

3 | 2009

Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

издатель: компания Мерк KGaA, Дармштадт, Германия
В России при поддержке
компании «Никомед»



Материалы 79-го ежегодного съезда
Американской Тиреоидной Ассоциации

Стивен Сполдинг, Питер Смит



NYCOMED

Материалы 79-го ежегодного съезда Американской Тиреоидной Ассоциации

Стивен Сполдинг, Питер Смит

Перевод В.В. Фадеева

Адрес для корреспонденции:
Peter PA Smyth
UCD School of Medicine and Medical Science
University College Dublin
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 тиреологии с целью передачи обширного опыта, накопленного авторами в их области, широкому кругу врачей, сталкивающимися 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 3 – 2010

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.

Материалы 79-го ежегодного съезда Американской Тиреоидной Ассоциации

Сателлитные симпозиумы

Симпозиум ICCIDD: йододефицитные заболевания

Этот симпозиум, как это часто бывает, был приурочен к съезду АТА. Модератор симпозиума – **исполнительный директор ICCIDD – Gerard Burrow**, приветствовал делегатов и представил основного докладчика – **Susan Horton** (Торонто), которая представила историю возникновения «Копенгагенского Консенсуса», сложившегося благодаря усилиям известного датского журналиста и учёного **Bjorn Lamberg**, которого называют «общественный интеллект». Им были продвинуты различные национальные правительственные и международные организации, занимающиеся вопросами общественного здоровья. Кроме того, он собрал восемь ведущих экономистов (четверо – Нобелевские лауреаты) для того чтобы определить 10 самых важных проблем, которые влияют на здоровье человечества в целом. В 2008 году («Копенгагенский консенсус 2008») третьим приоритетом был обозначен дефицит микронутриентов (йода и железа). Было показано, что цена программ по йодированию соли составляет около 5 центов на человека в год, при этом соотношение польза : цена составляет около 30:1. Докладчица подчеркнула, что плохое качество пищи является такой же проблемой как её недостаток в целом, при этом дефицит микронутриентов имеет неблагоприятные последствия не только для детей в возрасте до 5 лет, но и для всей популяции. Наконец, были высказаны пожелания о необходимости широкого распространения Копенгагенского Консенсуса и донесение его положений до политических лидеров и правительств.

Следующий докладчик – соотечественник Бьёрна Ламберта – **Peter Laurberg** (Оденсе, Дания) сделал сообщение о положительных результатах внедрения всеобщего йодирова-

ния соли в ряде европейских стран. В начале были разобраны изменения, происходящие в ЩЖ при сниженном и повышенном потреблении йода. Отмечались различные исторические факты, в частности публикации Kelly и Snedden (1960), описывавшие ранние представления о йододефицитных заболеваниях и наблюдения, такие как низкий рост и высокая распространенность зоба среди рекрутов в Австро-Венгерской империи. В недавнем итальянском исследовании было показано, что в условиях йодного дефицита у детей чаще встречается синдром дефицита внимания и гиперактивности. В докладе было отмечено, что внедрение программ массовой йодной профилактики не было лишено проблем. Так в Дании, они возникли не с детьми, а с лицами в возрасте, среди которых увеличилась распространенность тиреотоксикоза вследствие узлового токсического зоба. Таким образом, стала очевидной проблема достижения «золотой середины» между низким потреблением йода, ассоциированным с нарушением развития головного мозга у детей и высоким потреблением йода, который сопровождается транзиторным увеличением заболеваемости тиреотоксикозом в популяции, испытывавшей ранее йодный дефицит. Докладчик счел оптимальным потребление йода в 135-245 мкг в день.

Eduardo Pretell (Лима, Перу) сделал доклад об опыте внедрения всеобщего йодирования соли (ВЙС) в Латинской Америке. Законы о ВЙС были впервые внедрены между 1965 и 1970 годом. Это привело к определенным позитивным сдвигам, но полностью проблема решена не была. Виной тому были не сами законы, сколько отсутствие сопутствующих образовательных программ. После того, как это

было учтено, ВИС охватило 100% населения Латинской Америки. Для производства йодированной соли использовались местные источники. К настоящему времени медиана йодурии более 100 мкг/л достигнута во всех странах региона за исключением Гаити и Парагвая. В отдельных случаях этот показатель превышал 300 мкг/л, что видимо неблагоприятно. Несмотря на достигнутый успех, примерно для 11% населения Латинской Америки (98 миллионов) сохраняется риск йодного дефицита. В Перу эта проблема сохраняется в трех, преимущественно горных регионах.

Elizabeth Pearce (Бостон) представила последние данные о потреблении йода в США. Было показано, что медиана йодурии падала с 320 мкг/л

в 1971-1974 гг. до 145 мкг/л в 1994, затем увеличилась до 168 мкг/л в 2002 и стабилизировалась на 160 мкг/л в 2002-2004. Все эти показатели соответствуют нормальному потреблению йода по критериям ВОЗ. Йодированная соль в США содержит 100 ppm йодида, при этом в стране йодировано около 70% всей соли. Причиной снижения потребления йода вероятно является прекращение использования йодата при выпечки хлеба. В результате был сделан вывод о том, что потребление йода в общей популяции достаточно, но беременным может понадобиться его дополнительный прием. Для этого может использоваться введение йода в витамины для беременных.

Сессия «Последние достижения и задачи будущего»

Fagin (Нью-Йорк) сделал обзор последних публикаций, посвященных узловому зобу и раку ЩЖ.

