

1 | 2009

Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

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



Материалы 33-го ежегодного съезда
Европейской Тиреоидологической Ассоциации

Леонидас Дунтас, Питер Смит



NYCOMED

Материалы 33-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации

Леонидас Дунтас, Питер Смит

Перевод В.В. Фадеева

Адрес для корреспонденции:

Leonidas H. Duntas
Endocrine Unit, Evgenidion Hospital
University of Athens Medical School
Papdiamantopoulou Str. 20
11528 Athens, Greece
E-Mail: ledunt@otenet.gr

Peter P.A. 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 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 – 2009

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: Халкидики, вид с экскурсионной лодки

Материалы 33-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации

Ежегодный 33-ий съезд Европейской Тиреологической Ассоциации (ЕТА) прошёл в отеле Porto Carras в Слониках (Греция) 20 – 24 сентября 2008 г. Несмотря на отсутствие традиционной для Греции солнечной погоды, съезд, на котором собрались 711 участников из 51 страны, имел большой успех. Было представлено 66 устных и 191 постерное сообщение. Последние были очень успешны и были оценены только теми, кто вставал очень рано, поскольку только в эти часы докладчики могли найти наиболее восприимчивую аудиторию. Тот пробный вариант организации постерной секции, который был принят, на мой взгляд, нужно использовать и дальше. Локальный оргкомитет под предводительством Джерри Крассаса с заботливым участием его жены Кики организовали прекрасную научную и социальную программу. Неприятными новостями, которые, увы, приходилось узнавать на нескольких последних

съездах ЕТА, стали уходы очень известных тиреологов. На этот раз это были Andre Ermans из Брюсселя, который воспитал многих ведущих европейских тиреологов и был пионером изучения йодного дефицита, и Jacob Robbins из Вашингтона, чьи работы легли в основу изучения влияния радиации на щитовидную железу. Мы очень сожалеем об их уходе.

В этом обзоре мы представляем далеко не все работы, которые звучали на съезде, а лишь те, которые Леонидасу Дунтасу и мне показались наиболее интересными. Тексты рефератов всех принятых на съезд работ можно получить на сайте журнала «Hot Thyroidology» и в журнале «Hormones» (Vol. 7 – Suppl. 1 – 2008).

Главный редактор «Thyroid International»,
Питер Смит

Сателлитные симпозиумы

Симпозиум ICCIDD по Западной и Центральной Европе

Симпозиум ICCIDD по Западной и Центральной Европе прошёл в конференц-центре Porto Carras в субботу 20 сентября под председательством профессора Gerry Krassas - президента локального оргкомитета съезда и профессора Aldo Pinchera – директора ICCIDD по региону, а также Gerry Burrow, который представил различные инициативные проекты Копенгагенского Консенсусного Центра с учетом современной инвестиционной политики в здравоохранении. Первыми в списке проектов оказались проблемы восполнения витамина А и цинка, вторыми – реализация торгового соглашения в Доха. В качестве третьего приоритета была предложена проблема восполнения дефицита йода и железа. Такой подход был поддержан ведущими экономистами, что укрепило позиции ICCIDD в плане получения финансирования проекта по йодному дефициту.

Strazzullo (Неаполь) акцентировал внимание слушателей на проблеме избыточного потребления соли и его влияния на развитие сердечной патологии. Было отмечено, что Европейское Общество по снижению потребления соли (European Action Network on Salt Reduction), которое было основано в Любляне в 2008 г., уже приняло во внимание проблему снижения потребления йода в случае редукции потребления соли, в связи с чем, было рекомендовано повышение содержания йода в соли, а также совместные мероприятия сообществ, занимающихся проблемами избытка потребления соли и йодного дефицита под девизом «Меньше соли, но йодированной!».

Эту дискуссию продолжило выступление президента ЕТА *Peter Laurberg (Ольборг)* о преимуществах всеобщего йодирования соли (ВЙС), в частности об уменьшении распространенности токсического зоба у пожилых, что проявилось уменьшением потребности в использовании терапии радиоактивным йодом по мере продвиже-

ния в Дании программы ВЙС. Кроме того, были отмечены риски, которые несет ВЙС, в частности некоторое увеличение распространенности гипотиреоза, уже при достаточно небольшом увеличении потребления йода.

