

Новости мировой тиреологии

Новости мировой тиреологии (выпуск 2, 2016)

*Мануйлова Ю.А., Мошенина С.Э., Амосова М.В.**ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия*

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

Ключевые слова: щитовидная железа, терапия радиоактивным йодом, витамин D, тироксин, субклинический гипотиреоз, гиперпролактинемия.

World thyroidology news (#2 2016)

*Manuylova Y.A., Moshenina S.E., Amosova M.V.**First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation*

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

Key words: thyroid gland, ¹³¹Iodine treatment, vitamin D, thyroxine, subclinical hypothyroidism, hyperprolactinemia.

1. Цена и качество методов лечения болезни Грейвса [1]

В настоящее время существует недостаточно информации об экономической эффективности терапии болезни Грейвса (БГ). В данном исследовании представлен анализ сравнения экономической эффективности различных видов лечения БГ в Англии и Австралии: терапии радиоактивным йодом (РЙТ), тиреостатической терапии (ТСТ) и тотальной тиреоидэктомии (ТТ).

Методы. Для оценки количества качественных лет жизни, полученных в результате медицинского вмешательства (QUALYs), использовалась марковская модель, в которую были включены следующие параметры: эффективность терапии, частота рецидивов и осложнений, возможных при каждом методе лечения, и альтернативные методы терапии второй линии. Также выполнялся односторонний анализ чувствительности. Стоимость представлена в фунтах стерлингов (£) или австралийских долларах (AUD), курс 2015 г.

Результаты. Согласно полученным данным, РЙТ являлась наименее затратным методом лечения в обеих странах: в Англии – £5425; QUALYs 34,73, в Австралии – AUD 5601; QUALYs 30,97. ТСТ возможно рассматривать в качестве экономически обоснованной альтернативы РЙТ (£16,866; 35,17 QUALYs; инкрементальное соотношение “затраты–эффективность” (ICER) £26,279 на QUALY для Англии; AUD 8,924; 31,37 QUALYs; ICER AUD 9,687 на QUALY для Австралии), в то время как ТТ не показала экономическую целесообразность (£7,115; QUALYs

33,93 для Англии; AUD 15,668; 30,25 QUALYs для Австралии). При анализе чувствительности результаты не зависели от изменений стоимости, вероятности переходов и качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL); однако в Англии выявлена корреляция результатов с изменениями в HRQoL при гипотиреозе и эутиреозе на фоне ТСТ.

Заключение. РЙТ является наименее затратным методом лечения БГ. В обеих изучаемых странах использование ТСТ показало экономическую целесообразность, в то время как выполнение ТТ экономически невыгодно. Необходимо продолжение исследования HRQoL при болезни Грейвса.

2. Беременность после терапии радиоактивным йодом [2]

Целью настоящего исследования являлся анализ исходов беременности после терапии радиоактивным йодом (РЙТ) у пациенток репродуктивного возраста с болезнью Грейвса (БГ) и изучение влияния РЙТ на матерей и новорожденных. В исследование включены 257 беременных женщин с БГ, с 2009 по 2014 г. наблюдавшихся амбулаторно в отделении ядерной медицины, и 166 здоровых беременных из отделения акушерства Мемориального госпиталя Сунь-Ятсен.

Все пациентки были разделены на две группы в соответствии с получаемым ими лечением до включения в исследование: РЙТ ($n = 130$) и тиреостатическая терапия ($n = 127$). Не выявлено статистически значимых отличий в частоте преждевременных родов, (кроме более высокой частоты самопроеиз-

вольных аборт (отношение рисков (ОР) = 2,023) и родов с помощью кесарева сечения (ОР = 1,552) у пациенток с БГ), массе тела новорожденных и доле детей с низкой массой тела, а также в соотношении мальчики/девочки (кроме более высокой частоты самопроизвольных абортов (отношение рисков (ОР) = 2,023) и родов с помощью кесарева сечения (ОР = 1,552) у пациенток с БГ) ($p > 0,05$). Частота внутриматочного ограничения роста также не отличалась между двумя группами: 8 (3%) среди женщин с БГ по сравнению с 2 (1,2%) в контрольной группе. Исходы беременности не имели статистически достоверных различий у пациенток первой группы, получавших различную терапию, и у здоровых беременных женщин. Среди пациенток, подвергшихся РЙТ, несмотря на различную терапию во время гестационного периода (пропилтиоурацил, левотироксин, отсутствие лечения), не выявлено достоверных различий в исходах беременности.

