставимы. Оценивались функция щитовидной железы и метаболические параметры. ЭЖТ исследовалась с помощью 2D-трансторакальной эхокардиографии.

Результаты. Распределение по возрасту и полу было сходным в обеих группах ($p = 0,998$ и $p = 0,121$ соответственно). В группе пациентов с СГ отмечались более высокие показатели индекса массы тела (ИМТ), жировой массы, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), соотношения ОТ/ОБ, толщины ВАЖТ и абдоминальной подкожной жировой ткани по сравнению с контрольной группой (все $p < 0,01$). Однако в обеих группах выявлена сходная толщина ЭЖТ ($p = 0,532$), которая положительно коррелировала с ИМТ, жировой массой, ОТ, ОБ, толщиной ВАЖТ, толщиной абдоминальной подкожной жировой ткани и уровнем сывороточных триглицеридов (ТГ) (все $p < 0,01$). Не выявлено корреляции между толщиной ЭЖТ и уровнями ТТГ, свободного тироксина (св.Т₄), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и антител к тиреопероксидазе (все $p > 0,05$), также не отмечено различий между группами в уровне глюкозы плазмы натощак ($p = 0,780$), однако уровни ЛПНП и ТГ значимо различались ($p = 0,002$ и $p = 0,026$ соответственно). Значения сывороточного ТТГ были выше, а св.Т₄ был ниже в группе пациентов с СГ по сравнению с контрольной группой (оба $p < 0,01$).

Заключение. Толщина абдоминальной жировой ткани у пациентов с СГ коррелирует с риском возникновения атеросклероза. С целью определения риска развития атеросклероза у таких пациентов необходимо оценивать ЭЖТ, что является технически несложным.

3. Рецидив амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза [3]

У пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом (АМИТ) в анамнезе в дальнейшем редко возобновляется прием амиодарона. Целью исследования являлось определение риска рецидива АМИТ после возобновления приема амиодарона, частота которого до настоящего времени точно не установлена. Ретроспективно включены пациенты с нормальной функцией щитовидной железы в 2000–2011 гг. с АМИТ в анамнезе и с вновь назначенным приемом амиодарона.

Изучались тип и тяжесть АМИТ в анамнезе, изменения тиреоидной функции после возобновления

приема амиодарона: 46 из 172 пациентов с АМИТ в анамнезе требовалось повторное назначение препарата.

Средний возраст пациентов во время первого эпизода АМИТ составлял $62,2 \pm 16$ лет, при этом доминировал мужской пол; у 65% пациентов выявлен АМИТ 1 типа. Рецидив АМИТ возник у 14 пациентов (30%), у 12 пациентов (26%) развился гипотиреоз, и 20 пациентов (44%) оставались в эутиреозе.

Предикторами возникновения рецидива АМИТ являлись более короткий период приема амиодарона и более длительный период тиреотоксикоза (до нормализации тиреоидных гормонов); у 73% пациентов (8 из 11) с АМИТ 1 типа в анамнезе без превентивной терапии тиреоамидами возник рецидив АМИТ. Таким образом, рецидив АМИТ после возобновления терапии амиодароном возникает в 4 раза чаще у пациентов с АМИТ 1 типа в анамнезе. Предпочтительна тиреоидная абляция перед возобновлением приема амиодарона у пациентов с АМИТ 1 типа в анамнезе. Возможно превентивное лечение тиреоамидами у таких пациентов до выполнения хирургического лечения.

4. Малые дозы тиреостатиков после назначения терапии радиоактивным йодом [4]

Введение. Длительное применение небольших доз тиреостатиков (ТС) может рассматриваться в качестве альтернативы у пациентов с рецидивом болезни Грейвса (БГ) после курса ТС.

Методы. В нерандомизированное исследование включались пациенты с рецидивом БГ ($n = 238$) после прекращения терапии ТС в течение 12–24 мес. Терапия радиоактивным йодом (РЙТ) и заместительная терапия L-тироксина проводились у 114 пациентов, небольшие дозы метимазола (ММЛ 2,5–7 мг/дл) были использованы у 124 пациентов. В период наблюдения оценивались тиреоидная функция, выраженность эндокринной офтальмопатии (ЭОП), качество жизни (КЖ) и масса тела.

