

Материалы 32-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации

¹Джордж Кагали, ²Питер Смит

Перевод и комментарии В.В. Фадеева

Корреспонденция:

¹Department of Medicine I,
Gutenberg University Hospital,
Langenbeckstr. 1,
55131 Mainz,
Germany; E-Mail: gkahaly@mail.uni-mainz.de

²UCD Conway Institute of Biomolecular & Biomedical Research,
Belfield, Dublin 4,
Ireland;
E-Mail: ppa.smyth@ucd.ie

Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

В России издается при поддержке компании «Никомед».

Серия публикаций компании Мерк KGaA, Дармштадт, Германия.

В серии публикуются работы крупных международных экспертов в области тиреоидологии с целью передачи обширного опыта, накопленного авторами в их области, широкому кругу врачей, сталкивающихся с проблемами диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы.

Ответственная за издание со стороны фирмы Мерк KGaA, Дармштадт, Германия:
Зигрид Бутц (Sigrid Butz, M.D.).

Thyroid international 1 – 2008

Merck KGaA, Darmstadt, Germany – D-64271 Darmstadt

В России при поддержке компании «Никомед»

ISSN 0946-5464

Thyroid International (на русском языке)

В России – под редакцией профессора В.В. Фадеева

Ответственная за издание от компании «Никомед»:

менеджер по эндокринологии И.Р. Федак

Обложка: Ночной Лейпциг

Материалы 32-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации

32 ежегодный съезд Европейской Тиреологической Ассоциации (ЕТА) состоялся в Университете Лейпцига, который в 2009 году будет отмечать 600 лет со дня основания. Съезд собрал очень много участников: было зарегистрировано 700 человек из 50 стран, при этом было представлено 265 устных и постерных докладов. Оргкомитет съезда во главе с новым президентом ЕТА Йозефом Кёрле и командой местных организаторов во главе с Ральфом Пашке составили весьма продуктивную научную программу, которая благодаря участию Андреи Пашке была дополнена запоминающейся культурной программой. Последняя началась церемонией открытия в музее современного изящного искусства, включала очень интересную экскурсию по городу, и закончилась в историческом месте – подвале Ауэрбаха, который описан Гёте в «Фаусте». Несмотря на то, что большинству делегатов были известны многие факты истории Лейпцига, постепенно его вклад в европейскую и мировую историю и культуру стал ещё очевиднее. Нельзя было не вспомнить самого известного гражданина Лейпцига Иоганна Себастьяна Баха, а также другого выдающегося композитора Феликса

Мендельсона, который как и Бах был дирижером в церкви Святого Томаса. Среди исторических мест Лейпцига нельзя не упомянуть Памятник Битвы Народов, установленный в честь крупнейшего сражения в 1813 году, которым закончилась эра Наполеона, а также церковь Святого Николая в центре города – одно из мест, где зарождалась мирная революция 1989 года, которой также закончилась большая эра. Наконец, в подвале Ауэрбаха делегаты были тронуты фрагментом из «Фауста» Гёте, а также тем, как под конец вечера президент Латиноамериканской Тиреологической Ассоциации (LATS) Ханс Граф взялся за скрипку. Как и на всех прошлых съездах ЕТА, своим успехом это мероприятие обязано локальному оргкомитету – Ральфу Пашке и его команде, которая выказала не только гордость своим городом, но и обеспечила хорошее финансирование съезда.

Этот обзор не может вместить всех вопросов, которые обсуждались на съезде – среди них мы с Джорджем Кагали отобрали наиболее нам интересные сообщения. Текст рефератов всех работ, которые были приняты на съезде, доступны на сайте ЕТА (<http://www.eurothyroid.com>).

*Питер Смит,
главный редактор
Thyroid International*

Сателлитные симпозиумы

Как это почти всегда бывает на съездах ЕТА, основной научной программе предшествовали два сателлитных симпозиума: заседание Европейской Рабочей группы по изучению рака (ЕТА-CRN) и региональная конференция ICCIDD по Восточной и Центральной Европе.

ICCIDD

Региональная конференция ICCIDD по Восточной и Центральной Европе была названа «Научный симпозиум Франсуа Деланжа» в память о нашем дорогом коллеге профессоре Франсуа Деланже (Брюссель), который умер 15 июня 2007 года, чей уход лишил нас передового бойца в битве с йодным дефицитом. Симпозиум начался речью *Альдо Пинкера* (Пиза), чей адрес напомнил собравшимся о колоссальном вкладе Франсуа Деланжа в изучение проблемы йодного дефицита и тех преимуществах, которые несет его ликвидация для будущих поколений. В следующем докладе *Annette Grüters* (Берлин) представила значение тиреоидных гормонов для фетального и неонатального развития. Был сделан акцент на корреляции уровня потребления йода с неврологическими нарушениями вплоть до кретинизма. Несмотря на то, что йодный дефицит был обнаружен во многих регионах мира, решению этой проблемы далеко не всегда уделяется должное внимание. Даже в достаточно обеспеченных Европейских странах распространенность йододефицитных областей остается недопустимо высокой, что, в какой-то степени, может способствовать увеличению распространенности неонатального гипотиреоза (транзиторной неонатальной гипертиротропинемии). Тем не менее, было подчеркнуто, что основной причиной неонатального гипотиреоза является врожденный гипотиреоз вследствие дисгенезии щитовидной железы (ЩЖ). Профессор Грютерс напомнила аудитории, что на сегодняшний день в мире скринингом не охвачены до 75% новорожденных. Универсальный же скрининг может осуществляться при выделении средств в размере около 15 млн. долларов США и потенциально может выявлять около 30 тысяч детей с врожденным гипо-

тиреозом в год. Несмотря на то, что эффективность скрининга на врожденный гипотиреоз хорошо известна, во многих развивающихся странах он не проводится, поскольку больший приоритет там признан за другими заболеваниями. Председатель локального оргкомитета *Ralf Paschke* (Leipzig) представил доклад о роли генетических факторов в патогенезе зоба. Мутация таких белков, как тиреоглобулин (ТГ), натрий-йодидный симпортер (NIS), тиреоидная пероксидаза (ТПО) в отдельных случаях могут быть причиной формирования зоба. Для изучения этого феномена проф. Пашке предложил организовать популяционное исследование случай-контроль. Кроме того, обсуждался патогенез «горячих» и «холодных» узлов, в частности роль активирующих мутаций в развитии функциональной автономии ЩЖ. Проф. *Mariotti* (Калгари) описал влияние факторов окружающей среды на развитие аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Особое внимание уделялось вопросам возможного повышения распространенности аутоиммунной патологии ЩЖ на фоне программ йодной профилактики. Нередко отмечается прямая корреляция распространенности зоба и носительства антител к ЩЖ, в связи с чем последнее нередко рассматривается как результат йодного дефицита. Было подчеркнуто, что если в популяции высокая распространенность зоба, это, в первую очередь, свидетельствует об эндемическом йодном дефиците, а не о высокой распространенности аутоиммунных тиреопатий. Вторая часть симпозиума была посвящена современному состоянию йодной профилактики.