Ovensen (Слагельсе) показал, что при так называемом здоровом питании потребление йода оказывается ниже рекомендуемого. В связи с этим необходимо определение не только популяционного потребления йода, но изучение его индивидуальных и межиндивидуальных особенностей. Докладчик сделал вывод о том, что большое значение имеет распределение потребления йода в популяции, а не только медианы йодурии.

Szybinski (Краков) сделал обзор состояния потребления йода в Европе, указав на то, что во многих странах ситуация в этом плане улучшилась, а 18 европейских стран ликвидировали йодный дефицит. Было отмечено, что ликвидация йодного дефицита в общей популяции по современным критериям, не исключает сохранение риска развития ЙДЗ для беременных женщин, потребность в йоде у которых существенно выше. В связи с этим было указано, что индивидуальная йодная профилактика сохраняет актуальность.

Völzke (Грайфсвальд) представил проблему сопоставимости различных исследований, изучающих распространенность зоба в разных странах, и предложил организовать программу по УЗИ ЩЖ, основанную на сертификации специалистов по интернету.

Vitti (Пуза) в заключение симпозиума организовал активную дискуссию по проблеме безопасности йодной профилактики. В дальнейшем были представлены национальные доклады о ситуации с ЙДЗ в отдельных странах.

Симпозиум компании Мерк-Сероно: клиническая тиреология

Kahaly (Майн) начал вступительное слово с обсуждения проблемы сравнения заместительной монотерапии L-T₄ и комбинированной терапии L-T₄ + L-T₃ при гипотиреозе. На сегодняшний день было опубликовано достаточно много работ, в которых было показано, что часть пациентов лучше себя чувствует на комбинированной терапии. Говоря об аутоиммунной патологии, в частности о болезни Грейвса, была отмечена важность определения уровня стимулирующих антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), которые имеют клиническое значение не только для принятия решения в отношении лечения тиреотоксикоза, но и при эндокринной офтальмопатии. Наконец, обсуждались проблемы ассоциации субклинического гипотиреоза с нарушениями липидного спектра и атеросклерозом.

Wiersinga (Амстердам) обсудил критерии адекватности заместительной терапии гипотиреоза. В качестве косвенных критериев иногда рассматривается поддержание уровня св. Т₄ в области верхней границы нормы и нормального св. Т₃. Докладчик указал на то, что некоторые пациенты действительно могут чувствовать себя лучше на комбинированной терапии Т₄/Т₃, при том, что у них и на монотерапии Т₄ определяется нормальный уровень ТТГ. То есть, действительно для части пациентов необходимо дополнительное назначение Т₃. Тем не менее, неспецифическая симптоматика, которая заставляет задуматься о комбинированной терапии, может быть обусловлена и самим фактом осознания пациентом самого себя хронически больным. Небольшое изменение дозы L-T₄ у таких пациентов не приводит к изменению самочувствия, поскольку это не приводит к достижению уровнем Т₃ тех значений, которые были у пациента до развития гипотиреоза. Эти объяснения остаются лишь предположительными, поскольку последний метаанализ не показал отличий между моно- и комбинированной терапией, в том числе и в плане отдаленного прогноза. Ещё одним объяснением большей эффективности комбинированной терапии у части пациентов является изменение соотношения Т₄:Т₃, которое крайне вариабельно у здоровых

людей. Другим фактором может быть суточная вариабельность экспрессии или полиморфизм генов дейодиназ, в частности D2 в головном мозге или генов транспортеров тиреоидных гормонов; тем не менее, какие-либо подтверждения этим гипотезам отсутствуют. В заключении было отмечено, что расхождение самочувствия с нормализацией основного контрольного параметра – уровня ТТГ, затрагивает весьма небольшое число пациентов – около 10%. Объективных оснований и критериев перевода на комбинированную терапию не существуют, но дополнительное назначение медленно-высвобождающихся препаратов Т₃, в части случаев, может быть использовано. В перспективе объективному выделению этой группы пациентов могут помочь генетические методы исследования.