Bartolazzi et al. (Рим) (*Oncology* 2008; 9: 543) определяли галектин-3 в материале, полученном при 465 тонкоигольных аспирационных биопсиях (ТАБ), при которых было сделано заключение о фолликулярной неоплазии. Среди них 29% оказались галектин-3 позитивными, а из них 76% оказались раком ЩЖ. Среди галектин-3 негативных узлов 85% по данным окончательного гистологического исследования были классифицированы как доброкачественные. Тем не менее, определение галектина-3 не позволило диагностировать 22% из 130 выявленных в итоге фолликулярных раков.

Rieseman et al. (Нью-Йорк) изучали вероятность обнаружения рака ЩЖ при повторной ТАБ через 6-12 месяцев в тех случаях, когда первая ТАБ была негативной. Среди 1009 пациентам, которым ТАБ предпринималась на протяжении последних 7 лет, повторная пункция была предпринята в 943 случаях, при этом последняя выявила фолликулярную неоплазию в 44, а рак ЩЖ – в 23 случаях. Только в 38% случаях рак, выявленный при повторной ТАБ, увеличился в размере по сравнению с исходным (в 19% рак был выявлен у узлов, который при первом обследовании не пунктировался). Среди фолликулярных неоплазий 25% узлов увеличилось в размере. Таким образом, повторная ТАБ изменила тактику в отношении 6% узлов, которые при первой биопсии квалифицированы как доброкачественные. Если исходить из того, что по-

казанием для повторной пункции является только увеличение размера узла, может быть пропущено некоторое количество опухолей ЩЖ.

Haymart et al. (Мэдисон) сопоставляли результаты ТАБ у 843 пациентов с уровнем ТТГ (*J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 809). У 29% отобранных пациентов при окончательном гистологическом исследовании был диагностирован дифференцированный рак ЩЖ. В этой значительно смещенной выборке пациентов уровень ТТГ менее 0,01 мЕд/л сопровождался 16%-ным риском рака, при ТТГ 0,4 – 1,4 мЕд/л он составил 35%, а при ТТГ 1,4 – 5,0 мЕд/л – 52%. Средний уровень ТТГ с раком III – IV стадии составил 4,9 мЕд/л, тогда как при I – II стадии – 2,1 мЕд/л. Несмотря на то, что эти цифры не корректно экстраполировать на всю популяцию пациентов с узловым зобом, возникает вопрос о том, что вероятность онкогенных мутаций увеличивается по мере увеличения уровня ТТГ, даже в пределах референсного диапазона.

Sawka et al. (Торонто) изучали вопрос о том, насколько пациентам после тотальной тиреоидэктомии по поводу ВДРЩЖ необходима абляция резидуальной тиреоидной ткани при помощи ¹³¹I (*Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 457). Оказалось, что длительные проспективные рандомизированные исследования этой проблемы отсутствуют, но по результатам 28 наблюдательных исследований, данные о преимуществах аблативной терапии ¹³¹I и супрессив-

ной терапии L-T₄ у таких пациентов, если оперировать смертностью и рецидивами опухоли спустя 10 лет, не вполне очевидны.

Brown et al. (Солт-Лейк-Сити) оценивали риск развития нетиреоидных опухолей среди 30000 пациентов, которые получали лечение по поводу рака ЩЖ с 1973 по 2002 годы (J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 504). Нетиреоидные злокаче-

ственные опухоли возникли у 258 из 2338 пациентов с раком ЩЖ, что на 9% превысило показатель заболеваемости в общей популяции. Этот риск был повышен и у тех пациентов, которые не получали терапию ¹³¹I, но был существенно выше (20%) для тех, кто получил это лечение. Риск был наиболее высок на протяжении 5 лет после выявления рака ЩЖ, а также среди молодых пациентов.

Лечение рака ЩЖ после оперативного вмешательства

Tuttle (Нью-Йорк) представил последние данные о результатах стимуляции захвата радиоактивного йода (¹³¹I) при помощи рекомбинантного человеческого ТТГ (рчТТГ) с целью разрушения остаточной тиреоидной ткани. Несмотря на то, что FDA утвердила рчТТГ для диагностических целей ещё в 1988 году, он до сих пор не зарегистрирован для лечения отдаленных метастазов. Если говорить о первичном назначении ¹³¹I после тиреоидэктомии, у разных пациентов, при приеме разных доз были получены разные результаты. Способность рчТТГ стимулировать абляцию ЩЖ по сравнению с эндогенным ТТГ на фоне отмены терапии L-T₄ зависит как от показателей захвата ¹³¹I, так и от его клиренса. На обсуждение был поставлен вопрос о важности постепенного повышения уровня ТТГ при отмене L-T₄, по сравнению с его быстрым повышением на фоне введения рчТТГ, поскольку клиренс ¹³¹I увеличивается на фоне гипотиреоза, развивающегося при отмене L-T₄. Если сравнить по данным литературы эффективность тиреоидной абляции после отмены L-T₄ и после назначения рчТТГ у мышей, можно сделать заключение о лучших результатах последнего варианта лечения. Докладчик сравнил Европейские и Американские рекомендации по использованию рчТТГ. Обе делают акцент на пациентах с РЩЖ низкого риска, при этом Европейские рекомендации имеют меньше ограничений. В итоге сделан вывод о том, что стандартная отмена L-T₄ и стимуляция рчТТГ в плане эффективности абляции дают схожие результаты, тем не менее, преимуществом новой методики является отсутствие гипотиреоза и, соответственно, лучшее качество жизни пациентов и меньшие сроки госпитализации пациентов.