Проф. *Zimmermann* (Цюрих) представил данные ВОЗ за 2007 год о глобальном состоянии проблемы йодного дефицита. По представленным данным во всем мире около 31% детей школьного возраста не защищены от йодного дефицита; в Европе эта цифра значительно больше и составляет 52%. По имеющимся данным, медиана йодурии также остается наиболее низкой в Европе. Были представлены данные многих национальных исследований, результаты которых могут недоучитывать выраженность

йодного дефицита на более мелком региональном уровне. Была подчеркнута необходимость концентрировать усилия в отношении профилактики йодного дефицита на беременных женщинах и новорожденных, которые подвержены наибольшему риску. В соответствии с докладом UNICEF, происходит постепенный глобальный рост йодирования соли в мире: от менее 20% в 1990, к 66% в 2006, до 70% в 2007. Несмотря на этот прогресс, проблема ещё далека от разрешения, особенно в развивающихся странах.

Szybinski (Краков) сделал сообщение о результатах консультаций ВОЗ в Париже и Люксембурге. Было подчеркнуто, что современные компании, направленные на снижение уровня потребления соли, могут привести к снижению потребления йода. Возможными путями решения этой проблемы может быть увеличение содержания йода в соли или дополнительное йодирование других продуктов.

Vitti (Пиза) также обратил внимание на политику последних лет, направленную на снижение потребления соли. Только в 4 странах Евросоюза функционирует обязательное (законодательное) йодирование соли. В остальных странах для этого используются другие механизмы регулирования. Докладчик подчеркнул, что для достижения адекватного потребления соли должны обязательно йодироваться и обработанные продукты питания, и полуфабрикаты.

Рабочая группа ETA по изучению рака щитовидной железы (ETA-CRN)

Основными проблемами, которые обсуждались на 7-м заседании ETA-CRN, были отдаленные результаты супрессивной терапии L-T₄ при раке ЩЖ и эпидемиология высокодифференцированного рака ЩЖ (ВДРЩЖ). В своем обзорном докладе результатов клинических исследований президент Американской Тиреологической Ассоциации (ATA) *David Cooper* (Балтимор) подчеркнул, что ключевым принципом лечения пациентов, получивших радикальное лечение по поводу ВДРЩЖ, является супрессивная терапия. Данные ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что такая терапия способствует предотвращению персистенции

заболевания и увеличивает продолжительность жизни. Недавние отчеты Американского Регистра рака ЩЖ (*Jonklaas et al., Thyroid 2006*) проанализировали результаты лечения 1548 пациентов на протяжении, в среднем, 3,8 лет (0 – 14 лет). На основании мультивариантного анализа было показано, что наибольшая супрессия ТТГ ассоциирована с улучшением общей продолжительности жизни пациентов на II, III и IV стадиях заболевания. Рекомендации как ATA, так и ETA по лечению ВДРЩЖ предлагают подразделять степени супрессии ТТГ, базируясь на основании степени риска персистенции заболевания для каждого конкретного пациента. Тем не менее, ни те, ни другие рекомендации не берут в расчет риск, который для отдельных пациентов имеет назначение супрессивных доз препаратов тиреоидных гормонов. В перспективе должны разработаться новые варианты супрессии ТТГ, которые не будут сопровождаться явным или субклиническим тиреотоксикозом. К возможным вариантам относится использование производных ретиноевой кислоты, таких как баксаротен, который подавляет выработку ТТГ на центральном уровне, а также аналогов тиреоидных гормонов, которые бы подавляли продукцию ТТГ и при этом оказывали минимальные эффекты на сердце и костную ткань. Разработка такого рода стратегии может привести к увеличению как безопасности, так и эффективности лечения пациентов с раком ЩЖ.

Biondi (Неаполь) представил доклад о сердечно-сосудистом риске для пациентов с ВДРЩЖ, получающих супрессивную терапию. Побочные эффекты подразделяются на ближайшие, обусловленные электрофизиологическими эффектами тиреоидных гормонов на сердце, и отдаленными, развивающимися вследствие усиления работы сердца. Супрессивная терапия L-T₄ может индуцировать увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышение риска развития суправентрикулярных аритмий с увеличением массы левого желудочка. Она часто сопровождается нарушением диастолической функции, а иногда снижением эффективности систолы и снижением толерантности к нагрузке. Повышенный риск фибрилляции предсердий хорошо доказан у пожилых пациентов с субкли-

ническим тиреотоксикозом. Кроме того, β -адреноблокаторы уменьшают ЧСС и массу левого желудочка, улучшая как диастолическую, так и систолическую функцию в условиях нагрузки, то есть способствуют предотвращению побочных эффектов супрессивной терапии и улучшают качество жизни пациентов.

Спорным остается вопрос о том, способствует ли супрессивная терапия или эндогенный субклинический тиреотоксикоз остеопении и повышению риска развития переломов костей. По мнению *Williams* (Лондон), опубликованные на сегодняшний день данные в этой области очень часто содержат противоречия и в них пока нет четких ответов, несмотря на то, что уже была проведена целая серия поперечных, ретроспективных популяционных и относительно небольших проспективных исследований, а также мета-анализов; возможно, это связано с тем, что отдельные исследования включают гетерогенные группы пациентов и часто не отслеживают должным образом ряд вмешивающихся факторов. Другим недостатком опубликованных исследований является небольшой объем выборок и относительно короткий период наблюдения за пациентами, что препятствует оценке реальных конечных точек, а именно вероятности развития переломов. Недавнее исследование, предпринятое на большой выборке женщин в постменопаузе, предварительно обнаружило отсутствие отличий по минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в основной и контрольной группах, но в дальнейшем выяснилось, что среди лиц со сниженным ТТГ была выше частота переломов. Таким образом, может оказаться, что повышенный риск переломов, как следствие избытка тиреоидных гормонов, может не зависеть от измеренной МПКТ, то есть костная денситометрия может иметь низкую чувствительность в плане предсказания риска переломов при тиреотоксикозе. Отсюда можно заключить, что при тиреотоксикозе потеря костной ткани является результатом изменений микроархитектоники кости, которые не выявляются современными методами.