Результаты. Средний период наблюдения составил $80,8 \pm 35,3$ мес в группе пациентов, подвергшихся РЙТ, и $71,3 \pm 40,3$ мес в группе пациентов, принимавших небольшие дозы ММЛ. В обеих группах не отмечено значимых побочных эффектов. Нарушения функции щитовидной железы доминировали в группе пациентов после РЙТ ($p < 0,001$), эутиреоз чаще встречался в группе пациентов, получавших ММЛ ($p < 0,001$). Выраженность ЭОП в основном оценивалась с помощью шкалы клинической активности (CAS) — за весь период наблюдения отрицательная динамика отмечалась в группе пациентов после РЙТ ($p < 0,0005$). Многофакторный логистический анализ показал, что в группе РЙТ

отсутствовало улучшение по шкале CAS в течение наблюдения (24 мес: ОР 3,51 (ДИ 1,02–12,03), $p < 0,05$; 36 мес: ОР 8,46 (ДИ 1,47–48,58), $p < 0,05$; 48 мес: ОР 19,52 (ДИ 1,7–223,1), $p < 0,05$; 60 мес: ОР 21,1 (ДИ 1,5–298), $p < 0,05$). Анализ выживаемости Каплана–Мейера подтвердил эти данные ($p < 0,0003$). Оценка КЖ проводилась с использованием SF-36 у пациентов в эутиреозе (длительность нормальной функции щитовидной железы составляла по меньшей мере 6 мес), результаты оказались сходными в обеих группах. Отмечено увеличение массы тела у пациентов, подвергшихся РЙТ ($p < 0,005$), через 24 мес наблюдения.

Заключение. Использование небольших доз ММЛ эффективно и безопасно, по сравнению с РЙТ отсутствует отрицательное влияние на течение ЭОП.

5. НПВС и риск рака щитовидной железы [5]

Введение. Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) связана с ростом опухоли и метастатическим поражением при различных видах рака, включая рак щитовидной железы. По этой причине некоторые ученые рассматривают ингибиторы ЦОГ-2 в качестве препаратов с антинеопластическими эффектами для предотвращения рака щитовидной железы. Основной целью данного исследования являлась оценка возможности использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) для снижения уровня заболеваемости раком щитовидной железы. Помимо этого выявлялись дополнительные факторы риска возникновения/предотвращения этого заболевания.

Методы. Проанализированы три больших проспективных популяционных исследования с целью выявления связи между частотой использования аспирина и неаспириновых НПВС в течение года (не использовал, ≤ 2 в нед, $>2-6$ в нед, ≥ 7 в неделю) и риском возникновения рака щитовидной железы. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса использовалась для оценки множества переменных: состав когорты, пол, возраст, раса, вес, статус курящего, прием алкоголя.

Результаты. Среди 388 577 участников у 481 выявлен рак щитовидной железы. Не отмечено значимого снижения риска при регулярном использовании неаспириновых НПВС (ОР = 1,14 (ДИ 0,84–155)) и/или регулярном использовании аспирина (ОР = 1,06 (ДИ 0,82–1,39)). Многофакторный регрессионный анализ подтвердил литературные данные о том, что женский пол, ожирение I степени (индекс массы тела (ИМТ) = $30-34,99 \text{ кг/м}^2$) и ожирение II степени (ИМТ $35-35,99 \text{ кг/м}^2$) были независимо связаны с увеличением риска возникновения рака щитовидной железы. Курение и умеренное/ избыточное упо-

ребление алкоголя рассматриваются как независимые факторы, связанные со снижением риска рака щитовидной железы.

Заключение. Ни неаспириновые НПВС, ни аспирин не связаны со снижением риска возникновения рака щитовидной железы. Женский пол и ожирение способствуют увеличению риска рака щитовидной железы, в то время как курение и прием алкоголя — его снижению.

6. Функция щитовидной железы беременных женщин и интеллектуальное развитие детей [6]

Гипотиреоз и/или гипотироксинемия у матери во время беременности ассоциированы с нарушениями психоневрологического развития ребенка, однако это подтверждается не во всех исследованиях.