Laurberg (Ольборг) сделал доклад об исходах различных методов лечения болезни Грейвса (БГ): консервативной тиреостатической терапии, хирургического лечения и терапии радиоактивным йодом (ТРИ). Было отмечено, что антитела к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) после ТРИ исчезают только через год, в связи с этим, в случае планирования женщиной беременности, следует помнить о возможном, хотя и весьма небольшом, риске развития транзиторного неонатального тиреотоксикоза и этот риск несколько выше, чем в случае использования других методов лечения.

Duntas (Афины) обсудил проблему ассоциации гипотиреоза и атеросклероза. При гипотиреозе липидный профиль нарушается вследствие подавления дегградации ЛПНП и снижения их гидролиза, а также уменьшения экспрессии мРНК рецептора ЛПНП. Субклинический гипотиреоз может способствовать прогрессированию атеросклероза вследствие повышения уровня ЛПНП, диастолической гипертензии, повышения периферического сосудистого сопротивления, дисфункции гладкомышечных клеток сосудов, гиперхолестеринемии и, возможно, вследствие повышения неклассических атерогенных факторов, таких как С-реактивный белок.

Симпозиум компании Genzyme: от клинических рекомендаций к практике в лечении пациентов с раком щитовидной железы

Schlumberger (Вильжвиф) в своем докладе показал, как сейчас выглядит и как изменилась классификация рака ЩЖ (РЩЖ) после изменения классификации TNM, которая, в свою очередь, тоже не лишена противоречий. Различные консенсусные документы (Европейский, Американский, Британский), оставляют поле для дебатов, но приходят к согласию по трем ключевым позициям:

1. Необходимость проведения радикально-хирургического лечения (тотальная тиреоидэктомия).
2. Лечение и наблюдение по строгим протоколам.
3. Выделение понятия излечения от заболевания.

Докладчик выделил три класса опухолей:

1. Очень низкого риска (<1 см).
2. Низкого риска (< 2 см).
3. Любые другие опухоли.

Клинические случаи были представлены *Alevizaki (Афины)*, *Racini (Сиена)* и *Luster (Ульм)*, при этом аудитории было предложено голосовать за использование тех или иных вариантов подхода при помощи дистанционных пультов. Как и ожидалось, голосование принесло весьма разноречивые результаты.

Симпозиум компании Астра Зенека: лечение медуллярного рака ЩЖ

В своем вступительном слове *Wells (Сант-Луис)* представил принятые на сегодняшний день подходы к лечению клинически выраженного медуллярного рака ЩЖ (МРЩЖ), которые включают тиреоидэктомию и, при необходимости, вспомогательные методы лечения, такие как внешнее облучение и химиотерапию, эффективность которых, по имеющимся данным, достаточно низка. Лучшие, но требующие дальнейшего подтверждения результаты, могут быть достигнуты при использовании ряда низкомолекулярных соединений. Сам симпозиум был посвящен целенаправленной (таргетной) молекулярной терапии, направленной на та-

кие сигнальные молекулы, как RET и VEGFR, которые, как предполагается, играют определенную роль в прогрессировании МРЩЖ.

Santoro (Неаполь) описал положение онкогенов RAS и RET в молекулярном каскаде клеточного роста, представив то, что он обозначил молекулярной схемой рака ЩЖ. Большинство препаратов для целенаправленной молекулярной терапии являются ингибиторами протеинкиназ, которые направлены против таких генов, как RET-протоонкоген, гиперфосфорилирующий молекулы тирозина и вовлекающий белки сигнальных каскадов. Активирующие мутации RET определяют гетерогенность фенотипа синдромов МЭН-2А, МЭН-2В и семейного варианта медуллярного рака ЩЖ (МРЩЖ). Путем индукции мутаций в RET-протоонкогене можно моделировать МРЩЖ в культуре клеток, а на сам RET можно воздействовать молекулами малого размера. На другие онкогены, такие как EGFR и VEGFR, можно воздействовать ингибиторами тирозинкиназы (ИТК), такими как ваденептин. Это вещество вызывает некроз опухолей у крыс и дефосфорилирование RET. На сегодняшний день получены достаточно веские аргументы в пользу того, что ИТК могут использоваться в лечении МРЩЖ, при этом подчеркивается необходимость определения генотипа RET и других генов, вовлеченных в патогенез МРЩЖ.