У пациенток с БГ, получавших РЙТ, исходы беременности и родов не отличались от таковых у здоровых женщин при условии выполнения РЙТ по меньшей мере за 6 мес до наступления беременности и достижения эутиреоза на фоне тиреостатической или заместительной терапии до и в течение всего гестационного периода.

3. Циркулирующая микроРНК и болезнь Грейвса [3]

Изучение роли циркулирующей микроРНК предоставит новые сведения о патогенезе заболевания и его клинической картине. Циркулирующая микроРНК, так же как и экзосомальная микроРНК, способна регулировать различные процессы, обеспечивающие межклеточные взаимодействия. Однако ранее не изучалась связь циркулирующей микроРНК и активности болезни Грейвса (БГ). Целью данного исследования являлось установление корреляции между циркулирующей микроРНК и активностью БГ и выявление роли экзосом в патогенезе этого заболевания.

Методы. Циркулирующая мРНК исследовалась в сыворотке, полученной от 7 пациентов с рецидивирующей БГ, 7 пациентов с БГ в ремиссии и 7 здоровых людей из группы контроля; использовалась система miScript miRNA PCR Array. С целью изучения биологических свойств экзосом из сыворотки были выделены мононуклеарные клетки периферической крови с экзосомами. МикроРНК оценивалась с помощью ПЦР в реальном времени.

Результаты. Выявлено повышение циркулирующих miR-23b-5p и miR-92a-39 и снижение let-7g-3p и miR-339-5p у пациентов с БГ в ремиссии по сравнению с таковыми с рецидивирующей БГ ($p < 0,05$). Экзосомы у пациентов с рецидивирующей БГ стиму-

лировали экспрессию микроРНК ИЛ-1 и ФНО- α в отличие от экзосом у пациентов с БГ в ремиссии или контрольной группы.

Заключение. Продемонстрировано, что различные уровни циркулирующей микроРНК связаны с рецидивирующей БГ. Сывороточные экзосомы у пациентов с рецидивирующей БГ способны активировать клетки иммунной системы, участвующие в патогенезе этого заболевания.

4. Менопауза и уровень ТТГ [4]

Тиреоидные гормоны влияют на метаболизм липопротеидов, однако не до конца выяснено воздействие менопаузы на этот процесс. Целью настоящего исследования являлась оценка связи параметров липидного обмена и умеренного повышения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и выявление влияния менопаузы на эту связь.

Дизайн исследования. В поперечное исследование включено 2914 женщин (возраст 14–102 года) — участниц исследования SardiNIA.

Методы. Наличие корреляции между уровнем ТТГ и параметрами липидов крови определялось с помощью регрессионного анализа с учетом наличия/отсутствия менопаузы.

Результаты. У женщин в постменопаузе отмечались более низкие уровни ТТГ и более высокие уровни общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов, чем у женщин в пременопаузе ($p = 0,001$ или менее). В группе пациенток в пременопаузе после поправки на возраст, индекс массы тела, курение, уровень инсулина и гликемию выявлена корреляция между ТТГ и значениями общего холестерина ($\beta = 0,046$, $p = 0,010$), ЛПНП ($\beta = 0,044$, $p = 0,016$) и триглицеридов ($\beta = 0,085$, $p < 0,001$), однако не показана зависимость между уровнями ЛПВП и ТТГ. В группе женщин в постменопаузе продемонстрирована взаимосвязь уровней ТТГ и триглицеридов ($\beta = 0,103$, $p = 0,014$).

Заключение. Выявлено влияние менопаузального статуса на взаимосвязь умеренно повышенного уровня ТТГ и липидного спектра. Однако необходимо дальнейшее изучение этого воздействия.

5. Раннее назначение заместительной терапии после терапии радиоактивным йодом [5]

Цель. В настоящее время терапия радиоактивным йодом (РЙТ) широко применяется для лечения болезни Грейвса (БГ), однако длительно существующий манифестный гипотиреоз может сопровождаться рядом нарушений, снижающих качество жизни (КЖ) пациентов. Раннее назначение заместительной

терапии левотироксином (L-T₄) способно нивелировать это отрицательное влияние.