Методы. В Северную Финскую когорту новорожденных в 1986 г. были включены все дети (9362 женщины, 9479 детей) из двух северных регионов Финляндии. На ранних сроках беременности ($M \pm SD = 10,7 \pm 2,8$ нед гестации) у женщин брали образцы сыворотки ($n = 5791$); образцы сыворотки их детей были получены при достижении ими возраста 16 лет ($n = 5829$). Проводилось определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т₄), и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО). Школьная успеваемость детей оценивалась их учителями в возрасте 8 лет и самими подростками в возрасте 16 лет. Данные о возможных нарушениях (тяжелые нарушения интеллекта и легкие когнитивные нарушения) для всех детей были получены из медицинских документов и регистров. Риски тяжелого интеллектуального дефицита/легких когнитивных нарушений, ассоциированных с нарушением функции щитовидной железы матери во время беременности, оценивались с помощью логистической регрессии. В возрасте 16 лет оценивались также риски плохой школьной успеваемости подростков, ассоциированной с нарушением функции их собственной щитовидной железы. Результаты представлены в виде отношения рисков и доверительных интервалов, с поправкой на материнские/семейные коварианты, а также пол детей.

Результаты. Дочери женщин с субклиническим гипотиреозом имели больше трудностей с освоением математических наук по сравнению с дочерьми женщин с эутиреозом (ОР 1,62 (ДИ 1,06–2,49)). Мальчики, рожденные женщинами с гипотиреозом, оставались на второй год обучения намного чаще, чем сыновья женщин с эутиреозом (ОР 5,46 (ДИ 1,19–25,06)). Подростки, чьи матери во время беременности имели гипертиреоз, имели повышенные риски низкой успеваемости по математике (ОР 1,61 (ДИ 1,01–2,49)).

Нарушение функции щитовидной железы матери во время беременности не повышало риски тяжелого интеллектуального дефицита либо легких когнитивных нарушений. В возрасте 16 лет девочки с гипертиреозом имели больше трудностей с изучением финского языка, чем девочки с эутиреозом (ОР 2,82 (ДИ 1,42–5,61)). Мальчики с гипотироксинемией имели повышенный риск плохой успеваемости как по математике, так и по финскому языку (ОР 2,13 (ДИ 1,26–3,62)) по сравнению с мальчиками с эутиреозом.

Заключение. Нарушения функции щитовидной железы матери во время беременности были ассоциированы с риском плохой школьной успеваемости подростков. Кроме того, нарушения функции щитовидной железы подростков, по результатам самооценки, также были ассоциированы с трудностями в школьной успеваемости.

7. Беременность и рак щитовидной железы [7]

Клиническое исследование с активным наблюдением за пациентами с папиллярными микрокарциномами (ПМК) щитовидной железы из группы низкого риска выполнено на базе клиники Кума (Kuma Hospital). Наблюдение осуществлялось с 1993 г. Результаты в отношении онкологического прогноза оказались благоприятными. В течение периода наблюдения было выявлено несколько случаев роста фокусов ПМК во время беременности. Во время беременности организм матери продуцирует большое количество хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), который обладает слабой тиреотропной активностью, что может влиять на прогрессию ПМК. В этом исследовании изучалось влияние беременности и родов на прогрессию ПМК в большой когорте пациентов с ПМК, находящихся под активным наблюдением.

Материал и методы. С 1993 по 2013 г. 1841 пациент с ПМК из группы низкого риска выбрал программу активного наблюдения. 50 из 1549 пациенток с ПМК в течение исследования выносили 51 беременность. С целью минимизации операторозависимых искажений один и тот же специалист ультразвукового исследования проводил повторные обследования и измерения фокусов ПМК у пятидесяти пациенток до и после беременностей/родов.

Результаты. У четырех пациенток (8%) наблюдалось увеличение фокусов ПМК на 3 и более мм; у одной пациентки (2%) произошло уменьшение размеров узла более чем на 3 мм; у оставшихся 44 пациенток (45 событий, 90%) заболевание осталось в стабильной фазе. Ни в одном случае не было зарегистрировано метастазов ПМК в лимфоузлы, вновь возникших во время беременности. Две из четырех

пациенток с увеличением размера ПМК подверглись хирургическому вмешательству после родов, и две пациентки решили продолжить программу активного наблюдения, так как рост опухолей остановился после родов, причем у одной из пациенток в послеродовом периоде наблюдалось уменьшение размера узла. К настоящему времени хирургическое вмешательство у женщин, выносивших беременность, было проведено еще в шести случаях: две из них выбрали прекращение программы активного наблюдения, в двух случаях были выявлены метастазы в регионарные лимфоузлы, возникшие после родов; у одной пациентки развилась болезнь Грейвса, и в одном случае произошло увеличение узловых образований контрлатеральной доли щитовидной железы.