Schlumberger (Вильжвиф) обсудил дизайн исследований, изучавших целенаправленную молекулярную терапию МРЩЖ и её перспективы. Их результаты во многом зависят от критериев включения пациентов, конкретного терапевтического агента и стадии опухолевого процесса. В частности, к критериям включения должны быть отнесены уровень кальцитонина, данные УЗИ ЩЖ и варианта мутации в RET-протоонкогене. Определенное значение могут иметь МРТ, КТ и ПЭТ-сканирование шеи, печени и костей. Оценка прогрессирования заболевания должна включать определение кальцитонина и карциноэмбрионального антигена. Время удвоения уров-

ня кальцитонина является прогностическим фактором выживаемости (< 2 лет – стабильное заболевание; > 2 лет – прогрессирование заболевания). Лечение антигипертензивными, антиостеопоротическими и антинеопластическими препаратами должно улучшить соответствующие показатели, которые можно рассматривать в качестве суррогатных маркеров прогрессии заболевания. Объективные показатели ответа на терапию (RECIST) вполне приемлемы для клинических исследований; в соответствии с ними прогрессия опухоли подразделяется на полный ответ на противоопухолевую терапию, частичный ответ и его отсутствие. Для оценки выживаемости в качестве косвенных маркеров могут использоваться визуализирующие методы, сывороточные маркеры, клиническая динамика (уменьше-

ние выраженности диареи), которая, как правило, параллельна динамике сывороточных маркеров. Тем не менее, наиболее важны показатели самой выживаемости.

В заключении *Wells (Сант-Луис)* представил результаты клинического исследования ИТК вандетаниба в суточной дозе 100 и 300 мг в день при МРЩЖ. Ответ на терапию оценивался по шкале RECIST. Частичный ответ на терапию имел место в 20% случаев, стабилизация заболевания достигнута в 53% случаев. Ответ на терапию расценивался как выраженный при стойком снижении уровня кальцитонина. Предварительные данные III фазы клинического исследования (ZETA) вандетаниба свидетельствуют о его противоопухолевой активности в обеих дозах.

Пленарные лекции

Революция межклеточной коммуникации - оглядываясь назад и смотря вперед

Roth (Нью-Йорк) начал выступление с цитаты *Pastan*, что «для того, чтобы прожить с использованием своего креативного потенциала, организм должен сопротивляться тирании генов». Было подчеркнуто, что история современной биологии и медицины насчитывает только около 150 лет, тогда как, например, химия – более 200 лет. Докладчик отдал дань уважения *Robbins* и *Rall*, которые своими работами по эффектам ядерного облучения внесли огромный вклад в развитие тиреологии. В области внутриклеточных взаимодействий в последние годы произошла революция в изучении рецепторов и мессенджеров. Большинство исследований было выполнено на микробах, при этом было описано около 500 микробиотиков. Особенность популяции кишечных микроорганизмов преимущественно наследуется от матери, обладает видоспецифичностью и зависит от диеты. Так при ожирении, на гамбургерной диете, большая часть компонентов которой эффективно всасывается, кишечная флора находится в условиях энергетического дефицита. При изменении диеты, происходит сдвиг

популяции кишечных микробов. Бактерии продуцируют α -МСГ-подобные и инсулиноподобные пептиды, которые могут взаимодействовать со структурами головного мозга человека, сигнализируя о насыщении.

Премия ETA компании Мерк

Pacini (Siena) прочитал лекцию “Семейный немедулярный рак ЩЖ: клинические и генетические особенности”. Так он обозначил рак ЩЖ из фолликулярного эпителия у представителей двух и более родственников первой линии родства. Существует два подтипа опухолей: рак ЩЖ в рамках мультиопухолевого синдрома и изолированный семейный рак ЩЖ. Несиндромальный изолированный семейный РЩЖ встречается достаточно редко и его генетика не изучена. По мнению докладчика, этот вариант рака представляет наибольший интерес. Следует заметить, что он чаще всего представлен папиллярным раком (ПРЩЖ), который зачастую выявляется в многоузловом зобе, зачастую являющимся семейным заболеванием. В ряде исследований было пока-

зано, что на семейные формы приходится до 11% всех случаев ПРЩЖ. При сравнении первого и второго поколения больных семейным РЩЖ, оказалось, что в первом поколении РЩЖ чаще встречался у мужчин, тогда как во втором соотношении полов было сбалансированным. Опухоли имели тенденцию быть крупнее и возникать в более молодом возрасте во втором поколении пациентов. Докладчик подчеркнул, что данные во избежание ошибок необходимо интерпретировать с учётом возраста манифестации заболевания. В заключение обсуждалась роль коротких теломераз в патогенезе семейного немедулярного рака и их роли в предрасположенности к заболеванию.