Методы. В мультицентрическое проспективное открытое рандомизированное исследование было включено 94 пациента с БГ, рандомно разделенных на группы: группа А (раннее назначение заместительной терапии L-T₄ ($n = 46$)) и группа В (стандартная тактика ведения ($n = 48$)). Первичной конечной точкой являлась оценка КЖ через 6 мес. Вторичная конечная точка была представлена уровнем КЖ, учитывающего исходы орбитопатии Грейвса, функцию щитовидной железы и безопасность.

Результаты. К 6 мес достигнута первичная конечная точка: результаты по шкале психического здоровья опросника SF-36 были значительно выше у пациентов группы А по сравнению с контрольной группой ($p = 0,009$). Остальные показатели опросника SF-36 и опросника оценки исходов у пациентов с заболеваниями щитовидной железы (ThyPRO) также значимо отличались между двумя группами, показывая лучшее КЖ у пациентов группы А.

После поправки на переменные тактика раннего назначения заместительной терапии L-T₄ являлась независимым фактором только для двух шкал опросника SF-36: психического и общего здоровья. Не выявлено отличий в состоянии ОГ, функции щитовидной железы и уровне АТрТТГ между двумя группами. Нежелательных сердечно-сосудистых событий не отмечено.

Заключение. Раннее назначение заместительной терапии L-T₄ после РИТ потенциально оказывает положительное влияние на КЖ пациентов. Последующие исследования необходимы для выработки оптимальной тактики ведения: доза левотироксина и период начала терапии.

6. Индекс массы тела и доза L-T₄ [6]

Введение. Расчет дозы левотироксина (L-T₄) в послеоперационном периоде в зависимости от веса зачастую не приводит к адекватной заместительной терапии для пациентов с избыточной или недостаточной массой тела. Ранее был разработан алгоритм расчета дозы L-T₄ в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Предполагается, что большее число пациентов достигнет эутиреоза в послеоперационном периоде при использовании данного протокола.

Дизайн исследования. Проспективное исследование было выполнено согласно ранее опубликованному протоколу расчета дозы левотироксина, основанному на ИМТ. Все совершеннолетние пациенты с выполненной тиреоидэктомией по поводу доброкачественного заболевания в период с 1 января 2011 г. по 31 декабря 2013 г., были включены в исследование; новый протокол был внедрен в октябре 2012 г. ТТГ сыворотки крови исследовали у всех пациентов

через 6–8 нед после операции, коррекция дозы была основана на уровне ТТГ.

Результаты. В исследование включены 330 пациентов, среди которых 54% выполнена тиреоидэктомия после внедрения протокола. Группы были сопоставимы по всем параметрам. До внедрения протокола доза левотироксина корректировалась исключительно по весу и только 25% пациентов достигали эутиреоза при последующем наблюдении. После внедрения протокола 39% пациентов находилось в эутиреоидном состоянии ($p = 0,01$). Процент пациентов в ятрогенном тиреотоксикозе остался неизменным (46 против 42%), однако наблюдалось значительное снижение числа пациентов, которые получили слишком маленькую дозу (29 против 19%, $p = 0,05$). Наиболее значительный эффект был выявлен у пациентов с низким и нормальным ИМТ, а также отмечены незначимые различия между мужчинами и женщинами.

Заключение. Несмотря на то что точный первичный расчет дозы левотироксина остается непростой задачей, данный протокол дозирования, который был разработан и внедрен в практику, улучшил качество лечения путем увеличения числа пациентов, достигших эутиреоза к первому послеоперационному посещению врача. Были внесены изменения в исходный вариант протокола для учета гендерных различий при расчете дозы.

7. Аутоиммунный тиреоидит у детей [7]

Терапия левотироксином (L-T₄) аутоиммунного тиреоидита у детей в эутиреоидном состоянии является спорным вопросом.

Материал и методы. Было проведено проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Из 79 пациентов в эутиреозе 59 продолжили участие в исследовании; 25 пациентов (21 девочка, 4 мальчика в возрасте $11,8 \pm 2,3$ года) получали левотироксин в средней дозе 1,6 мкг/кг (стандартное отклонение 0,8) ежедневно, и 34 (27 девочек и 7 мальчиков в возрасте $12,6 \pm 1,2$ года) не получали терапии. Пациентам с развившимся субклиническим гипотиреозом в течение периода последующего наблюдения ($n = 13$) был назначен L-T₄, и они были исключены из группы наблюдения. Объем щитовидной железы (определялся с помощью ультразвукового исследования), а также сывороточные уровни ТТГ, св.Т₄ и АТ-ТПО, АТ-ТГ как основные критерии эффективности оценивались каждые полгода в течение 36 мес.