Sherman (Хьюстон) обсуждал проблемы мониторинга уровня тиреоглобулина (ТГ): как часто его определять и как интерпретировать результаты. Было показано, какова вероятность неблагоприятного исхода у пациентов с персистенцией ВДРЩЖ. Возник вопрос, приводит ли в итоге раннее выявление рецидива с ранним вмешательством к увеличению выживаемости и лучшему качеству жизни пациентов. Однократное определение уровня ТТГ на фоне продолжающейся супрессивной терапии имеет недостаточную чувствительность, поскольку уровень ТГ не повышен в этой ситуации у 20% пациентов с персистенцией опухоли. Эта чувствительность увеличивается на фоне введения рчТТГ. При стимулированном ТГ менее 2 нг/мл персистенция опухоли определяется только у 8%, а если при ТГ менее 2 нг/мл ещё и не было признаков остаточной ткани ЩЖ по данным предшествовавшей сцинтиграфии, персистенция опухоли отсутствует у 100% пациентов. Подчеркивалось, что оптимальная комбинация диагностических тестов (ТГ, сцинтиграфия всего тела) зависит от факторов риска у конкретного пациента (низкий или высокий риск). Риск рецидива очень низок, если после первичного аблативного лечения ТГ не определяется, отсутствуют АТ-ТГ и отсутствует ответ ТГ на введение рчТТГ. Следовательно у пациентов с очень низким риском целесообразность проведения повторных исследований достаточно низка. Напротив, если после первоначальной абляции уровень ТГ больше 2,0 нг/мл, у большинства пациентов при последующем обследовании определяются признаки персистенции опухоли. В общем и целом, одним из лучших методов диагностики локального рецидива является УЗИ. Стимулированный уровень ТГ, определенный через

1 год по разным данным имеет разную чувствительность и специфичность, в связи с чем, наиболее оптимальная частота обследований остается для этих пациентов не вполне понятной.

Lee (Бостон) изучал отдаленные риски, которые может нести терапия ^{131}I . Было отмечено, что частота новых случаев рака ЩЖ в США увеличилась до 37340 новых случаев в 2008 году. В качестве потенциальных отдаленных побочных эффектов рассматривалась патология верхних дыхательных путей, ЖКТ, репродуктивной системы и легких. Способность околоушных слюнных желез захватывать йод хорошо известна и сиалоаденит развивается у 10% пациентов, получавших

множественные большие дозы ^{131}I . Для минимизации этого побочного эффекта рекомендуется назначение стимуляции слюноотделения. Хорошо известны отдаленные побочные эффекты на женскую репродуктивную систему, у пациентов, получавших более 100 мКи ^{131}I (преждевременная менопауза). У мужчин, получавших большие дозы ^{131}I , побочные эффекты на сперматогенез носят лишь транзиторный характер. Обсуждается некий потенциальный риск развития солидных опухолей, а также лейкозов, рака желудка или верхних отделов ЖКТ. Автор сделал вывод о необходимости дифференцированного подхода к назначению ^{131}I и дифференцированного выбора его дозы.

Сложные случаи заместительной терапии гипотиреоза

Barbesino (Бостон) обсуждал вопросы оптимизации заместительной терапии при раке ЩЖ. Были представлены данные о том, что клетки рака ЩЖ несут не измененные рецепторы ТТГ, способные отвечать на ростовые стимулы. Это является аргументом целесообразности проведения супрессивной терапии при ВДРЩЖ, при этом возникает вопрос, какого именно подавления уровня ТТГ имеет смысл добиваться. Хорошо известно, что продолжительность жизни пациентов с ВДРЩЖ на фоне супрессивной терапии увеличивается. Тем не менее, оптимальная степень супрессии ТТГ остается не вполне понятной. Публикации прошлых лет показали, что у лиц старше 60 лет с ТТГ менее 0,5 мЕд/л увеличивается риск фибрилляции предсердий и инсультов. Кроме того, есть данные, что на этом фоне повышается риск развития остеопороза и переломов костей. В итоге докладчик высказался за подавление ТТГ менее 0,1 мЕд/л у пациентов с РЩЖ высокого риска, до уровня 0,1 – 0,5 мЕд/л при низком риске и до уровня 0,5 – 2,5 мЕд/л у пациентов, прооперированных по поводу микрокарцином.

Burman (Вашингтон) описал факторы, участвующие в абсорбции, секреции и метаболизме тиреоидных гормонов. Докладчик отдал дань уважения исследованиям Marguerite Hauss, в которых изучалась абсорбция L-T₄, меченного ^{125}I и ^{131}I при оральном и внутривенном назначении. Абсорбция L-T₄ на 20% происходит в 12-перстной кишке, на 40% в верхнем отде-