Премия ЕТА Харингтона де Вишера

Maenhaut (Брюссель) сделал всеобъемлющий доклад об экспрессии генов в нормальных и опухолевых клетках и тканях ЩЖ. Он описал различные технологии исследования ДНК обычных и стимулированных ТТГ клеток. Изучение туморогенеза ЩЖ включает модели первичных тироцитов, тироцитов человека, клеточные линии человеческих тироцитов и трансгенных мышей. При ПРЩЖ *Maenhaut* выявил экспрессию специфических генов при радиационно-индуцированном черномыльском раке по сравнению со спорадическим вариантом опухоли. Ги-

перфункционирующие автономные узлы ЩЖ также имеют свои генетические особенности, которые ассоциированы с рядом их морфологических и физиологических свойств. В человеческих тироцитах под воздействием ТТГ происходило прогрессивное увеличение экспрессии генов, при этом одни экспрессировались в раннюю, а другие в позднюю стадию стимуляции. Интересно, что в позднюю фазу стимуляции происходило повышение экспрессии генов, которые свойственны автономным аденомам ЩЖ. Под воздействием ТТГ в тироцитах выявляется растормаживание подавленного каскада цАМФ. В противоположность этому в активно пролиферирующих опухолях каскад подавлен. В клеточных линиях рака ЩЖ выявлена гиперэкспрессия многих протеаз и белков адгезии матрикса. При этом в клеточных линиях, происходящих из нативных опухолей, со временем происходят схожие фенотипические изменения в виде снижения экспрессии рецептора ТТГ, отсутствия ответа на ТТГ и подавления экспрессии генов дифференцировки. В заключении докладчик заметил, что известные на сегодняшний день факты по обсуждаемым вопросам скорее только верхушка айсберга, то есть необходим дальнейший углубленный анализ особенности экспрессии генов и их ассоциации с фенотипом опухолей и их биомаркеров.

Симпозиумы

Оксидативный стресс – вторичные аспекты метаболизма тиреоидных гормонов

Miot (Брюссель) обсуждал роль H_2O_2 и механизмов её генерации в норме и при заболеваниях ЩЖ. Были описаны оксидазы ЩЖ – DUOX-1 и DUOX-2, которые относятся к семейству НАДФ-оксидаз (NOX). DUOX-1 главным образом участвует в органификации йодида, тогда как DUOX-2 необходима для генерации H_2O_2 и синтеза тиреоидных гормонов. Оба фермента расположены вместе с тиреоидной пероксидазой (ТПО) у апикальной мембраны тироцитов и в эмбриогенезе у мышей появляются одновременно с натрий-йодидным

симпортером (НИС) и тиреоглобулином (ТГ). Поскольку DUOX-2 необходима для продукции H_2O_2 , её избыток может быть небезопасен для клетки. Как и все остальные NOX, ферменты DUOX – кальций-зависимы и имеют два уровня контроля синтеза H_2O_2 – цАМФ и ДАГ. Все звенья гормоногенеза в ЩЖ и пост-трансляционная модуляция осуществляется ТТГ. Докладчик описал последствия избытка H_2O_2 и его роль в патогенезе заболеваний ЩЖ. Было показано, что H_2O_2 может оказывать прямой мутагенный эффект на

клетки ЩЖ с последующим развитием опухолей. Эту концепцию анализирует исследование Comet, изучавшее роль индуцированного H_2O_2 повреждения ДНК и способность его предотвращения глутатион-пероксидазой.