Заключение. Беременность и роды были ассоциированы с увеличением размера ПМК только в 8% случаев. Ни у одной пациентки не произошло метастазирования в лимфоузлы в течение беременности. Таким образом, возможные беременности не являются причиной исключения таких пациенток из программ активного наблюдения, хотя во время беременности рекомендуется тщательный контроль заболевания.

8. Цитологическая классификация и прогноз рака ЩЖ [8]

После разработки системы цитологической классификации щитовидной железы Бетесда эта система получила широкое признание среди специалистов. Каждой категории в данной классификации соответствует определенный риск злокачественности, в зависимости от категории рекомендуются следующие шаги. Тем не менее не ясно, позволяет ли категория предсказать также вид и распространенность злокачественной опухоли. Если это так, это позволило бы значительно расширить пользу от применения классификации Бетесда, так как обеспечило бы прогностическую информацию, а не только данные о рисках злокачественности.

Методы. В ходе проведенного исследования были проанализированы данные всех пациентов с гистологически доказанным раком щитовидной железы, проспективно включенных в базу данных узлов щитовидной железы, созданную авторами, с 1995 по 2013 г. Авторы искали корреляцию между первичным цитологическим диагнозом (результат тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем — атипия неясного значения (АНЗ), фолликулярная неоплазия (ФН), подозрение на злокачественное образование (ПЗО), злокачественное образование — ЗО) и типом рака щитовидной железы, а также гистологическими характеристиками, влияющими на прогноз, включая метастазы

в лимфоузлы, инвазию в лимфатические сосуды и экстра tireоидный рост. Отдельно изучена корреляция между первичным цитологическим диагнозом и злокачественными образованиями высокого риска.

Результаты. Было идентифицировано 1291 злокачественное новообразование. Первичный цитологический диагноз в 130 случаях был АНЗ, в 241 случае — ФН, в 411 случаях — ПЗО и в 509 случаях — ЗО. АНЗ, ФН, ПЗО и ЗО были прогрессивно ассоциированы с возрастающим риском злокачественных образований из группы высокого риска ($p < 0,001$), метастазами в лимфатические узлы ($p < 0,001$), экстра tireоидным распространением опухоли ($p < 0,001$) и прорастанием в капсулу щитовидной железы ($p < 0,001$). Примечательно, что 71% карцином с первичным цитологическим диагнозом АНЗ оказались фолликулярными вариантами папиллярного рака по сравнению с 63% в группе ПЗО и всего 20% в группе ЗО. Напротив, карциномы высокого риска были диагностированы только в 4% случаев первичного цитологического заключения АНЗ, но в 9 и 27% случаев в группах ПЗО и ЗО соответственно. Заключение ФН было ассоциировано со значимо повышенным риском фолликулярного рака щитовидной железы по сравнению со всеми другими типами рака (28% против 2%; $p < 0,001$). Риск рецидива, отдаленного метастазирования и смерти прогрессивно возрастал от группы АНЗ до групп ПЗО и ЗО ($p < 0,001$).

Заключение. В дополнение к общему риску рака в зависимости от категории по классификации Бетесда данная классификация содержит важную прогностическую информацию о типе и варианте рака, а также о риске рецидива. Полученные данные расширяют применение классификации Бетесда, так как позволяют улучшить понимание рисков, связанных с подтвержденным диагнозом карциномы щитовидной железы в каждом конкретном случае.

9. Безопасность пульс-терапии метилпреднизолоном при эндокринной орбитопатии [9]

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — воспалительное заболевание тканей орбиты. Препараты выбора для медикаментозного лечения ЭОП — глюкокортикоидные гормоны. Важным потенциальным побочным эффектом глюкокортикоидов является супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, что сопровождается снижением продукции эндогенного кортизола и появлением симптомов надпочечниковой недостаточности, особенно в период после прекращения терапии, и повышенными рисками в случае интеркуррентных заболеваний. Цель данного исследования — оценить

функцию ГГН-оси перед и после пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с ЭОП.

Методы. Оценка функции ГГН-оси проводилась с помощью измерения уровней адренокортикотропного гормона (АКТГ) плазмы, а также проведения теста со стимуляцией АКТГ с измерением уровня кортизола плазмы на нулевой и 30-й минуте после внутривенного введения синтетического АКТГ (Синактен 250 мкг). Обследовано 12 пациентов с ЭОП перед курсом пульс-терапии метилпреднизолоном и после его прекращения (500 мг внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 6 нед и затем 250 мг в неделю в последующие 6 нед).