ле тонкой кишки и на 40% в её более низких отделах. Потребность в L-T₄ составила 1,7 мкг на кг веса в день и уменьшалась с возрастом. Была отмечена важность приема L-T₄ натощак, поскольку различная пища и кофе могут нарушить его абсорбцию, тогда как такие препараты, как витамин С – наоборот ускорить её. Был приведен список различных препаратов, снижающих абсорбцию L-T₄. Определенное значение имеет и среда кишечника, поскольку вещества, подавлявшие желудочную секрецию, подавляли и абсорбция L-T₄. Мальабсорбция, в том числе, развивающаяся при инфекции *Helicobacter pylori*, атрофическом гастрите и целиакии, может также обусловить мальабсорбция L-T₄. Биодоступность, абсорбция и метаболизм L-T₄ контролируется тремя основными механизмами: абсорбцией, секрецией и метаболизмом. Нормальная секреция T₄ составляет 80-100 мкг в день и полностью осуществляется ЩЖ. Внеклеточный пул T₄ составляет в организме 800-1000 мкг и имеет период полувыведения около 7 дней. Продукция T₃ напротив на 80% является результатом периферического дейодирования и составляет около 30-40 мкг в день с периодом полувыведения около суток. Существуют лекарственные препараты, влияющие на продукцию тиреоидных гормонов в ЩЖ, такие как йодид калия, амиодарон и литий, которые могут подавить секреция T₄ и T₃ на 30-40%. К другим препаратам, влияющим на секрецию тиреоидных гормонов относятся аминокислоты, интерферон-альфа,

интерлейкин-2 и ингибитор тирозинкиназы (ИТК) сунатиниб. Кроме того, глюкокортикоиды и допамин, которые подавляют продукцию ТТГ и могут уменьшать секрецию Т₄ и Т₃. Наконец, обсуждались факторы, влияющие на транспорт тиреоидных гормонов, такие как эстрогены, и факторы воздействующие на периферический метаболизм Т₄, такие как фенобарбитал, фенитоин и иматиниб. К факторам, приводящим к увеличению потребности в Т₄ относится беременность, при которой на фоне гипотиреоза доза L-Т₄ должна быть увеличена примерно на 47%. Подолжительность супрессивной терапии при ВДРЩЖ прямо пропорциональна времени безрецидивного периода. Важное значение имеет степень подавления ТТГ, которая отличается при разных степенях риска опухоли. Наконец, был поставлен на обсуждение вопрос о том, есть ли отличия между заместительной терапией L-Т₄ собственной нормальной продукцией тиреоидных гормонов. Для того, чтобы ответить на эти вопросы, необходимо, прежде всего, анализировать три основных этапа обмена тиреоидных гормонов: абсорбция, секреция, метаболизм.

Новое в лечении метастатического дифференцированного рака ЩЖ

Houvras (Кембридж) представил данные об использовании целенаправленной (таргетной) терапии при различных злокачественных опухолях, указав на молекулярные механизмы действия отдельных препаратов. Важной проблемой по-прежнему является развитие опухолевой резистентности. Типичным примером в этом плане может быть лечение миелогенной лейкемии. Были представлены результаты использования ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) сорафениба и мотесаниба. Большинство препаратов этой группы воздействуют на рецепторы сосудистого эндотелиального ростового фактора (ЭРФ) и предлагаются для лечения метастазирующего РЩЖ. Основным побочным эффектом этих препаратов являются легочные кровотечения. Не вполне понятно, отличаются ли по своим эффектам отдельные молекулы этой группы. Кроме того, вызывает споры дизайн исследований по изучению эффективности ЭРФ, в частности обсуждается каких именно пациентов в них включать, как оценивать ответ на терапию, какую молекуляр-

Sarpola (Филадельфия) обсуждал проблему субклинического гипотиреоза. Были представлены результаты исследований, которые аргументируют необходимость назначения заместительной терапии нарушением диастолической функции. Автор отметил, что опыт исследований NHANES свидетельствует о том, что целевой уровень ТТГ должен отличаться в разных возрастных группах. Проблема лечения субклинического гипотиреоза у пациентов с уровнем ТТГ между 4,5 и 9,9 мЕд/л остается противоречивой. Докладчик остановился на рандомизированных исследованиях, в которых были показаны преимущества заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе в плане предотвращения развития явного гипотиреоза, улучшения самочувствия пациентов или предотвращения неблагоприятных клинических исходов. При этом было показано, что выявленные преимущества превысили потенциальные риски такой терапии. Докладчик заключил, что терапия субклинического гипотиреоза при ТТГ 4,5-9,9 мЕд/л вероятно имеет преимущество у лиц моложе 65 лет, тогда как в более пожилом возрасте подходы должны быть менее агрессивны.

ную классификацию папиллярного (фолликулярного) рака использовать, нужно ли подключать комбинированную терапию для преодоления резистентности к препарату.

Hershman (Лос-Анджелес) оценивал эффекты ИТК на функцию ЩЖ при раке различной локализации. Такие препараты, как сунатиниб, используемые для лечения рака почки, могут провоцировать развитие гипотиреоза. Иматиниб обуславливает аналогичный, но менее выраженный эффект, возможно вследствие увеличения клиренса Т₄. Эффекты сунатиниба могут быть множественными, включая индукцию транзиторного гипотиреоза путем блокады захвата йода, вероятно опосредованно подавлением натрий-йодидного симпортера (NIS). При использовании экспериментальной модели клеток FRTL-5, сунатиниб повышал захват йода, подавляя пролиферацию клеток, но не оказывал влияния на экспрессию NIS. Докладчик предположил, что сунатиниб может ингибировать ТПО, поскольку есть данные о

полном подавлении активности этим препаратом лактопероксидазы. Таким образом, перед назначением ИТК и на фоне терапии всем пациентам необходима оценка функции ЩЖ.