Krohn (Лейпциг) изучал распространенность и классифицировал узловые образования ЩЖ, соглашаясь при этом с принятой концепцией о том, что выявляемые с помощью клинических методов узловые образования являются не более, чем верхушкой айсберга. Докладчик попытался сделать предположения о том, почему орган с такой медленной пролиферативной активностью, как ЩЖ, столь часто образует опухоли. К настоящему времени идентифицированы 184 соматические мутации рецептора ТТГ и, несомненно, будут обнаружены и другие. В связи с этим возникает вопрос, не происходит ли в ДНК клеток ЩЖ большее количество мутаций, чем в других органах, например, в печени. Число происходящих в ЩЖ мутаций в единицу времени таково, сколько в других органах может быть индуцировано только назначением сильных канцерогенных веществ. Повреждение ДНК усугубляется в условиях йодного дефицита или вследствие оксидативного стресса, при этом оба процесса в той или иной степени опосредованы эффектами ТТГ. Если увеличение размера ЩЖ вследствие йодного дефицита и возникновение тех или иных мутаций может произойти за месяцы, злокачественная трансформация тироцитов может занять десятилетия.

Cooke (Лестер) обсудил роль 8-оксогуанина (8-ОГ) как мутагена для тироцитов. Было описано, как 8-ОГ вызывает продукцию ОН-радикалов, приводя к свободнорадикальной атаке ДНК, в результате чего ДНК повреждается, а кроме того развиваются цитотоксические реакции. Тем не менее, ядерная ДНК имеет свою собственную систему защиты, которая включает способность к репарации, замену нуклеотидов и другие механизмы. Их функционирование можно наблюдать при удалении из организма 8-ОГ. В случае ЩЖ человека 8-ОГ нельзя оценивать как изолированный фактор повреждения ДНК, а его необходимо рассматривать в комплексе с эпигенетической трансформацией (метилование и деацетилирование).

Обучающий симпозиум по УЗИ в тиреологии

Vitti (Пуза) обсуждал значение УЗИ для диагностики опухолей щитовидной железы. К признакам злокачественности относятся гипэхогенность узла, отсутствие «хало», нечеткость контура и наличие микрокальцинатов. Тем не менее, было подчеркнуто, что эти признаки следует рассматривать лишь как предположительные, но не как прогностические, при этом они могут использоваться для отбора пациентов на проведение биопсии.

Leenhard (Париж) обсудил значение УЗИ в плане наблюдения пациентов, пролеченных по поводу рака ЩЖ, отметив важность оценки лимфоузлов размером более 1 см, а также лимфоузлов определенной локализации, особенно центральной зоны, изменение которых является наиболее неблагоприятным прогностическим фактором. Проведение УЗИ после тиреоидэктомии важно с позиции выявления подозрительных лимфоузлов, особенно в латеральных компартментах. УЗИ в комбинации с определением стимулированного ТТГ позволяет обнаружить до 95% случаев локальных рецидивов и ускорить топическую диагностику метастазов. Признаки локальной персистенции рака, такие как захват радиоактивного йода в ложе ЩЖ, ассоциированы со снижением выживаемости. Тем не менее, подчеркивалось, что проведение УЗИ пациентам из группы низкого риска с неопределяемым стимулированным тиреоглобулином нецелесообразно.

Erdogan (Анкара) обсуждал роль доплеровского УЗИ в дифференциальной диагностике различных вариантов тиреотоксикоза. Кроме того, были показаны возможности цветного доплеровского УЗИ, результаты которого во многом зависят от аппаратуры и опыта исследователя. Специфичность этого исследования, несмотря на недавнее внедрение нового программного обеспечения, всё ещё остается относительно низкой. Интенсивность цвета, как и скорость кровотока могут расцениваться как индикаторы интенсивности аутоиммунного процесса, при этом в каждом учреждении видимо имеет смысл использование собственных нормативных показателей, которые могут отличаться, в том числе и из-за разного уровня потребления йода.

Тиреоидные гормоны и метаболизм

Fekete (Будапешт) сделал доклад о значении гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси в контроле энергетического обмена. В частности обсуждались эффекты восстановления подавленной экспрессии гена TRG во время голодания и появление в аркуатном ядре нейропептидов, связанных с приемом пищи. Спустя 4 и 12 часов после прекращения голодания мРНК TRG и TTTG всё ещё остаются подавленными и восстанавливаются только спустя 24 часа после начала нормального питания. Докладчик также обсудил эффекты синтезирующегося в ЦНС грелина, который участвуя в медиаторных процессах в гипоталамическом регионе, играет определенную роль в регуляции потребления пищи и в энергетическом обмене.