Результаты. Исходно средний объем щитовидной железы (стандартное отклонение СО) составлял 2,5 в группе лечения и 1,6 в группе наблюдения. В ходе исследования наблюдалось постоянное сни-

жение среднего объема щитовидной железы (СО) с 2,13 (12-й месяц) до 1,12 (30-й месяц) в группе лечения, с дельтой объема щитовидной железы $-1,01$ (СО). В группе наблюдения средняя дельта объема щитовидной железы увеличилась до $+0,27$ (индекс стандартного отклонения). Изменения дельты объема щитовидной железы имели статистически значимые различия между группами, отмеченные на контрольных точках через 12 и 30 мес ($p < 0,05$). Левотироксин не оказывал влияния на функцию щитовидной железы и уровень тиреоидных антител сыворотки крови.

Заключение. Терапия левотиоксином может способствовать уменьшению объема щитовидной железы у детей с аутоиммунным тиреоидитом, находящихся в состоянии эутиреоза, однако данный эффект ограничен определенным периодом времени.

8. Узловые образования Bethesda III [8]

Введение. Оценка узловых образований щитовидной железы включает в себя ультразвуковое исследование (УЗИ) и цитологическое исследование согласно классификации Bethesda. Не существует достоверного единого мнения в отношении ведения пациентов с узловыми образованиями, классифицированными как Bethesda III. Целью данного исследования являлась оценка значимости УЗИ в определении злокачественности узловых образований.

Методы. В исследование были включены пациенты с узловыми образованиями, классифицированными как Bethesda III, перенесшие тиреоидэктомию с июля 2011 г. по июль 2013 г. Согласно установленным критериям включения, данные УЗИ были доступны для рассмотрения двумя наблюдателями, “ослепленными” по отношению к результатам гистологического заключения и выводам друг друга. Узловые образования были тщательно изучены по шести ультразвуковым показателям: гипоехогенность, неровные края, преобладание высоты над шириной образования, микрокальцинаты (МС), отсутствие гипоехогенного ободка (halo) и усиленный центральный кровоток.

Результаты. В исследование был включен 141 пациент (121 женщина), средний возраст составил 55 лет. Средний размер узлового образования определен как 25 мм. Степень злокачественности — 13%. Согласованность между двумя наблюдателями была от умеренной до очень сильной по всем 6 показателям (карра = 0,60–0,94). Однако только гипоехогенность, неровные края и микрокальцинаты являлись критериями злокачественности по данным однофакторного анализа (все $p < 0,002$). Логистический регрессионный анализ показал отношение шансов злокачественность/отсутствие злокачественности по гипоехогенности 4,8, неровным краям — 3,3 и микро-

кальцинатам — 4,0 (все $p < 0,05$). Положительное и отрицательное прогностическое значение для злокачественности при наличии одного или нескольких из этих трех критериев было 22 и 98% соответственно.

Заключение. Гипоехогенность, неровные края и микрокальцинаты являлись признаками злокачественности узловых образований Bethesda III. Кроме того, отрицательные прогностические признаки для любого из этих трех критериев были достаточно высоки; узловые образования с минимальным количеством критериев наименее вероятно относятся к злокачественным.

9. Пятилетний опыт использования классификации Bethesda [9]

Система Bethesda по оценке цитологии щитовидной железы (BSRTC) была разработана для упрощения терминологии тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) и улучшения клинического ведения пациента. Данное исследование оценивает эффективность использования BSRTC спустя 5 лет после его принятия в одном учреждении.

Методы. В общей сложности были изучены данные 1625 пациентов, перенесших тиреоидэктомию в период до принятия BSRTC (группа 1: июль 2007 г. — январь 2009 г.) и после принятия BSRTC (группа 2: февраль 2009 г. — сентябрь 2013 г.). Цитологические заключения в 1-й группе включали в себя: неинформативный пунктат, доброкачественную, фолликулярную опухоль, подозрение на рак и рак. Во 2-ю группу включены следующие заключения: атипия неопределенного значения или фолликулярные изменения неопределенного значения. Был проведен сравнительный анализ соотношения каждой категории по данным ТАБ и частоты выявления рака по данным цитологического заключения.