Доклад, озаглавленный «повышение заболеваемости раком щитовидной железы: факт или

вымысел?» был сделан *Elisei* (Пиза). По данным ряда регистров, частота новых случаев ВДРЩЖ за последние 20–25 лет увеличилась. В США этот показатель возрос с 1982 года на 100000 населения с 3,1 у мужчин и 7,1 – у женщин, до, соответственно, 5,1 и 14,4 в 2004 году. Несмотря на это увеличение частоты новых случаев, смертность от ВДРЩЖ остается неизменной, составляя 0,3–0,4 случая на 100000 в год. Сходные с США данные были также получены из Франции, Германии, Финляндии и Италии. Многие генетические исследования случай-контроль выявили достаточно выраженную генетическую предрасположенность к ВДРЩЖ: риск для родственников первой линии родства превышает популяционный в 3–8 раз и этот риск оказывается одним из наибольших по сравнению с другими злокачественными новообразованиями. Как выясняется, рост частоты новых случаев ВДРЩЖ преимущественно определяется папиллярным раком малого размера; определенную роль здесь может играть и изменение классификации, в соответствии с которой часть фолликулярных форм рака отнесены к папиллярному, а также коррекция йодного дефицита, сопровождающаяся изменением соотношения папиллярного и фолликулярного рака в пользу первого. Тем не менее, наиболее вероятно, увеличение распространенности ВДРЩЖ в популяции связано с выявлением малых раков, которые могут существовать оккультно многие десятилетия, о чем свидетельствуют данные аутопсийных исследований.

Fugazzola (Милан) изучал возможную взаимосвязь между увеличением распространенности ВДРЩЖ и уровнем радиации. Как внешняя, так и внутренняя иррадиация вовлечены в канцерогенез ЩЖ. Небольшие дозы внешнего облучения области головы и шеи являются хорошо известным фактором риска развития как доброкачественных, так и злокачественных новообразований ЩЖ; кроме того риск развития рака ЩЖ повышается и при высокодозированном облучении в детском возрасте. Латентный период для злокачественных опухолей превышает 5 лет и остается повышенным до 20 – 25 лет после внешнего облучения. Кроме того, с ВДРЩЖ ассоциировано и облучение, вызванное ядерными катастрофами. Если говорить о молекулярных

механизмах, вовлеченных в радиационно-индуцированный канцерогенез, в настоящее время перестановки в Ret-онкогене идентифицированы в 60-70% радиационно-индуцированных папиллярных раков. В первую очередь, речь идет о детях, облученных при Чернобыльской аварии. Наиболее частыми перестановками в Ret-протоонкогене являются Ret/Ptc1 и Ret/Ptc3, которые возникают вследствие парацентрической инверсии длинного плеча 10-ой хромосомы, где расположены Ret и активационные гены.

Viola (Pisa) сообщил о том, что, по данным 15-летнего проспективного исследования, мутация BRAF V600E оказалась независимым неблагоприятным прогностическим фактором для пациентов с папиллярным раком ЩЖ. Соматические мутации BRAF V600E были обнаружены у 38 из 102 (37,3%) случаев спо-

радического папиллярного рака ЩЖ. Наличие этой мутации оказалось связано с худшим прогнозом для пациента, включая как высокий риск персистенции опухоли, так меньшую выживаемость. Среди всех известных прогностических факторов с худшим прогнозом (возраст, размер опухоли, метастазы в лимфоузлы, экстра tireоидная инвазия, отдаленные метастазы, стадия процесса), по данным универсального анализа, коррелировали только размер опухоли и наличие мутации BRAF V600E, для которых была выявлена независимая корреляция ($p = 0,01$). Ряд рабочих групп (*Romei, Пиза*) показали, что при мутациях BRAF V600E в клетках папиллярного рака снижается экспрессия мРНК NIS и ТПО; это позволяет предположить, что мутации BRAF могут играть роль в процессе дедифференцировки опухоли.

Основные темы конгресса Рак щитовидной железы

Премия компании Мерк: James Fagin (Нью-Йорк)

Премияльная лекция профессора Фагина называлась «Генетика рака ЩЖ и селективные ингибиторы киназ: новые возможности и новые сложности». Профессор Фагин описал механизмы инициации рака и возможности использования их в лечении пациентов. Он представил данные о том, как раковые клетки приобретают способность реагировать на сигнальные процессы, запускаемые онкогенными событиями, что необходимо для начальных процессов развития опухоли. Его гипотеза базируется на наблюдении развития рака у трансгенных мышей с независимой экспрессией онкогенов и его обратного развития при выключении действия онкогена. Было предложено много примеров этого феномена с обсуждением данных о распространении эндогенной экспрессии H-Ras G12V у мышей, которая отражает последовательные стадии ракового процесса. Подчеркивалась необходимость тщательного отбора как пациентов, соответствующих конкретным целям клинических исследований, так и экспериментальных дизайнов прежде, чем внедрять лечение ингибиторами тирозинкиназ в клинику.

Молекулярные основы РЩЖ: диагностические и лечебные перспективы

Fagin (Нью-Йорк) представил обзор о роли каскада митоген-активирующей протеинкиназы (МАР киназа или МАРК) в развитии рака ЩЖ. Были описаны мутации, необходимые для инициации развития опухоли и генотип-фенотипические корреляции, обнаруженные при папиллярном раке ЩЖ. Кроме того, были представлены исследования, изучавших различные ингибиторы онкогенов ЩЖ, в частности ингибиторы RET, RAS, МАРК и BRAF, которые

могут быть эффективны при папиллярном раке, клетки которого не захватывают радиоактивный йод. Ингибиторы МАРК могут с высокой специфичностью подавлять рост различных клеточных линий. Опухоли, в которых выявляются RET-перестановки, менее чувствительны к ингибиторам роста, что, возможно, свидетельствует о вовлечении в процесс при этих опухолях сигнальных систем. Другие ингибиторы, как например мишень рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin (mTOR) действует как дистальный эффектор для ТТГ и сигнальных систем, содержащих каскад фосфоинозитида. В настоящее время несколько клеточных линий показали различную степень резистентности к рапамицину.