Wartofsky (Вашингтон) в своем докладе обсудил факторы, влияющие на прогноз пациентов при 1-ой стадии ВДРЩЖ. На основании анализа литературы последних 10 лет было в очередной раз показано, что продолжительность жизни пациентов убывает в ряду папиллярный, фолликулярный, гюртлеклеточный, медулярный и анапластический рак. При 4-ой стадии рака по TNM протоколу, вероятность персистенции опухоли составляет 66%, а смертность от самого рака – 60%. Основными факторами, определяющими прогноз, являются возраст, объем первичного оперативного вмешательства и размер опухоли. Рецидивы развивались в 2,5 раза чаще у пациентов, которым не была выполнена тотальная тиреоидэктомия, а также при значительном распространении опухоли за пределы капсулы ЩЖ. Сосудистая инва-

зия и развитие местного рецидива также относятся к плохим прогностическим факторам. В отношении отдаленных метастазов, докладчик отметил, что они могут развиваться у 5-30% пациентов в зависимости от специфических характеристик опухоли, её расположения, возраста и способности к накоплению ^{131}I . Наиболее частыми местами метастазирования являются кости и легкие, при этом последние, судя по всему, имеют наилучший прогноз, по сравнению с отдаленными метастазами других локализаций. Плохим прогностическим фактором является потеря способности опухолью захватывать ^{131}I . Наконец, в перспективе такими факторами могут быть гистологические подтипы и ряд молекулярных маркёров. По данным одного из мультивариантных анализов, наибольшее прогностическое значение имели возраст пациента и данные позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ); кроме того индикаторами плохого прогноза были мутации BRAF и повышенный уровень тиреоглобулина на момент аблативной терапии.

Пленарные лекции

Thomas Scanlan (Портланд) прочел пленарную лекцию, посвященную тиронаминам. Последние представляют собой допаминоподобные аналоги ТЗ, которые содержат аминокислоту тирозин, представленную в значительных количествах как в тиреоидных гормонах, так и в катехоламинах. Помимо тиреоидных гормонов существует несколько тиронаминов: Т4АМ, Т3АМ и тТ3АМ. Основное внимание докладчик уделил 3-йодтиронамину (Т1АМ). Тиронамин Т1АМ является биогенным амином, который подавляется дофамином и становится неактивным при удалении терминальной СООН группы. Т1АМ обуславливает быструю гипотермию, интенсификацию сердечной деятельности и гипергликемию. Снижение температуры возможно имеет нейропротективный эффект при таких состояниях как мозговой инсульт. Т1АМ действует как ингибитор дейодиназ; кроме того, он блокирует действие адреналина, но этот эффект не длительный. Кроме того, Т1АМ подавляет МСТ-8 транспортер для ТЗ, то есть предотвращает попадание Т4

и ТЗ в клетки-мишени. Жидкостная хроматография и масс-спектрометрия (МС) показала, что Т1АМ присутствует как в системной циркуляции, так и в периферических тканях. В сыворотке Т1АМ очень плотно связан с белками, при этом на его связанную фракцию приходится 99%. При денатурации белка высвобождается около 50-60 нмоль/л. Таким образом, концентрация Т1АМ в сыворотке имеет тот же порядок, что и концентрация Т4. В больших количествах Т1АМ содержится в ЩЖ, а также в жировой ткани. Его захват в ткани очень селективен, требует определенного времени, при этом, как и Т4 он захватывается ядром клетки. Постулируется, что Т1АМ играет физиологическую роль во время зимней спячки, как это было показано в опытах на Сибирских хомячках, у которых Т1АМ индуцировал гипометаболическое состояние с падением респираторного коэффициента с 1,0 до 0,7. У животных во время спячки развивалось ожирение и инсулинорезистентность. Кроме того, у них происходила переориентация обмена вещество с угле-

овдов на жиры. Докладчик сделал вывод о том что по имеющимся данным Т1АМ в большей степени ведет себя как гормон, а не как нейротрансмиттер.

Премия Пола Старра за 2008 год была вручена Furio Rasini (Сиена, Италия), который озаглавил свою премиальную лекцию, как «Семейный немедулярный рак ЩЖ: клинические и генетические особенности». Так он обозначил рак, происходящий из фолликулярного эпителия ЩЖ (папиллярный и фолликулярный), который развивается у двух и более родственников первой линии родства. Были выделены два подтипа семейного немедулярного рака ЩЖ (СНМРЩЖ) – рак в рамках синдромов множественных опухолей и изолированный СНМЩЖ. В последнем случае морфология и генетические основы рака остаются мало изученными. Возникает вопрос, растет ли распространенность такого рака. Наиболее частым вариантом СНМРЩЖ является папиллярный рак (ПРЩЖ), как правило, обнаруживающийся при многоузловом зобе, который сам по себе не редко носит семейный характер. Для доказательства наследственной природы заболевания необходимы как клинические, так и генетические исследования (поиск наследуемых мутаций). По данным ряда работ до 11% случаев рака ЩЖ являются наследственными и все случаи ПРЩЖ. Среди них 80% случаев передавались от родителей с 0,6% вероятностью развития у нескольких sibсов. При сравнении развития РЩЖ у представителей 1-го и 2-го поколения, в 1-ом поколении выявлено больше больных мужчин и более сбалансированное соотношение полов во 2-м поколении. Во 2-м поколении определена тенденция к большему размеру опухолей и к их развитию в более молодом возрасте. Обсуждался вопрос о роли теломераз в генезе семейного ПРЩЖ, при этом отмечено, что наследование sibсами коротких теломер может иметь определенное значение в наследственной предрасположенности к развитию опухоли. Генетическая антиципация, изучавшаяся при помощи количественной ПЦР и флуоресцентной гибридизации *in situ*, оказалась ассоциирована с короткими теломерами. Экспрессия гена каталитической субъединицы теломеразы человека, hTERT, оказалась бо-

лее выражена при семейном ПРЩЖ по сравнению со спорадическим.