Результаты. 54% (187/3470) пациентов из 1-й группы выполнена предоперационная ТАБ, по сравнению с 61% (777/1278) пациентов из 2-й группы ($p = 0,02$). Результаты ТАБ 1-й группы включали в себя: 3% — неинформативные пунктаты, 48% — доброкачественные, 17% — фолликулярные, 13% — подозрение на рак, 19% — рак. Результаты 2-й группы включали в себя: 3% — неинформативные пунктаты, 36% — доброкачественные, 9% — фолликулярные, 8% — подозрение на рак, 18% — злокачественные, 26% — атипия неопределенного значения или фолликулярные изменения неопределенного значения. В группе 2 доля доброкачественных, фолликулярных и подозрительных на рак заключений ТАБ значительно уменьшилась ($p < 0,05$). В целом, в группе 2 было больше неопределенных заключений ТАБ (30 vs 43%; $p < 0,001$). Процент рака в изменениях, подозрительных на рак по данным ТАБ, увеличился с 44 до 65% ($p = 0,07$). Степень злокачественности атипии неопределенного

значения или фолликулярных изменений неопределенного значения составила 15%.

Заключение. С момента принятия BSRTC доля неинформативных заключений ТАБ увеличилась; однако увеличилась и диагностическая точность пунктов категории подозрительных на рак. Рекомендуется периодическая оценка использования, а также оценка частоты выявления рака в зависимости от цитологической категории в каждом учреждении с целью адаптирования их для врачей.

10. Аутоиммунный тиреозит и витамин D [10]

Целью данной работы являлась оценка состояния витамина D посредством исследования уровня 25(OH)D у пациентов с аутоиммунным тиреозитом в состоянии эутиреоза, которые живут и работают на солнечном острове Крит (Греция), а также оценка преимуществ добавления витамина D₃ к терапии аутоиммунного тиреозита у пациентов с его дефицитом.

Материалы и методы. В исследование включено 218 пациентов с аутоиммунным тиреозитом, белых жителей о. Крит (Греция), находящихся в состоянии эутиреоза: 180 женщин и 38 мужчин. Среди данных пациентов 186 (85,3%) имели дефицит витамина D, определяемый по уровню 25(OH)D в сыворотке крови <30 нг/мл. Средний возраст всех 218 пациентов с аутоиммунным тиреозитом составил $35,3 \pm 8,5$ года. Средний возраст 186 пациентов с дефицитом витамина D и аутоиммунным тиреозитом (173 женщины и 13 мужчин) составил $37,3 \pm 5,6$ года. 186 пациентов с дефицитом витамина D и аутоиммунным тиреозитом получали витамин D₃ (холекальциферол) перорально в дозе 1200–4000 МЕ ежедневно в течение 4 мес, ориентируясь на уровень 25(OH)D в сыворотке крови >40 нг/мл. Антропометрические параметры (рост, вес, окружность талии), систолическое и диастолическое артериальное давление, концентрация 25(OH)D в сыворотке крови, уровни ТТГ, св.Т₄, АТ-ТПО, АТ-ТГ, кальция и фосфора, а также данные ультразвукового исследования области почек оценивались до и после начала терапии холекальциферолом.

Результаты. Среди всех 218 пациентов только между уровнями 25(OH)D и АТ-ТПО в сыворотке крови отмечена значимая обратная корреляция. Кроме того, уровни АТ-ТПО были значительно выше среди 186/218 пациентов с аутоиммунным тиреозитом и дефицитом витамина D по сравнению с 32/218 пациентами с аутоиммунным тиреозитом, но без дефицита витамина D (364 ± 181 МЕ/мл по сравнению с $115,8 \pm 37,1$ МЕ/мл, $p < 0,0001$). Присоединение холекальциферола 186 пациентам с аутоиммунным тиреозитом и дефицитом витамина D способство-

вало значительному снижению (20,3%) уровня АТ-ТПО. Также по окончании 4-месячного периода исследования индекс массы тела, уровни АТ-ТГ и ТТГ снизились на 2,2, 5,3 и 4% соответственно, данные изменения не были значимыми. Никаких изменений по данным УЗИ выявлено не было.