Симпозиум по лечению РЩЖ

Первый доклад на этом симпозиуме под председательством *Мартина Шлубмергера* (Париж) сделал *Elisei* (Пиза), и речь шла о современных принципах аблативной терапии при раке ЩЖ. В частности, было подчеркнуто, что целью аблации является не только полное удаление ткани опухоли, но и повышение специфичности методов, которые в дальнейшем используются для мониторинга пациентов. Кроме того, обсуждались особенности лечения ВДРЩЖ в различных европейских центрах в виду перспективы проведения рандомизированных исследований. В соответствии с европейскими рекомендациями 2006 года, среди трех категорий риска ВДРЩЖ (очень низкий риск, низкий риск и высокий риск) только в двух последних случаях предлагается аблативное лечение, при этом рекомендуется назначение 30 мКи радиоактивного йода без предварительного введения диагностической активности; в случае рака высокого риска предлагается назначить 100 мКи. Критерием достижения аблации является отсутствие видимого захвата при скинтиграфии всего тела (СВТ). При на-

значении меньших активностей I^{131} вероятность аблации значительно снижается. Обсуждая положение дел с использованием рекомбинантного человеческого ТТГ (рчТТГ), докладчик отметил его преимущества по сравнению с отменой супрессивной терапии. В частности, речь идет о качестве жизни пациентов и таких социальных преимуществах, как меньший срок нетрудоспособности пациента. Эти факторы могут компенсировать средства, затраченные на назначение рчТТГ.

Alevizaki (Афины) обсудил роль УЗИ и определения уровня тиреоглобулина (ТГ) в наблюдении пациентов после аблативной терапии по поводу ВДРЩЖ. Докладчик отметил преимущества использования определения ТГ по сравнению со СВТ для мониторинга пациентов. Поскольку в последнее время начинают использоваться методы определения ТГ со всё большей чувствительностью, что приводит к повышению чувствительности в плане определения рецидива заболевания, докладчик предостерег в отношении закономерного снижения специфичности этого исследования. Кроме того, было отмечено, что большее значение имеет оценка динамики уровня ТГ, по сравнению с проведением одиночных исследований. Подчеркивалась необходимость определения уровня ТГ в одной и той же лаборатории.

Williams (Кембридж) сделал доклад о генетике опухолей ЩЖ в контексте патогенеза множественных опухолей. Было отмечено, что в 1965 году только 10% медуллярных раков рассматривались как генетически детерминированные, тогда как в настоящее время эта цифра выросла до 25–30%. До 70% немедуллярных раков ЩЖ, вероятно, имеют первично генетическую природу. Обсуждалось сочетание рака ЩЖ с опухолями другой локализации, включая множественные оксифильные (из клеток Гюртле) опухоли и множественные доброкачественные узловое образования. Очень важно в этом плане изучение генов, вовлеченных в патогенез таких опухолей, как синдром Ковдена и семейного аденоматозного полипоза (САП). Значительные сложности представляет изучение мультицентричного папиллярного рака ЩЖ. Наконец, было отмечено возможное сочетание

между зародышевыми мутациями и факторами окружающей среды, такими как радиация и йодный дефицит с гиперстимуляцией щитовидной железы, потенцирующей генетически детерминированный канцерогенез.

Dumont (Брюссель) представил возможности современных молекулярных технологий в изучении экспрессии генов, кодирующих различные регуляторные каскады. Были представлены регуляторные каскады, участвующие в патогенезе всех опухолей, и другие – специфические – для опухолей ЩЖ (Профессор Жакез Думонт из Брюсселя в 2007 году стал обладателем премии Лисицкого за исследования в области ЩЖ. Думонт со своими коллегами участвовал во многих исследованиях в области ЩЖ – как в фундаментальных, так и клинических. Так, группе Думонта принадлежит первое описание микседематозного кретинизма; патогенез этого заболевания был в дальнейшем изучен В. Contempré и другими коллегами из группы Думонта).

Fusco (Неаполь) описал нарушение экспрессии микроРНК (мкРНК) при дифференцированном и недифференцированном раке ЩЖ. Было показано, как повышающая регуляция мкРНК вовлечена в патогенез папиллярного рака. Не вполне понятно, как именно регулируется мкРНК; в соответствии с одной из гипотез, незрелые фармы мкРНК (пре-мкРНК) могут подавлять выработку продуктов генов-супрессоров опухолевого роста.

Haugen (Аврора) описал возможные побочные эффекты новых препаратов – ингибиторов тирозинкиназы (ИТК). К ним относится повышение уровня ТТГ у пациентов с ВДРЩЖ, несмотря на адекватную супрессивную терапию L-T₄. Эти препараты могут снижать абсорбцию L-T₄ и активность дейодиназ. Поскольку препараты ИТК не приводят к развитию деструктивного тиреоидита, было постулировано, что их антитиреоидный эффект обусловлен подавлением NIS или ТПО. Другие препараты, такие как ретиноиды или рексиноиды (аналоги ядерных рецепторов) могут воздействовать как на ось гипофиз-ЩЖ, так и на периферическую конверсию T₄ в T₃. Клиническое значение

выявленных побочных эффектов заключается в возможном увеличении потребности в L-T4 для достижения адекватной супрессии ТТГ при ВДРЩЖ.

Nikiforov (Питсбург) обсуждал возможности изучения онкогенных мутаций при раке ЩЖ в материале, полученном при ТАБ. Изучалась специфичность перестановок RET и мутаций RAX-8 и PPAR γ для папиллярного рака. Клетки, полученные при ТАБ могут быть прекрасным материалом для молекулярного анализа при условии их правильной консервации. Результаты молекулярного анализа, направленные на выяснение биологии опухоли, дополняют информацию, полученную при цитологическом исследовании, а в дальнейшем могут помочь выбрать направление для генной терапии.