Mittag (Стокгольм) обсудил метаболические последствия доминантно-негативных мутаций рецептора TrA1. Были описаны эффекты этой мутации у мышей, приводящей к снижению афинности лиганд и состоянию сходному с центральным гипотиреозом, который при назначении высоких доз ТЗ оказался обратим лишь частично. Заслуживает внимания, что уровень тиреоидных гормонов сыворотки оставался в пределах нормы. Было высказано предположение о том, что резистентность TRa1 может иметь место и у людей и в этих случаях супрафизиологические дозы ТЗ могут способствовать реактивации рецептора.

Flamant (Лион) представил доклад о метаболических эффектах селективных модуляторов рецепторов тиреоидных гормонов. Было показано значение отрицательной регуляции унилигандными рецепторами в условиях физиологии и патологии; представлены модели трансгенных мышей с точечными мутациями TR α 1 с нарушением постнатального развития мозжечка и рядом метаболических сдвигов.

Врожденный дисморфогенез – зоб и тироксисомы

Persani (Милан) показал, что дефект DUOX и врожденный гипотиреоз ассоциированы как генетическими, так и со средовыми факторами. Это показали результаты недавних исследований носительства мутаций DUOX среди лиц с транзиторным врожденным гипотиреозом. При до-

статочном потреблении йода, эффект, производимый мутацией, преодолевается. В том случае, если вследствие мутации развивается гипотиреоз, он может быть стойким, транзиторным или транзиторным с исходом в стойкий. Срок родов является важным фактором, который предопределяет течение такого гипотиреоза.

Moreno (Роттердам) обсуждали роль дегалогеназ в дейодировании моно- и дийодтирозинов, в частности роль дегалогеназы-1, являющейся НАДФ-зависимым ферментом. Пациенты с гипотиреозом вследствие дефектов дегалогеназ часто выявляются при неонатальном скрининге, но время манифестации и диагностики может варьировать, поскольку экспрессия фермента часто отсрочена. Обсуждаемый фермент может осуществлять дейодирование и дебромирование, но не может перемещать фторид. Дегалогеназа-1 является ферментом, препятствующим дефициту йода. Этот фермент стимулируется в условиях йодного дефицита и может быть подавлен бромофенолами и галогенезированными поллютантами.

Эндокринная офтальмопатия

Wiersinga (Амстердам) представил последние достижения в изучении патогенеза эндокринной офтальмопатии (ЭОП). Была отмечена важная роль орбиальных фибробластов (ОФ) как клетками-мишеней в аутоиммунном процессе. ОФ локализируются в жировой и соединительной ткани и между мышечными клетками и могут обеспечивать дифференцировку лимфоцитов, ремоделирование ткани и экспрессировать полноцепочечный функциональный рецептор к ТТГ. Были представлены данные об увеличении количества CD4, CD8 и CD45RO (активированные клетки памяти) на ранних стадиях ЭОП.

Salvi (Милан) обсудил новые методы лечения ЭОП. Обсуждались потенциальные мишени иммунотропной терапии и возможности лечения блокаторами фактора некроза опухолей (TNF- α) (этанерцепт, инфликсинаб) и абатацептом – новым растворимым белком, модулирующим ко-стимулирующий сигнал по пути CD28-CD80/86. Абатацепт может быть более эффективен, по срав-

нению с блокаторами TNF- α . Кроме того, обсуждались данные об эффективности веществ, воздействующих на В-клетки, таких как ритуксимаб и анти-CD20. Многообещающие результаты терапии ритуксимабом могут быть обусловлены подавлением презентации антигена и, следовательно, Т-клеточной активности в орбите.

Marcocci (Пииза) обсудил влияние выбора метода лечения тиреотоксикоза на течение ЭОП. Было высказано предостережение в отношении отмены тиреостатиков у пациентов с высоким уровнем

АТ-рТТГ и/или активной ЭОП, поскольку хорошо известно, что возобновление тиреотоксикоза часто сочетается с активизацией аутоиммунного процесса в ЩЖ. Кроме того, подчеркивалась важность выявления факторов риска (курение и проч.), ассоциированных с прогрессированием ЭОП после терапии радиоактивным йодом, и важность стойкого поддержания эутиреоза тиреостатиками. При наличии факторов риска прогрессирования ЭОП или при высокой активности процесса была рекомендована терапия глюкокортикоидами.