Заключение. Большинство (85,3%) белых пациентов из Греции, которые живут и работают на о. Крит, с аутоиммунным тиреозитом, вошедших в исследование, имели низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови, что находилось в обратно пропорциональном соотношении с уровнями АТ-ТПО в сыворотке. После 4 мес приема холекальциферола 186 пациентами с аутоиммунным тиреозитом и дефицитом витамина D отмечено значительное снижение (20,3%) уровня АТ-ТПО. Данные результаты дают возможность предположить, что дефицит витамина D может быть связан патогенезом аутоиммунного тиреозита и что дополнительный прием холекальциферола способен оказать положительное влияние на течение аутоиммунного тиреозита.

11. Уровень свободного тироксина и риск гестационного диабета [11]

В настоящее время имеются данные об ассоциации гестационного сахарного диабета (ГСД) с низким уровнем свободного тироксина (св.Т₄) во втором и третьем триместрах беременности. Однако нет сведений о такой закономерности для первого триместра. Проведено исследование FaSTER (First and Second Evaluation of Risk), которое должно было выявить связь между низким уровнем св.Т₄, весом матери и развитием ГСД. В исследовании приняла участие 9351 женщина в состоянии эутиреоза, у 272 из них впоследствии был диагностирован ГСД. Уровни ТТГ, св.Т₄ и антител к тиреопероксидазе оценивались на 11–14-й неделях беременности (первый триместр) и на 15–18-й неделях (второй триместр). Ранее сообщалось о наличии отрицательной корреляции между уровнем св.Т₄ во втором триместре беременности и весом матери. При анализе данных было показано, что женщины с ГСД были значительно старше (32 года по сравнению с 28) и имели большую массу тела (75 кг по сравнению с 64,5), чем женщины без ГСД. Именно вес женщины и ее возраст, а не уровень ТТГ в большей степени связаны с уровнем св.Т₄. Взаимосвязь св.Т₄/ГСД усиливается по мере увеличения срока гестации. В исследовании FaSTER избыточная масса тела матери ассоциировалась как с низким уровнем св.Т₄, так и с высоким риском ГСД во втором триместре. Как известно, действие периферической дейодиназы приводит к увеличению потребления калорий и увеличению веса. Таким образом, низкий св.Т₄ является маркером активности

дейодиназы, являющейся субстратом для трансформации св.Т₄ в св.Т₃, активный гормон, отвечающий за углеводный обмен.

12. Рак молочной железы и тиреоидная патология [12]

Целью данного исследования явилась оценка взаимосвязи рака молочной железы с заболеваниями щитовидной железы. Выполнено множество исследований по выявлению возможных ассоциаций между этими двумя заболеваниями, однако эти данные очень разнятся. Представленное исследование включало информацию о 867 пациентах с раком молочной железы (862 женщины и 5 мужчин, средний возраст 61 год), из которых 141 человек также имел патологию щитовидной железы, проводилась оценка рецидивов заболеваний щитовидной железы и их связи с различными типами рака молочной железы. Была установлена взаимосвязь между раком молочной железы, диагностированным после наступления менопаузы, и заболеваниями щитовидной железы ($p < 0,003$). Кроме того, была проанализирована связь между хроническим аутоиммунным тиреоидитом и раком груди, диагностированным до наступления менопаузы ($p < 0,05$).

При анализе рецепторного профиля карциномы молочной железы выявлено увеличение экспрессии эстрогеновых рецепторов у пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом по сравнению с пациентами с другими заболеваниями щитовидной железы ($p < 0,03$). С другой стороны, не получены различия с группой пациентов, имеющих другую патологию железы или “здоровую” щитовидную железу ($p < 1,00$). Не удалось выявить другие статистически значимые ассоциации с раком молочной железы, такие как семейный анамнез, размеры опухоли, наличие метастазов в лимфоузлах, отдаленные метастазы, клинические и патологоанатомические стадии, степень дифференцировки и экспрессии Ki67, p53 и her2 в двух основных группах с патологией щитовидной железы и без таковой. Кроме того, не было других статистически значимых связей между развитием гипотиреоза или тиреотоксикоза и раком молочной железы.

13. Предоперационное назначение раствора Люголя [13]

В данное контролируемое рандомизированное проспективное когортное исследование включено 40 пациентов, подвергшихся хирургическому лечению тиреотоксикоза. Все пациенты были разделены на две группы: пациенты, которым проводилось предоперационное лечение раствором Люголя, и группа без данной терапии. Третья группа включала в себя здоровых взрослых людей без признаков гипертирео-

за. Артерии щитовидной железы были исследованы с помощью цветового доплеровского картирования. Всем пациентам оценивались уровни св.Т₃, св.Т₄, ТТГ, определены объем щитовидной железы и индекс резистентности четырех основных тиреоидных артерий.