Премия за 2008 год Сидни Ингбара была вручена **James Fagin** (Нью-Йорк). Лауреат прочитал лекцию «Рак щитовидной железы: клиническое значение и терапия». Объектами целенаправленной терапии РЩЖ являются микроокружение опухоли, включая ангиогенез, лимфангиогенез, связанные с опухолью макрофаги и мезенхимальные клетки. Докладчик упомянул работы Ингбара по вопросам клеточного роста тироцитов, в которых были описан ИРФ-1, в качестве кофактора, опосредующего ростовые эффекты ТТГ на ЩЖ. В докладе были описаны подклассы опухолевой дифференцировки от высокодифференцированного ПРЩЖ до анапластического рака (АРЩЖ) и обсуждались такие онкогены, как BRAF и RET, а также факторы транскрипции PAX-8 и PPAR. Были представлены результаты генотипирования плохо дифференцированных опухолей (ПДРЩЖ) и АРЩЖ при помощи масс-спектрометрии (МС). Чувствительность этой методики позволяет выявлять мутации и в популяции мелких генов. Выявление мутаций в дифференцированных онкогенах может позволить прогнозировать различное поведение опухоли. Так, мутации в гене BRAF определяют плохой прогноз при ПДРЩЖ. Мутации RAS, напротив, ассоциированы с хорошим прогнозом, даже в том случае, если опухоль не инкапсулирована. Эндогенные мутации BRAF приводят к снижению экспрессии генов задействованных в экспрессии натрий-йодидного симпортера (НЙС), что делает такие опухоли резистентными к терапии ^{131}I . Параллельными событиями в инициации или прогрессии опухоли в результате BRAF-мутаций является стимуляция каскадов ТТГ, TGF- β и PI3K, при этом для индукции мутаций достаточно одной только активации каскадов TGF- β или ИРФ-1.

Премия Ван Метера за 2008 год была вручена **Yun Bo Shi** (Бетесда), лекция которого была посвящена двойной функции (активация и супрессия) безлигандных рецепторов тиреоидных гормонов (РТГ) в регуляции развития организма позвоночных. Эта функция РТГ имеет критическое значение в пост-эмбриональном

развитии. Кофакторы РТГ включают ко-активаторы и ко-репрессоры. К ко-активаторам относятся ко-активаторы рецепторов стероидных гормонов, которые регулируют ацетилирование гистонов и метил-трансферазы, а также транскрипционный фактор TRAP-220, который функционирует как медиатор ремоделирования хроматина. Ядерные ко-репрессоры NCOR и SMRT моделируют активность деацетилазы гистонов, которая влияет на конформацию ДНК и её способность восстанавливать функцию активаторов. Кроме того, докладчик описал роль РТГ в процессах развития организма, опосредованную эффектами ТЗ и ко-факторами, необходимыми для регуляции генов *in vivo*. Например, для взрослой особи лягушки ТЗ необходим для экспрессии ряда генов, тогда как подавление этих генов безлигандными (не связанными с гормонами) РТГ обеспечивает метаморфоз животного. Димер РТГ-RXR связывается с соответствующими генами у головастиков, но этого не происходит у эмбрионов. Таким образом, РТГ могут как подавлять, так и активизировать транскрипцию.

Пленарная лекция, посвященная молекулярной нейробиологии и генетики циркадианых ритмов была прочитана **Joseph Takahashi** (Чикаго). Биологические часы моделируются циклами день-ночь, который воспринимается глазом. Многие биологические системы отражают суточный ритм, порой даже без прямого воздействия факторов окружающей среды. У млекопитающих основными водителями ритма являются около 10 тысяч клеток супраоптического ядра (в области верхнего гипоталамуса около перекреста зрительных нервов), которые регулируют высвобождение гормонов, цикл сон-бодрствование, терморегуляцию и проч. Эти циклы в норме синхронизированы с внешними циклами света-темноты посредством ретино-гипоталамического тракта, по которому поступает сигнал от клеток ретинального ганглия. Гены биологических часов были впервые клонированы в 1997 году и при этом было показано, что они кодируют белок, состоящий из PAS-белка с конфигурацией чередования спиралей и петель. Ген биологических часов и его инициатор BMAL-1 контроли-

рует механизмы транскрипции в клетках млекопитающих. Был описан молекулярный механизм работы биологических часов. Основными генами, вовлеченными в этот процесс, являются *Per* и *Cry*. Белок PER подвергается фосфорилированию киназой, подготавливая его к протеосомной деградации. Но если количество белка PER превысит возможности его деградации, PER приобретает способность формировать гетеродимер с *CRY*, который в фосфорилированном виде проникает в ядро. Там, в числе прочих эффектов этот димер блокирует способность димера BMAL-1/CLOCK стимулировать транскрипцию мРНК генов *Per* и *Cry*, вследствие чего уменьшается количество белка PER. Гетеродимер BMAL-1/CLOCK кроме того усиливает синтез REV-ERBA, который вовлечен в подавление трансляции мРНК гена *Bmal-1*. Важный вопрос заключается в том, приводят ли мутации в генах биологических часов в различных органах к тем же результатам, что и в головном мозге, поскольку есть данные о том, что некоторые мутации могут приводить к специфическим изменениям в периферических тканях. Например, метаболические пути в печени млекопитающих подвержены регуляции генами биологических часов, но эти органоспецифические процессы могут регулироваться основным водителем ритма супраоптического ядра или другими подчиненными водителями, возможно локализованными в самой печени.