Hay (Рочестер) доложил отдаленные результаты наблюдения уникальной когорты пациентов с папиллярным раком ЩЖ, манифестировавшем в молодом возрасте, которые наблюдались в период с 1940 по 2005 гг. При обсуждении динамики терапевтических подходов, докладчик отметил, что использование аблации остаточной после тиреоидэктомии тиреоидной ткани при помощи ^{131}I в его центре в последнее время снизилось до менее чем 40%. По данным представленного ретроспективного анализа, аблативная терапия ^{131}I существенно не отразилась на прогнозе для наблюдавшихся пациентов. Кроме того, было показано, что среди умерших из группы, наблюдавшейся на протяжении 30-50 лет, в 79% случаев причиной смерти оказался рак других локализаций (не ЩЖ). (*Комментарий.* Это, пока единственное в своем роде исследование Яна Хэя, результаты которого докладывались на нескольких представительных форумах, вызвало и продолжает вызывать большие дискуссии. Его результаты, которые пока не были воспроизведены в других исследованиях, пока не отразились на подходах к лечению ВДРЩЖ в большинстве стран

мира и на тексте рекомендаций Европейской и Американской Тиреоидных Ассоциаций по диагностике и лечению ВДРЩЖ).

Отдельные выступления по РЩЖ

Предварительные результаты 2 фазы многоцентрового исследования ангиогенного ингибитора AMG 706 были представлены *Sherman* (Хьюстон). В той части исследования, которая посвящена ВДРЩЖ, были получены достаточно многообещающие результаты в отношении противоопухолевой активности и низкой токсичности этого препарата.

Vivaldi (Пиза) представил описание резистентного к химиотерапии медуллярного рака ЩЖ (МРЩЖ), что явилось следствием гиперэкспрессии гена MDR-1, который кодирует транспортер, активно выводящий препарат из клетки. На экспрессию MDR-1 повышающее регулирующее влияние оказывает COX-1 и COX-2. В данном исследовании авторы продемонстрировали эффект ингибитора COX-2 целекоксиба на клеточную линию ТТ, происходящую из медуллярного рака ЩЖ. Целекоксиб подавлял как рост ТТ клеток, так и экспрессию MDR-1, что открывает перспективы его использования в комбинации с химиотерапией при МРЩЖ.

Prante (Эрланген, Роквилл) представил суперактивный аналог рчТТГ – TR-1401, который значительно усиливает эффекты как ^{131}I , так и 18F-дезоксиглюкозы (18F-ДОГ) на клетки FRTL-5 щитовидной железы крыс. TR-1401 оказался в 40-50 раз эффективней, чем тироген в плане способности повышать продукцию цАМФ и существенно выше по способности захватывать 18F-ДОГ, что открывает возможности использования TR-1401 как рекомбинантного ТТГ второй генерации в диагностике и лечении ВДРЩЖ.

Клиническая тиреологическая

На специальном симпозиуме ЕТА, озаглавленном «Рекомендации по диагностике и лечению доброкачественных узловых образований ЩЖ», Gharib (Рочестер, Нью-Йорк) представил обзор существующих рекомендаций по этой проблеме. Прекрасная презентация включала типичный клинический случай с интерактивной сессией вопросов и ответов и короткой дискуссией. С учетом альтернативных ответов, было проведено сравнение последних рекомендаций ЕТА, АТА и Американской Ассоциации Клинических Эндокринологов (ААСЕ). Заметные отличия между ЕТА и АТА (80% против 34%) обнаружались по вопросу проведения УЗИ пациентке 42 лет с солитарным узловым образованием размером 2 × 3 см и ТТГ 0,6 мЕд/л. Кроме того, в целом, значительно больше членов ЕТА, по сравнению с членами АТА предпочли провести визуализирующие исследования (сцинтиграфия 66% против 23%; сцинтиграфия + УЗИ – 58% против всего 13%). Все специалисты без исключения предпочли в этом случае провести ТАБ щитовидной железы. По данным Gharib и Papini (Endocrinol Metabol Clin N Am 2007), в такой ситуации обычно результаты ТАБ будут выглядеть следующим образом: 65% доброкачественный (негативный) результат с вероятностью ложно-отрицательности (злокачественности) <1%; злокачественный (позитивный) результат – 5% с вероятностью рака >99%; недиагностичный (неудовлетворительный) результат – 20% с вероятностью рака >3%; наконец, промежуточный (подозрительный) результат – 10% с вероятностью рака около 20%. По вопросу рутинного определения уровня кальцитонина у пациентов с узловым зобом тоже обнаружались отличия: его предпочли провести 32% членов ЕТА и только 3,6% членов АТА. Для сравнения среди членов Латиноамериканской Тиреологической Ассоциации (LATS) и Тиреологической Ассоциации Азии и Океании (АОТА) кальцитонин предложили определить 5,4 и 1%, соответственно. Напомним, что в консенсусе ЕТА (EJE, 2006) рекомендуется рутинное определение кальцитонина у пациентов с узловым зобом; рекомендации АТА (Thyroid, 2006) не дают рекомендации ни за, ни против

определения кальцитонина. ААСЕ рекомендует его только в случае, если по данным ТАБ или семейного анамнеза есть основания подозревать медуллярный рак. В конечном счете, риск РЩЖ в разных выборках пациентов может достигать не более 14,8 и 8,1% соответственно в солитарном и многоузловом зобе. Возраст пациента (в отличие от пола) не коррелирует с вероятностью злокачественности узла. Чем больше узел содержит кистозного компонента, тем с меньшей вероятностью он является раком. Рекомендации обсуждаемых сообществ почти едины в отношении того, какой узел необходимо пунктировать при многоузловом зобе. В данном случае большее значение должно придаваться ультразвуковым признакам злокачественности, а не размеру узлов.