У пациентов 1-й и 2-й групп значимых отличий между полом, предоперационным уровнем тиреоидных гормонов, объемом щитовидной железы не выявлено. Кровоток в тиреоидных артериях у пациентов 1-й группы был значительно ниже, чем у пациентов 2-й группы. Возраст, пол, уровни тиреоидных гормонов и ТТГ, объем щитовидной железы, скорость кровотока и лечение раствором Люголя были включены в качестве независимых переменных. Терапия раствором Люголя привела к снижению уровня интраоперационной кровопотери в 7,4 раза (доверительный интервал 1,02–58,46, $p = 0,001$).

Таким образом, предоперационное лечение раствором Люголя является важным независимым фактором интраоперационной кровопотери. Оно способствует уменьшению скорости кровотока и интраоперационной кровопотери при тиреоидэктомии.

14. Субклинический гипотиреоз и гиперпролактинемия [14]

Гиперпролактинемия выявляется у 0–57% пациентов с первичным гипотиреозом. Данные о гиперпролактинемии при субклиническом гипотиреозе скудны. Целью исследования являлось выявление распространенности и предрасполагающих факторов к развитию гиперпролактинемии при субклиническом гипотиреозе.

Методы. У пациентов с нормальной функцией щитовидной железы, субклиническим или первичным гипотиреозом исследовали уровни пролактина, гонадотропинов, тестостерона и эстрадиола. Беременные женщины, пациенты с аденомами гипофиза, вторичным гипотиреозом, тиреотоксикозом, коморбидными состояниями и лекарственно-индуцированной гиперпролактинемией были исключены.

Результаты. Из 4950 скринированных пациентов анализ данных проводился 2848. Гиперпролактинемия чаще выявлялась у пациентов с первичным гипотиреозом (женщины/мужчины = 42,95/39,53%). Распространенность гиперпролактинемии при субклиническом гипотиреозе с ТТГ 5–7,5, 7,5–10, более 10 мМЕ/л составила у женщин/мужчин 25,56/20,73%, 49,07/50% и 61,43/35,71% соответственно ($p < 0,001$). Значимая положительная корреляция между уровнями ТТГ и пролактина отмечалась при субклиническом и первичном гипотиреозе. У женщин с первичным гипотиреозом выявлен низкий уровень тестостерона. У мужчин с субклиническим и первичным гипотиреозом уровень эстрадиола в сыворотке был

достоверно выше, а тестостерона — достоверно ниже. Регрессионный анализ показал, что уровни ТТГ и св.Т₄ являются лучшими предикторами уровня сывроточного пролактина у обоих полов.

Выводы. Гиперпролактинемия является частой патологией, сочетающейся с субклиническим гипотиреозом, особенно у лиц с ТТГ > 7,5 мМе/л. Было подтверждено, что уровень ТТГ ≥ 7,51 мМе/л у женщин и ≥ 8,33 мМе/л у мужчин имел чувствительность ≈ 50%, а также очень высокую специфичность (>90%) в диагностике гиперпролактинемии. Проведение скрининга на уровень пролактина может быть оправдано при субклиническом гипотиреозе с ТТГ > 7,5 мМе/л и может стать показанием для лечения гипотиреоза.

15. Тиреоидит Риделя [15]

Положительные IgG4 плазмы были представлены как маркеры тиреоидита Риделя (РТ) и тиреоидита Хашимото (ХТ). Эти клетки являются отличительной чертой IgG4-связанной болезни (IgG4-RD). Цель работы заключалась в определении, является ли РТ частью IgG4-RD спектра.

Исследование представляет собой “случай—контроль”. Для анализа были отобраны данные историй болезни пациентов с РТ за период 1958—2008 гг., содержащих достаточное количество материала для иммунотипирования IgG4. Контролем служили пациенты с ХТ, сходные по возрасту и полу, с аналогичными критериями.