Результаты. Все пациенты, включенные в исследование, имели нормальную функцию ГГН-оси до проведения пульс-терапии метилпреднизолоном и после ее прекращения. Данные представлены в виде медиан (с диапазоном значений). Перед проведением глюкокортикоидной терапии уровень базального кортизола плазмы составил 290 нмоль/л (196–579), а после стимуляции АКТГ — 786 нмоль/л (612–1,050). После прекращения пульс-терапии соответствующие значения составили 309 нмоль/л (88–718) и 852 нмоль/л (524–1,011) соответственно. Таким образом, у всех пациентов уровень кортизола плазмы на 30-й минуте после введения синтетического АКТГ превысил 500 нмоль/л. Перед началом лечения уровень АКТГ плазмы составил 4,2 пмоль/л (4–16), а после прекращения лечения соответствующее значение составило 4,8 пмоль/л (2–9; $p = 0,27$).

Заключение. Транзиторная супрессия ГГН-оси с возникновением вторичной надпочечниковой недостаточности, по всей видимости, не является частым феноменом при проведении внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с ЭОП. Таким образом, рутинные меры предосторожности не обязательны. Тем не менее полученные результаты не исключают возможности развития транзиторной надпочечниковой недостаточности у некоторых пациентов.

10. Диагностика послеоперационного гипопаратиреоза [10]

Гипокальциемия, возникающая сразу же после оперативного вмешательства, — наиболее частое осложнение тиреоидэктомии. Несмотря на то что послеоперационная гипокальциемия обычно является транзиторной, она может стать фатальной. Исследование проведено с целью обнаружения предиктора немедленной послеоперационной гипокальциемии с помощью оценки уровня интактного паратгормона (ПТГ) через 4 ч после проведения тиреоидэктомии (ПТГ4ч) по сравнению с уменьшением процентного соотношения интактного ПТГ (%ПТГ). Авторы

также наблюдали прооперированных пациентов на предмет развития постоянного гипопаратиреоза.

Методы. Проведено проспективное исследование 65 пациентов (86,2% женщин, средний возраст 43 ± 15 лет), которые планировали тотальную или предельно субтотальную тиреоидэктомию. Измерялся уровень ПТГ перед операцией и ПТГ через 4 ч после нее. У 39 пациентов (60%) оперативное вмешательство было предпринято по поводу папиллярного рака щитовидной железы, у остальных пациентов — по поводу многоузлового зоба (21,5%) и болезни Грейвса (7,7%).

Результаты. Значимая гипокальциемия сразу после операции была зарегистрирована у 25 (38,5%) пациентов. Как ПТГ4ч $< 12,5$ пг/мл, так и %ПТГ $> 72\%$ оказались точными предикторами гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде. Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая значимость (ППЗ) и отрицательная прогностическая значимость (ОПЗ) для ПТГ4ч были 92, 87,5, 82,1 и 94,6% соответственно. Уменьшение %ПТГ оказалось сходным по точности, с чувствительностью, специфичностью, ППЗ и ОПЗ 84, 90, 84 и 90% соответственно. Через 6 мес после операции у 19 (29,2%) пациентов сохранялся гипопаратиреоз. Уровень ПТГ4ч $< 12,5$ пг/мл и уменьшение %ПТГ $> 72\%$ также оказались предикторами развития постоянного гипопаратиреоза, с чувствительностью, специфичностью, ППЗ и ОПЗ 100, 80,4, 67,9 и 100% и 94,7, 84,8, 72 и 97,5% соответственно.

Заключение. Единственное измерение уровня интактного ПТГ через 4 ч после оперативного вмешательства позволяет идентифицировать пациентов из группы высокого риска по развитию немедленной гипокальциемии, которые нуждаются в соответствующем лечении. Это способствует более ранней выписке таких пациентов. Кроме того, данный параметр может предсказать развитие постоянного гипопаратиреоза.

11. Болезнь Грейвса и рак щитовидной железы [11]

Выявляемость рака щитовидной железы (ЩЖ) растет во всем мире. При этом болезнь Грейвса (БГ) является самым распространенным заболеванием, приводящим к тиреотоксикозу. Результаты исследований свидетельствуют о том, что риск злокачественных образований ЩЖ повышен при БГ, однако мета-анализов на эту тему найдено не было. Целью данной работы явилась оценка риска рака ЩЖ при БГ, изучение его гистологических подтипов и сочетания с другими узловыми образованиями ЩЖ.