Papini (Рим) в своем докладе обсудил, насколько и в каких положениях последние рекомендации по узловому зобу и раку базируются на доказательности. Речь опять же идет о рекомендациях ЕТА, АТА, ААСЕ, Британской Тиреологической Ассоциации (БТА) и Национальной Глобальной Сети по Раку (NCCN). Он сравнил методологию создания и качество этих рекомендаций, а также уровень доказательности их отдельных положений. Например, уровень доказательности такого положения, как «ультразвуковое исследование ЩЖ показано, если при пальпации определяется зоб или пальпируется узел ЩЖ, после чего методом выбора является ТАБ» достаточно высок. Рейтинг тех положений, которые совпадают во всех рекомендациях, вероятно, следует оценить как высокий. Уровень доказательности того, что «для первичной оценки функции ЩЖ достаточно определения одного только ТТГ» наоборот низок, как и рейтинг этих рекомендаций. Доказательность того положения, что «показанием для сцинтиграфии ЩЖ являются узловые образования, которые по данным цитологического исследования оценены как фолликулярная неоплазия или в том случае, если определяется сниженный ТТГ» варьирует от низкой до умеренной, тогда как рейтинг этого положения высок, поскольку его дают все

обсуждаемые рекомендации. С другой стороны, уровень доказательности высок для рекомендации о том, что «при узловом зобе лечение L-T4 не показано и должно быть ограничено минимальным числом специально отобранных пациентов». Столь же высок и рейтинг этого положения; однако между отдельными рекомендациями в этом отношении есть некоторые расхождения. Доказательность того, что «оптимальным вариантом наблюдения доброкачественных узлов является пальпация ЩЖ и УЗИ каждые 1-2 года в сочетании с ТАБ в отдельно отобранных случаях» низка, но обсуждаемые рекомендации в ней сходятся. Наконец, низка доказательность того, что «лобэктомия и тотальная тиреоидэктомия показаны соответственно при моностеральных и билатеральных узлах». Рейтинг этой рекомендации достаточно высок, поскольку в ней опять же все сходятся. Таким образом, при том, что общее качество представленных рекомендаций для клинической практики высоко, степень консенсуса, то есть согласованности их отдельных положений существенно ниже. Сила доказательности в эндокринологии часто остается недостаточной и ряд рекомендаций продолжает базироваться преимущественно на согласованном мнении отдельных экспертов. Одни и те же рекомендации могут базироваться на разных уровнях доказательности, в тоже время одна и та же доказательность иногда индуцирует разные рекомендации. Для улучшения практической реализации рекомендаций необходимо их постоянное обновление по мере появления данных большей доказательности; кроме того, в разных рекомендациях необходимо использовать одни и те же шкалы доказательности.

На симпозиуме «Живи быстро, умирай молодым», посвященном метаболическим изменениям, индуцируемым тиреоидными гормонами, *Grandy* (Портленд, Орегон) обсуждал участие бурой жировой ткани в энергетическом метаболизме, а также механизмы его стимуляции простагландином PGE2. Он также представил данные о том, что эндогенные и экзогенные тиронамины T1AM вызывают гипотермию.

Diano (Йель) представила тенденции распространенности ожирения в США, показав снимки с эскалаторами, которые используют-

ся перед входами в спортивные клубы. Были представлены данные о контроле энергетического баланса гипоталамусом и о том, как фермент дейодиназа 2 типа (D2) подавляется во время голодания, чему способствует повышение в сыворотке уровня T3. Протонная помпа UCP-2, регулирующая продукцию АТФ, может находиться под контролем T3; механизм этого контроля неясен – он может включать T3-индуцированное фосфорилирование АМФ.

Lanni (Казерта) описал контроль гормонами ЩЖ процессов синтеза, утилизации и разобщения синтеза АТФ. Он показал, что белок разобщения UCP-3 представлен не только в бурой жировой ткани и он связан со стимулирующими эффектами T3 на скорость основного обмена (СОО). Способность быстро повышать СОО была обнаружена у дейодтиронина (T2), что было продемонстрировано на крысах с гипотиреозом.

Fliers (Амстердам) описал иннервацию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. При помощи введения нейрональной метки в ЩЖ, он обнаружил, что нейроны ЦНС проходят глубоко в ткань ЩЖ. Входящие вегетативные влияния в ЩЖ могут приводить к неврологическим проявлениям, сходным с таковыми при тиреотоксикозе, такими как тахикардия, липолиз и резистентность к инсулину; точками приложения этих стимулов являются сердце, ЩЖ и печень.

Faggiano (Неаполь) обсуждал нарушения функции ЩЖ при таких наследственных заболеваниях, как кистозный фиброз, при лизосомальных болезнях накопления и болезни Фабри. Были описаны изменения функции ЩЖ, индуцируемые заместительной ферментной терапией (ЗФТ), которая приводит к ликвидации патологического накопления в лизосомах с улучшением эндокринных функций, включая снижение уровня ТТГ и уровня антител к ЩЖ.

На секции, посвященной эндокринной офтальмопатии, на которой председательствовал *Wiersinga* (Амстердам), были представлены интересные случаи этого заболевания группами из Лейпцига, Пизы и Копенгагена. Особого упоминания требуют три датских случая,

вызвавшие долгую дискуссию. У этих трех пациентов развились тяжёлые сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения во время высоко-дозированной пульс-терапии метилпреднизолоном (1 грамм ежедневно на протяжении пяти последовательных дней). Женщина 71 года с фибрилляцией предсердий умерла на третий день после введения 3 грамм препарата. Причиной смерти явился коронарный тромбоз и легочная эмболия. Ещё у одной женщины 76 лет с патологией сердца в анамнезе развился коронарный тромбоз после второй пульс-терапии 2,5 граммами метилпреднизолона. Наконец, у женщины 24 лет, получившей пульс-терапию в дозе 5 г, развился фатальный церебральный тромбоз через два дня после процедуры. Представленные случаи развития тяжёлых побочных эффектов развились после назначения метилпреднизолона в высокой кумулятивной дозе, между 5 и 8 граммами. Дискуссия была посвящена оптимальному пути избегания высоких доз стероидов, интервалу их введения и соотношению риска и пользы от пульс-терапии. Для ответа на этот вопрос Европейская Группа по изучению ЭОП (EUGOGO) инициировала рандомизированное проспективное исследование по сравнению трёх различных кумулятивных доз внутривенно вводимых глюкокортикоидов у пациентов с ЭОП умеренной тяжести.

Встречи с экспертами

Bartalena (Варез) представил консенсус EUGOGO по лечению ЭОП. В частности, было рекомендовано, что все пациенты с ЭОП должны: а) наблюдаться в специализированных центрах; в) быть ориентированы на прекращение курения; с) максимально быстро получить лечение, направленное на достижение эутиреоза. Пациенты с ЭОП, угрожающей зрению, в качестве лечения первой линии должны получать внутривенную терапию глюкокортикоидами; при плохом эффекте спустя 1-2 недели необходимо ставить вопрос о срочной хирургической декомпрессии. Методом выбора для лечения ЭОП умеренной-средней тяжести является пульс-терапия глюкокортикоидами в том случае, если ЭОП активна, и хирургическое лечение – при отсутствии признаков активности ЭОП.