Результаты. Были проанализированы шесть пар РТ и ХТ. Средний возраст пациентов составлял 44,7 года. В обеих группах 5 из 6 случаев имели положительное окрашивание IgG4. Среднее количество IgG4+ клеток/ HPF составило $3,2 \pm 3,0$ (РТ) по сравнению с $0,9 \pm 0,7$ (ХТ) ($p = 0,15$) для участков с фиброзом и $2,1 \pm 2,3$ и $1,0 \pm 0,8$ ($p = 0,39$) для участков с лимфоидной инфильтрацией. Количество IgG4+ клеток при РТ обратно коррелировало с длительностью заболевания ($p = 0,046$). Три случая РТ были ассоциированы с IgG4-RD спектром, в то время как ни один из случаев ХТ не удовлетворял таким условиям.

Выводы. Тиреоидит Риделя является составной частью IgG4-связанной болезни с плотностью IgG4+ лимфоцитарного инфильтрата, зависимой от длительности заболевания. В этом небольшом исследовании не выявлено различий в инфильтрации IgG4 между РТ и ХТ, что сводит ценность этого маркера в диагностике РТ к минимуму.

Мануйлова Юлия Александровна — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия. **Мошенина Софья Эдуардовна** — врач-эндокринолог УКБ №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия. **Амосова Мария Вадимовна** — аспирант кафедры эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия.

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

Список литературы

1. Donovan P, McLeod D, Little R, Gordon L. Cost-utility analysis comparing radioactive iodine, antithyroid drugs and total thyroidectomy for primary treatment of Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2016. doi: 10.1530/EJE-16-0527.
2. Zhang LH, Li JY, Tian Q, et al. Follow-up and evaluation of the pregnancy outcome in women of reproductive age with Graves' disease after ¹³¹Iodine treatment. *J Radiat Res.* 2016. doi: 10.1093/jrr/trw049.
3. Hiratsuka I, Yamada H, Munetsuna E, et al. Circulating microRNAs in Graves' disease in relation to clinical activity. *Thyroid.* 2016. doi: 10.1089/thy.2016.0062.
4. Delitala AP, Steri M, Pilia MG, et al. Menopause modulates the association between thyrotropin levels and lipid parameters: The SardiNIA study. *Maturitas.* 2016;92:30-34. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.07.003.
5. Taieb D, Bournaud C, Eberle MC, et al. Quality of life, clinical outcomes and safety of early prophylactic levothyroxine administration in patients with Graves' hyperthyroidism undergoing radioiodine therapy: a randomized controlled study. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(4):491-502. doi: 10.1530/EJE-15-1099.
6. Elfenbein DM, Schaefer S, Shumway C, et al. Prospective intervention of a novel levothyroxine dosing protocol based on body mass index after thyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2016;222(1):83-88. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.10.005.
7. Dorr HG, Bettendorf M, Binder G, et al. Levothyroxine treatment of euthyroid children with autoimmune Hashimoto thyroiditis: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(4):266-274. doi: 10.1159/000437140.
8. Norlen O, Popadich A, Kruijff S, et al. Bethesda III thyroid nodules: the role of ultrasound in clinical decision making. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(11):3528-3533. doi: 10.1245/s10434-014-3749-8.
9. Kiernan CM, Broome JT, Solorzano CC. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a single-center experience over 5 years. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(11):3522-3527. doi: 10.1245/s10434-014-3743-1.
10. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, et al. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med.* 2015;18(3):222-227.
11. Haddow JE, Craig WY, Neveux LM, et al. Free thyroxine during early pregnancy and risk for gestational diabetes. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149065. doi: 10.1371/journal.pone.0149065.
12. Chiappa C, Rovera F, Rausei S, et al. Breast cancer and thyroid diseases: analysis of 867 consecutive cases. *J Endocrinol Invest.* 2016. doi: 10.1007/s40618-016-0543-4.
13. Yilmaz Y, Kamer KE, Ureyen O, et al. The effect of preoperative Lugol's iodine on intraoperative bleeding in patients with hyperthyroidism. *Ann Med Surg (Lond).* 2016;9:53-57. doi: 10.1016/j.amsu.2016.06.002.
14. Sharma LK, Sharma N, Gadpayle AK, Dutta D. Prevalence and predictors of hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. *Eur J Intern Med.* 2016. doi: 10.1016/j.ejim.2016.07.012.
15. Stan MN, Sonawane V, Sebo TJ, et al. Riedel's thyroiditis association with IgG4-related disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016. doi: 10.1111/cen.13238.