Методы. Источниками информации послужили несколько баз данных и списков литературы из пу-

бликаций, посвященных этой теме. Критериями включения в исследование явились соответствующие гистологические маркеры рака ЩЖ.

Результаты. Было отобрано 33 исследования. Частота выявления рака ЩЖ при БГ составила 0,07 (95% ДИ 0,04–0,12). Данных для сравнения с пациентами без заболеваний, сопровождающихся тиреотоксикозом, не было.

Также не было выявлено увеличения риска рака ЩЖ на фоне БГ по сравнению с таковым на фоне узлового и многоузлового токсического зоба.

88% карцином щитовидной железы при БГ оказались папиллярными, 23% из которых — одиночными микрокарциномами (диаметром ≤ 10 мм). У пациентов с БГ на фоне узлового зоба вероятность выявления рака ЩЖ оказалась почти в 5 раз выше, чем у лиц без узлового зоба.

Заключение. Злокачественные образования ЩЖ на фоне БГ, требующие хирургического лечения, следует рассматривать так же, как и на фоне других заболеваний, сопровождающихся тиреотоксикозом. Клиницистам следует рассмотреть целесообразность обследования пациентов с БГ на наличие узлов ЩЖ, не забывая о вероятности гипердиагностики папиллярных микрокарцином.

12. Динамика массы и состава тела на фоне лечения тиреотоксикоза [12]

Субклинический тиреотоксикоз ассоциируется с негативным влиянием на сердечно-сосудистую систему, костный метаболизм и может прогрессировать до манифестного тиреотоксикоза. В то же время снижение веса является типичным проявлением явного тиреотоксикоза, особенно в пожилом возрасте.

Целью данного исследования явилась оценка изменений в составе тела после радиойодтерапии по поводу субклинического тиреотоксикоза на фоне узлового токсического зоба.

Материал и методы. Было выполнено проспективное контролируемое когортное исследование. Пациенты с персистирующим субклиническим тиреотоксикозом на фоне токсического узлового зоба были разделены на две группы: радиойодтерапии (группа лечения) или отсроченного до окончания исследования лечения (контрольная группа). Все пациенты группы радиойодтерапии получили 555 МБк ^{131}I . Состав тела (тощая масса, жировая масса и минеральный состав костной ткани) оценивался с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) исходно и спустя 12 мес.

Результаты. Были обследованы 29 пациентов (средний возраст $69,5 \pm 11,5$ лет; 75,9% женщин, индекс массы тела (ИМТ) — $27,1 \pm 5,7$ кг/м², уровень тиреотропного гормона — $0,20 \pm 0,21$ мкЕд/мл,

св.Т₄ — $1,01 \pm 0,19$ нг/дл), 17 пациентов были включены в группу лечения, 12 пациентов — в контрольную группу. Никаких изменений в составе тела в ходе исследования, кроме прироста объема жировой ткани в группе лечения, отмечено не было. Однако в группе пациентов старше 65 лет после радиойодтерапии была отмечена прибавка массы тела (от $64,1 \pm 10,0$ до $66,9 \pm 9,2$ кг), ИМТ (от $27,3 \pm 4,8$ до $28,7 \pm 4,5$ кг/м²), жировой массы (от $26,1 \pm 8,5$ до $27,8 \pm 7,9$ кг), мышечной массы (от $36,3 \pm 0,4$ до $37,4 \pm 0,4$ кг) и индекса массы скелетных мышц (с $6,0 \pm 0,6$ до $6,3 \pm 0,6$ кг/м²).

Заключение. Лечение субклинического тиреотоксикоза сказывается на составе тела пациентов старше 65 лет. Прибавка веса отражается в наборе жировой массы и, что более интересно, мышечной массы также.

13. Рекомбинантный ТТГ и терапия радиоактивным йодом при многоузловом зобе [13]

Рекомбинантный человеческий тиреотропный гормон (рчТТГ) может использоваться для улучшения результатов радиойодтерапии (РЙТ) при многоузловом зобе. Целью данного метаанализа было сравнение эффективности РЙТ с предшествующей стимуляцией рчТТГ или без таковой в лечении доброкачественного узлового зоба.