Для пациентов с легкой ЭОП в большинстве случаев достаточно местных процедур.

Georg Brabant (Манчестер) организовал оказавшуюся очень посещаемой секцию по проблеме референстных диапазонов для ТТГ. В подобранных клинических случаях он обсудил потенциальные факторы, которые могут оказать влияние на оценку уровня ТТГ, таких как суточный ритм ТТГ, острые сопутствующие заболевания, уровень потребления йода и курение. Автор задал вопрос: «Можем ли мы уже сейчас изменить существующий референсный диапазон для уровня ТТГ?». Секции последовали длительные дискуссии, которые так и не завершились более или менее прочным консенсусом.

Jorge Kahaly (Майнц) организовал секцию по эпидемиологии, этиологии, дифференциальной диагностике, изменениям со стороны органов и систем (сердце, кости), отдаленным осложнениям (сердечно-сосудистые, церебро-васкулярные), а также лечению субклинического эндогенного и экзогенного тиреотоксикоза (низкий уровень ТТГ при нормальном Т4 и Т3). Субклинический тиреотоксикоз ассоциирован с повышенным риском фибрилляции предсердий и повышенной общей смертностью, снижением минеральной плотности кости у женщин в постменопаузе, а также, в небольшой степени, с симптоматикой, свойственной явному тиреотоксикозу. Целесообразность коррекции субклинического тиреотоксикоза остается предметом обсуждений в связи с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований, подтвердивших преимущества восстановления эутиреоидного состояния. Тем не менее, было рекомендовано лечение пожилых пациентов с уровнем ТТГ менее 0,1 мЕд/л, пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском (патология сердца в анамнезе, остеопороз, симптоматика тиреотоксикоза) даже в том случае, если уровень ТТГ находится в пределах 0,1–0,4 мЕд/л.

Zimmermann (Цюрих) представил интригующий доклад «Железо и ЩЖ (ржавый орган)», в котором обсуждались взаимоотношения между дефицитом железа, селена и йода. Было сделано предположение, что дефицит железа может сам по себе быть детерминантом функции ЩЖ на

поздних сроках (III триместр) беременности. Эта гипотеза базируется на том, что железо необходимо для гемма фермента ТПО, необходимого для синтеза тиреоидных гормонов. Кроме того, дефицит железа предотвращает повышение уровня ТТГ и снижение св. Т₄ у беременной. Другие

нутриенты, такие как витамин А, могут влиять на синтез β-субъединицы ТТГ, который подавляется высокими дозами этого витамина. Докладчик предположил, что высокие дозы витамина А могут оказывать влияние на функцию ЩЖ детей, проживающих в регионах йодного дефицита.

Отдельные выступления

Dardano (Пиза) показал, что фолликулярный вариант папиллярного рака ЩЖ чаще содержит полиморфизм 1513А/с в гене, кодирующем рецептор P2X7, по сравнению с классическим вариантом, что сочетается с более агрессивным поведением опухоли.

Checchi (Сиена) показал, что наличие антипаритетальных антител (АПАТ) у пациентов с АИТ приводит к нарушению абсорбции L-T₄ и повышению потребности в L-T₄. Авторы предположили, что в случае необъяснимого повышения потребности в L-T₄ может быть целесообразен скрининг на АПАТ.

Kleinau (Лейпциг) показал, что высокая базальная активность рецептора ТТГ является предрасполагающим фактором формирования его соматических активирующих мутаций (САМ).

Van Zeigl и соавторы (Амстердам) изучали процессы дифференцировки орбитальных фибробластов в адипоциты под влиянием активации рецептора ТТГ. Как оказалось, гиалуронан-синтетаза, катализирующая образование гиалуронана – предшественника гликозаминогликанов, может быть стимулирована IgG сыворотки крови пациентов с болезнью Грейвса.

Gursoy (Анкара) изучал возможность использования безыгольной инъекции лидокаина перед проведением ТАБ. Такой вариант процедуры переносился без болевых ощущений в 90% случаев, по сравнению с 44% в контрольной группе.

Jensen (Оденсе) и соавт. изучали возможные последствия принятия и использования референсного интервала для ТТГ, который обсуждает НАСВ (0,4–2,5 мЕд/л). Оценивалось влияние времени взятия крови для анализа, при этом было показано снижение уровня ТТГ с утра до полудня примерно на 30%. В результате были предложены различные референсные диапазоны для разного времени суток: 0,58–4,1 мЕд/л при взятии крови в 8-9 утра и 0,41–2,8 мЕд/л – для 15 часов. Кроме того, было показано, что сужение референсного интервала для ТТГ приведет к тому, что у 16% населения Дании уровень ТТГ его превысит, а у 1,2% населения он окажется ниже нормы, что приведет к значительному увеличению ненужных обследований здоровых людей.

Группа *Laurberg* (Ольборг) оценивала число образцов мочи, которое необходимо для адекватной оценки уровня потребления йода в популяции. Были последовательно изучены образцы мочи, которые собирались у 16 здоровых мужчин на протяжении 16 месяцев. На основании проведенных расчетов был сделан вывод о том, что для достижения 95% точности результата необходимо обследование 500 человек, тогда как точность ±10% достигается обследованием 125 человек. Авторы предположили, что не вполне правильный результат может быть получен при изучении у одного и того же человека менее 10 образцов мочи.

Burns и соавт. (Дублин) изучали уровень ТТГ у новорожденных по данным национального скрининга в Ирландии и обнаружили тенденцию к его увеличению, что соответствует

некоторому снижению потребления йода в стране. Был сделан вывод о том, что результаты неонатального скрининга могут использоваться в качестве показателя потребления уровня йода в популяции.

Watt и соавторы (Копенгаген; Линкольн, Род-Айленд и Оденсе) выявили отличия в оценке качества жизни пациентов с патологией ЩЖ в том случае, когда она производилась врачами и когда это делали сами пациенты. Эти отличия необходимо иметь в виду при проведении соответствующих исследований. Авторы указывают на то, что преимущества различных анкет, которые предлагают разные исследователи, дополняют друг друга и их комбинация может существенно повысить специфичность опросников качества жизни.