Пленарную лекцию об истории и развитии неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз прочитал профессор **Delbert Fisher** (Лос-Анджелес). Поздняя диагностика спорадического кретинизма или врожденного гипотиреоза (ВГ) обуславливает ежемесячную потерю индекса IQ на 5 пунктов на протяжении первых 6 месяцев жизни ребенка. В 60-х годах для диагностики ВГ использовалось определение белково-связанного йода и ряд других тестов. В 70-х годах благодаря работам *Oddie, Dussault, Chopra, Ehrenberg* и самого докладчика появились методы РИА, что в итоге дало возможности проведения скрининга на ВГ при помощи определения ТТГ. В начале для скрининга проводилось определение уровня Т4 и Т3 в пу-

винной крови. В дальнейшем появился тест Т4-РИА для крови на фильтровальной бумаге, для образца, забранного на 3-5 день жизни младенца. В 1974 году Американская Тиреоидная Ассоциация учредила комитет по неонатальному скринингу; на тот момент распространенность ВГ, выявленного при помощи Т4-РИА составила 1:5760 новорожденных. В 1976 году для неонатального скрининга был предложен высокочувствительный тест ТГ-РИА. На протяжении 1976-1977 годов такой скрининг был организован в США, 12 европейских странах, Австралии, Новой Зеландии, Японии и Израиле. В первоначальное исследование были включены 284 случая ВГ, без каких-либо клинических

признаков, которые были выявлены при скрининге 1 млн. новорожденных. Первый международный конгресс по неонатальному скринингу состоялся в 1970 году. В настоящее время в США неонатальный скрининг осуществляется на 29 заболеваний. В 2006 году его прошли более 99% новорожденных в США. Для сравнения в таких странах, как Филиппины и некоторые области Китая скринингу подвергается только 15-25% новорожденных. В заключении автор отметил заслуги в изучении этой проблемы ушедших недавно ученых Jean Dussault (1941-2003) и Francois Delange (1935-2007).

Отдельные сообщения

Ehrenkranz (Солт-Лейк-Сити) обсуждал роль возраста новорожденного и тестирования на ТТГ при мониторинге йододефицитных заболеваний. В соответствии с критериями ВОЗ о наличие йодного дефицита свидетельствует выявление более, чем у 3% новорожденных повышенного ТТГ (более 5 мЕд/л). Исследования в Уганде выявили повышенный ТТГ более, чем у 20% новорожденных. Было подчеркнута важность возраста новорожденных, в котором проводится тестирование, поскольку у 32% новорожденных ТТГ снижается между 3 и 5 днем жизни. Докладчик рекомендовал отложить тестирование до возраста после 5 дня жизни, чтобы избежать ложнопозитивных результатов. Но для многих стран такой подход малопригоден, поскольку в большинстве случаев, задерживать мать с ребенком более 3 дней в роддоме не удастся.

Sgarbi (Бразилия) изучали субклинические нарушения функции ЩЖ как независимые факторы риска повышения смертности в японско-бразильском исследовании, в которое вошли 1100 пациентов. Было показано, что субклинический тиреотоксикоз оказался значимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности. Связь сердечно-сосудистой смертности с субклиническим гипотиреозом была выявлена только для лиц старше 60 лет.

Skugon (Кливленд) обнаружил ассоциацию между субклиническим гипотиреозом и смертностью среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. При этом риск отсутствовал при ТТГ в интервале 3,0-6,0 мЕд/л и определялся при ТТГ более 6 мЕд/л.

Simic (Торонто) представил данные о том, что недоношенные новорожденные имеют повышенный риск низкого уровня Т4 и нарушений неврологического развития. Было показано, что неврологические дефекты, связанные с низким Т4 и другой патологией, такой как сепсис, сохраняются как минимум до трехмесячного возраста.

Momotani (Токио) обсудила проблемы скрининга на предмет болезни Грейвса (БГ) на ранних сроках беременности и дифференциальную диагностику с транзиторным гестационным гипертиреозом (ТТГ). Всего было обследовано 162612 женщин. Из них повышенный уровень Т4 определялся у 3256 (2%). Автор заключила, что использование определения антител к ЩЖ в сухом пятне крови позволит избавиться от необходимости дополнительного обследования более 70% женщин с повышенным Т4. В ряде случаев дифференцировать БГ от ТТГ практически невозможно. По мнению докладчицы проблема достаточно эффективно решается определением антител к рецептору ТТГ.

Wiese (Австралия) показал, что ещё одним фактором риска развития эндокринной офтальмопатии у пациентов с БГ является дефицит витамина D. Интересно, что эта закономерность не была выявлена для пациентов с ретракцией верхнего века.