Материал и методы. Для поиска подходящих исследований были использованы базы данных PubMed, EMBASE, Scopus, ClinicalTrials.gov и Кокрановской библиотеки. Были отобраны исследования, опубликованные до сентября 2014 г. В качестве первичной конечной точки было принято уменьшение объема щитовидной железы (ЩЖ). В качестве вторичных конечных точек — функция ЩЖ, степень компрессии трахеи, захват радиойода, вероятность гипотиреоза или других осложнений после лечения.

Результаты. Было отобрано 9 рандомизированных клинических исследований с общим числом пациентов — 416. Через 12 мес после РЙТ уменьшение объема ЩЖ оказалось более выраженным среди пациентов с предшествующей стимуляцией рчТТГ (взвешенная средняя разница 14,42%; 95% ДИ 4,51–24,34% при высоких дозах рчТТГ vs изолированной РЙТ; взвешенная средняя разница — 19,66%; 95% ДИ 3,67–35,65% при низких дозах рчТТГ vs изолированной РЙТ).

Вероятность гипотиреоза при введении высоких доз рчТТГ была значимо выше, чем в группе изолированной РЙТ. Не было выявлено значимых различий в частоте гипотиреоза между пациентами, получившими низкие дозы рчТТГ перед РЙТ и изолированную РЙТ.

Заключение. Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что применение рчТТГ перед РЙТ приводит к более выраженному уменьшению объема ЩЖ по сравнению с результатами изолированной РЙТ. При использовании высоких доз рчТТГ была выявлена повышенная вероятность развития гипотиреоза. Применение низких доз рчТТГ в совокупности с РЙТ превосходит по эффективности изолированную РЙТ в лечении эутиреоидного доброкачественного узлового зоба.

14. Рак ЩЖ, уровень ТТГ и аутоиммунный тиреоидит [14]

Взаимосвязь между аутоиммунным тиреоидитом Хашимото (ХАИТ) и раком щитовидной железы (ЩЖ) противоречива. В то время как большинство хирургических исследований свидетельствуют о высоком риске злокачественных образований среди пациентов с ХАИТ, цитологические исследования этого не подтверждают. Роль аутоантител в процессах малигнизации неясна.

Материал и методы. Выполнено ретроспективное наблюдательное исследование пациентов, которым были выполнены тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) и/или хирургическое лечение. Уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и антитиреоидных антител (АТ) оценивались одновременно с ТАБ.

Результаты. 12,1% пациентов (599 из 4947) был диагностирован ХАИТ. Злокачественный или подозрительный на злокачественный цитологический результат был получен в 14,2% случаев при ХАИТ и в 15,2% других заболеваний. Отношение шансов (ОШ) злокачественных образований при ХАИТ составило 0,921 (0,716–1,183, $p = 0,51$). Из 1603 пациентов, которым было выполнено оперативное лечение, дифференцированный рак ЩЖ был диагностирован в 29,5% случаев на фоне ХАИТ и в 15,2% случаев других заболеваний (ОШ 2,33, 95% ДИ 1,403–3,854, $p < 0,001$). Сниженный уровень ТТГ ($< 0,4$ мЕд/л) ассоциировался с меньшей частотой злокачественных образований ЩЖ в популяции как по данным цитологических исследований, так и по данным хирургических вмешательств. Однако это не было подтверждено в подгруппе пациентов с ХАИТ. Никаких взаимосвязей между антителами к ЩЖ (к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину) и частотой малигнизации выявлено не было.

Заключение. Взаимосвязи между ХАИТ и раком ЩЖ цитологически не выявлено; положительная взаимосвязь по гистологическим данным определялась в силу смещения выборки. Сниженный уровень ТТГ ассоциируется с меньшим риском рака ЩЖ у больных с узловым зобом, что не доказано для пациентов с ХАИТ.

15. Динамика манифестации ЭОП [15]

Эпидемиология эндокринной офтальмопатии (ЭОП) может меняться. Целью данного исследования было выявление новых тенденций в проявлениях ЭОП по данным специализированных центров и специалистов первичного звена.

Методы. Выполнено проспективное наблюдательное исследование на базе центров Европейской группы по изучению ЭОП (EUGOGO). В исследование были включены все новые случаи ЭОП в течение 4 мес 2012 г. Фиксировались клинические и демографические характеристики пациентов, сроки тех или иных проявлений ЭОП и рекомендованное лечение. Данные сопоставлялись с результатами аналогичного исследования EUGOGO, проведенного в 2000 г.