Группа *Feldt-Rasmussen* (Копенгаген) представила результаты магнитно-резонансной спектроскопии (МРС), проведенной у 27 пациентов с впервые диагностированной болезнью Грейвса до и после достижения эутиреоза на фоне тиреостатической терапии. На фоне лечения было выявлено снижение глутамата в затылочном сером веществе, тогда как содержание глутамина в теменно-затылочном белом веществе оставалось существенно сниженным. Авторы делают вывод о том, что при болезни Грейвса происходит постоянная потеря и прогрессивные нарушения обмена глутамата и глутамина.

Duntas и соавт. (Афины) изучали эффективность селенометиона в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в плане уменьшения воспалительных изменений при подостром тиреоидите ДеКервена. Авторы показали, что на фоне этой терапии происходит снижение таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок и СОЭ, а также происходит повышение экзогенности ЩЖ по данным УЗИ. Эффект селена при подостром тиреоидите может быть опосредован подавлением транскрипции фактора NF κ B и его использование может уменьшить потребность в салицилатах или даже в глюкокортикоидах.

Campi и соавт. (Милан) изучали эффекты рутисимаба (RTX) на популяции лимфоцитов

у пациентов с болезнью Грейвса, у части которых определялась ЭОП. На фоне назначения RTX отмечалось снижение числа DR+CD20+ и DR+CD3+ клеток, тогда как повышение содержания CD19+5+ сохранялось и после отмены RTX. Авторы делают вывод о том, что RTX способствует уменьшению числа DR+CD3+ клеток и β -клеток, что может приводить к снижению презентации антигенов при ЭОП и одновременно активацию Т-клеток орбиты.

Nakamura (Хамаматсу) описал важную роль гена PIT-1 в активации гена β -ТТГ и обнаружил его супрессию в клетках CV-1. Как PIT-1, так и GATA-2 могут активировать ген β -ТТГ. Автор описал GATA-2 внутри гена β -ТТГ и обозначил его как супрессорный регион (SR). PIT-1 может предохранять GATA-2 от супрессорных эффектов SR. Наконец, автор показал, что связывание ДНК PIT-1 и GATA-2 в промоторе β -ТТГ взаимно независимо.

Работы *Furmaniak* и *Saunders* (Кардифф) изучали связывающие свойства рецептора ТТГ. *Furmaniak* показала, что тиреоидстимулирующие человеческие моноклональные антитела M22 связываются с рецептором ТТГ и образуют стабильный комплекс рТТГ-260. В связывание вовлечены как тяжелые, так и легкие цепи. Данные о структуре этого комплекса могут помочь понять принцип контроля активности гликопротеинового рецептора, а также аутоиммунные реакции с рТТГ. *Saunders* при помощи культуры лимфоцитов, экспрессирующих рТТГ, продемонстрировала связывание 5СР антител, которые взаимодействуют одновременно с M22 и с ТТГ. Кроме того, была показана возможность подавления продукции цАМФ в клетках с тремя типами активирующих соматических мутаций, а также дикого типа рТТГ, экспрессированного СНО-клетками. Изучение блокирующих антител к рТТГ открывает перспективы лечения болезни Грейвса, ЭОП и функциональной автономии ЩЖ.

Schott (Дюсельдорф) представил иммунотерапевтическую концепцию, продемонстрировав, что полипептидные гормоны могут функционировать как опухолевые антигены. С этой це-

люю дендритные клетки были иммунизированы кальцитонином, после чего развилась антиген-специфическая иммунизация, в результате которой произошло существенное уменьшение роста опухоли. Развитие этого направления открывает перспективы иммунотерапии пациентов с метастатическим раком ЩЖ.

Friesema (Роттердам) изучал функцию транспортера тиреоидных гормонов МТС-8 и его близкого гомолога (идентичен на 49%) МТС-10. Оба транспортера способствовали захвату Т3 в клетки COS-1, при этом МТС-8 столь же эффективно транспортировал Т3 из клетки. Основное отличие между этими двумя транспортерами состояло в том, что если захват тиреоидных гормонов посредством МТС-10 подавлялся преимущественно йодтиронидами, захват посредством МТС-8 подавлялся йодотиромаминами, взаимодействию которых придается важное значение в патогенезе психомоторной ретардации пациентов с мутациями МТС-8.

Müller (Лейпциг) представил исследования петлевого региона рТТГ, который соединяет внеклеточный гормон-связывающий домен с трансмембранным доменом. Было показано, что ряд заменимых аминокислот имеет большое значение для передачи сигнала внутрь клетки. Мутации, приводящие к замене отдельных остатков аланина, могут приводить к изменению экспрессии рТТГ на поверхности клетки, связыванию с ТТГ и аккумуляции цАМФ.

Persani (Милан) обсуждал возможные изменения сроков выявления врожденного гипотиреоза (ВГ) в случае снижения точки разделения для ТТГ в неонатальном скрининге. Снижение точки разделения для ТТГ с 12 мЕд/л до 10 мЕд/л приведет к увеличению числа вызовов на повторное обследование с 0,57 до 1,06%. При обследовании репрезентативной группы вызванных на повторное обследование новорожденных, распространенность ВГ повышается, но преимущественно за счет транзиторных форм.

Vila (Барселона) представил результаты испанского мультицентрового исследования, которое свидетельствует о том, что у беременных женщин отсутствует корреляция между уровнем потребления йода и распространенностью аутоиммунных заболеваний ЩЖ, а также между носительством АТ-ТПО и использованием индивидуальной йодной профилактики.

Dohan и соавт. (Нью-Йорк) изучил транспорт йодида (I^-) и перхлората (ClO_4^-) через натрий йодидный симпортер (NIS). Авторы показали, что одновременное добавление в культуру тканей I^- и ClO_4^- приводит к существенному снижению переносу I^- через NIS, поскольку вначале происходила транспортировка ClO_4^- , и только после её окончания начинался перенос I^- . Эти данные позволяют предположить, что контаминация питьевой воды перхлоратом может иметь значение для обеспечения йодом беременных, кормящих и новорожденных, о чем свидетельствуют недавние публикации.