Cheriyath (Гаррисберг) изучал распространенность заболеваний ЩЖ среди жителей США, используя данные исследования NHANES, которое проводилось в 2005-2006 гг. Был сделан вывод, что заболевания ЩЖ имеют 13,32 миллиона американцев. Они наиболее распространены среди белокожего населения и женщин.

Предыдущие номера журнала *Thyroid International*, переведенные на русский язык:

- № 2 – 2009 Эпидемиология нарушений функции щитовидной железы: гипо- и гипертиреоза (Марк Вандерпамп)
- № 1 – 2009 Материалы 33-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- № 4 – 2008 Аутоиммунная патология щитовидной железы и бесплодие у женщин (Крис Поп, Даниэль Глино, Бриджит Велкеньер)
- № 3 – 2008 Новый референсный интервал для ТТГ? (Георг Брабант)
- № 2 – 2008 Материалы 78-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- № 1 – 2008 Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- № 4 – 2007 Близнецовые исследования в изучении заболеваний щитовидной железы (Пиа Сков Хансен, Томас Хайберг Брикс, Ласло Хегедюс)
- № 3 – 2007 Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста (В.В. Фадеев)
- № 2 – 2007 Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- № 1 – 2007 История ТироМобила (Деланж Ф., Истман С., Хосталек У., Бутц З., Смит П.)
- № 3 – 2006 Тиреоидная пероксидаза – фермент и антиген (Барбара Чарнока)
- № 2 – 2006 Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы (Дагмар Фюрер)
- № 1 – 2006 Материалы 13-го международного тиреоидологического конгресса
- № 4 – 2005 Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии (Герасимос Крассас, Вильмар Вирсинга)
- № 3 – 2005 Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ (Дэвид Калебири, Лука Перзани, Паоло Бэк-Пэкос)
- № 2 – 2005 Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных (Роберт Хьюм, Фиона Уильямс, Тео Виссер)
- № 1 – 2005 Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы (Энтони Уитман)
- № 5 – 2004 Послеродовый тиреоидит (Кувера Е. Премавардана, Джон Лазарус)
- № 4 – 2004 Материалы 29-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- № 3 – 2004 Аутоиммунный тиреоидит и беременность (Алекс Ф. Мулер и Ари Бергхаут)
- № 2 – 2004 Материалы 75-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- № 1 – 2004 Щитовидная железа и липиды: современные представления (Леонидас Дунтас)
- № 5 – 2003 Использование рекомбинантного человеческого ТТГ при заболеваниях щитовидной железы (Сара Толаней и Пол Ладенсон)
- № 4 – 2003 Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (Кэрол Энн Спенсер)
- № 3 – 2003 Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике (Альдо Пинкера, Михель Мариньо, Эмилио Фиорэ)
- № 2 – 2003 Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса (Энтони Уитман)
- № 1 – 2003 Материалы 74-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- № 6 – 2002 Материалы 28-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- № 5 – 2002 Йодный дефицит в Европе – состояние проблемы на 2002 год (Франсуа Деланж)
- № 4 – 2002 Исследование щитовидной железы в ядерной медицине (Дик Квеккебум, Эрик Креннинг)
- № 3 – 2002 Врожденный гипотиреоз (Дельберт Фишер)
- № 2 – 2002 Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (Антонино Бельфиоре)
- № 1 – 2002 Материалы 73-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- № 6 – 2001 Материалы 27-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации в Варшаве
- № 5 – 2001 Субклинический тиреотоксикоз (Э. Пирс, Л. Бравеман)
- № 4 – 2001 Терапия препаратами тиреоидных гормонов. Как и когда? (А.Д. Тофт)
- № 3 – 2001 Резистентность к тиреоидным гормонам (О. Баккер, В.М. Версинга)
- № 1/2 – 2001 Материалы 12-го международного тиреоидологического конгресса 22-27 октября, Киото (Япония)
- № 5 – 2000 Чрескожные инъекции этанола в лечении заболеваний щитовидной железы (Энио Мартино, Фаусто Богацци, Альдо Пинкера)
- № 4 – 2000 Наследственные формы рака щитовидной железы (Мартин Шлумбергер)
- № 3 – 2000 Многоузловой зоб (Петер Лаурберг)
- № 2 – 2000 Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы (Джан Р. Стокигт)

Полнотекстовые варианты предыдущих выпусков «*Thyroid International*» на английском языке вы можете найти в интернете: <http://www.thyrolink.com>

Полный текст русских переводов «*Thyroid International*», а также другую информацию по тиреоидологии вы можете найти в интернете на сервере ТИ-РОНЕТ: www.thyronet.ru

ЭУТИРОКС®

левотироксин

Просто дозировать, легко компенсировать



Гибкий подбор дозировки – залог успеха терапии
25 мкг • 50 мкг • 75 мкг • 100 мкг • 125 мкг • 150 мкг



ЭУТИРОКС®

- Точность подбора дозы
- Индивидуальный подход к лечению
- Высокая биодоступность
- Отличная переносимость
- Удобство для врача и пациентов

Информация для специалистов здравоохранения.
Reg. № МЗ РФ: П №015039/01-2003 от 16.06.2003, №ЛС-000019 от 15.03.2005

NYCOMED

ООО «Никомед»
Дистрибьюшн Сентэ:
119049, Москва,
ул. Шаболовка, 10, корп. 2
Тел.: (495) 933 5511
Факс: (495) 502 1625
www.thyronet.ru
www.nycomed.ru

PM02219