Результаты. Демографические характеристики 269 пациентов 2012 г. оказались схожими с таковыми, полученными в 2000 г., включая частоту курения (40,0 vs 40,2%). Легкая (60,5 vs 41,2%, $p < 0,01$) и неактивная (63,2 vs 39,9%, $p < 0,01$) ЭОП оказалась более распространенной в 2012 г. Период времени с момента выявления заболевания ЩЖ до визита в центр EUGOGO (6 vs 16 мес) и с момента появления первых симптомов ЭОП (9 vs 16 мес) или диагностики ЭОП (6 vs 12 мес) до первой консультации в центре EUGOGO в 2012 г. оказался короче ($p < 0,01$). Не было выявлено отличий в первичном рекомендованном лечении, кроме хирургического, которое в 2012 г. с большей частотой назначалось при легкой неактивной ЭОП (27,3 vs 17%, $p < 0,05$). Кроме того, прием селена также в 2012 г. был рекомендован значительно чаще, чем в 2000 г. (21,2% vs 0%, $p < 0,01$).

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что клинические характеристики ЭОП могут меняться со временем в европейской популяции.

Список литературы

1. Ahn D, Ho Sohn J, Han Jeon J. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: incidence, risk factors, and clinical characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;jc.2015-3997. doi: 10.1210/jc.2015-3997.
2. Arpacı D, Gurkan Tocoglu A, Yilmaz S, et al. Epicardial adipose tissue thickness in patients with subclinical hypothyroidism and the relationship thereof with visceral adipose tissue thickness. *J Clin Med Res.* 2016;8(3):215-219. doi: 10.14740/jocmr2460w.

3. Maqdasy S, Batisse-Lignier M, Auclair C, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis recurrence after amiodarone reintroduction. *The American Journal of Cardiology.* 2016;117(7):1112-1116. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.01.003.
4. Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB, et al. Outcomes in relapsed Graves' disease patients following radioiodine or prolonged low dose of methimazole treatment. *Thyroid.* 2015;25(12):1282-1290. doi: 10.1089/thy.2015.0195.
5. Patel D, Kitahara CM, Park Y, et al. Thyroid cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drug use: A pooled analysis of patients older than 40 years of age. *Thyroid.* 2015;25(12):1355-1362. doi: 10.1089/thy.2015.0198.
6. Pakkila F, Mannisto T, Hartikainen AL, et al. Maternal and child's thyroid function and child's intellect and scholastic performance. *Thyroid.* 2015;25(12):1363-1374. doi: 10.1089/thy.2015.0197.
7. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, et al. Effects of pregnancy on papillary microcarcinomas of the thyroid re-evaluated in the entire patient series at Kuma hospital. *Thyroid.* 2016;26(1):156-160. doi: 10.1089/thy.2015.0393.
8. Liu X, Medici M, Kwong N, et al. Bethesda categorization of thyroid nodule cytology and prediction of thyroid cancer type and prognosis. *Thyroid.* 2016;26(2):256-261. doi: 10.1089/thy.2015.0376.
9. Jespersen S, Nygaard B, Kristensen LO. Methylprednisolone pulse treatment of Graves' ophthalmopathy is not associated with secondary adrenocortical insufficiency. *Eur Thyroid J.* 2015;4(4):222-225. doi: 10.1159/000440834.
10. Suwannasarn M, Jongjaroenprasert W, Chayangsu P, et al. Single measurement of intact parathyroid hormone after thyroidectomy can predict transient and permanent hypoparathyroidism: a prospective study. *Asian J Surg.* 2016. doi: 10.1016/j.asjsur.2015.11.005.
11. Staniforth JU, Erdirimanne S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2016;27:118-125. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.11.027.
12. Boj-Carceller D, Sanz-Paris A, Sanchez-Oriz E, et al. Treatment of subclinical hyperthyroidism: Effect on body composition. *Nutr Hosp.* 2015;32(5):2331-2337. doi: 10.3305/nh.2015.32.5.9660.
13. Lee YY, Tam KW, Lin YM, et al. Recombinant human thyrotropin before (131)I therapy in patients with nodular goitre: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(5):702-710. doi: 10.1111/cen.12654.
14. Gabalec F, Srbova L, Nova M, et al. Impact of Hashimoto's thyroiditis, TSH levels, and anti-thyroid antibody positivity on differentiated thyroid carcinoma incidence. *Endokrynol Pol.* 2016;67(1):48-53. doi: 10.5603/EP.a2016.0022.
15. Perros P, Zarkovic M, Azzolini C, et al. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(11):1531-1535. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306733.

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

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