Устные доклады

Эндокринная офтальмопатия и аутоиммунные тиреопатии

Leite (Сан-Пауло) показал, что оба типа вирусов герпеса HHV6 и особенно HHV7 могут увеличивать предрасположенность к развитию эндокринной офтальмопатии путем прямого подавления активности апоптоза TP53 и гена, играющего важную роль в механизмах восстановления ДНК.

Schott (Дюсельдорф) представил новый быстрый и полностью автоматизированный электрохемилюминисцентный метод иммунного анализа для определения АТ-рТТГ.

Vanicchi (Милан) не обнаружил отличий в уровне ИЛ-6 и растворимого рецептора ИЛ-6, чего нельзя сказать о CXCL10 у пациентов с активной ЭОП, получавших ритуксимаб и глюкокортикоиды внутривенно.

Jurecka-Lubieniecka (Гливице, Польша) и соавторы в исследовании, в которое вошли 336 пациентов с ЭОП и 200 человек группы контроля показали, что полиморфизмы NF κ B и тиреоглобулина взаимодействующие с экзогенными и эндогенными факторами, ассоциированы с риском развития ЭОП.

Ponto (Майнц) изучали качество жизни и социально-экономические аспекты у 250 пациентов с ЭОП и сделали вывод о необходимости психосоциальной помощи этим пациентам на междисциплинарном уровне.

Фиброз и ремоделирование щитовидной железы (тиреоидит Хашимото)

Gaertner (Мюнхен) обсуждал роль селена (Se) для роста и апоптоза клеток. При назначении малых доз селена происходит увеличение ростового ответа на эпителиальной фактор роста (ЭФР), тогда как большие дозы Se его подавляют. Как селен, так и йодид калия подавляют апоптоз. Кроме того, в случае апоптоза, индуцированного H₂O₂ селен оказывает протективный эффект взаимодействуя с глутатионом.

Davis (Олбани) обсуждал негеномные эффекты тиреоидных гормонов. Как Т₄, так и Т₃, находящиеся в цитоплазме, могут на ядерном уровне взаимодействовать с MAP-киназой. Как Т₄, так и Т₃ стимулируют ангиогенез в хориоаллантоисной

мембране цыпленка за счет стимуляции экспрессии интегрина.

Селен и щитовидная железа

Schomburg (Берлин) сделал доклад, представляющий обмен селена, зависящий от уровня его поступления извне. При дефиците селена могут использоваться любые его формы, как органический, так и неорганический. Сделан акцент на иерархии обеспечения селеном мозга и ЩЖ, которые получают микроэлемент даже при очень низком его поступлении извне; механизм этой иерархии остается не понятным. ЩЖ для накопления селена не использует транспортер селенопротеин-Р и этот механизм остается невыясненным. Селенопротеин-*S* присутствует в иммунной системе, но его функция невыяснена.

Chatterjee (Кембридж) представил описанный недавно наследуемый дефект инкорпорации селеноцистеина (СЦ) вследствие гомозиготной миссенмутации SECISBP2 (СЦ связывающий белок). Этот дефект приводит к генерализованному изменению селенопротеинов и обуславливает тяжелые фенотипические проявления; частичный дефект SBP2 приводит к менее выраженным изменениям.

Negro (Леице) сделал обзор исследований, изучавших назначение селена в виде селенита и селенометионина у пациентов с АИТ, показавших противоречивые результаты в отношении влияния на выраженность воспалительного процесса. Кроме того, были представлены результаты собственного исследования докладчика, в котором он показал, что на фоне назначения селена происходило уменьшение вероятности развития послеродового тиреоидита и гипотиреоза.

ЩЖ, беременность и фертильность

Gliwoog (Брюссель) представил вышедшие в 2007 году клинические рекомендации по лечению заболеваний ЩЖ в время беременности (J Clin

Endocrinol Metab 2007; 92 (8 Suppl): S1–S47). Он показал, насколько за последние годы возрос интерес к этой проблеме и описал процесс создания этих рекомендаций под эгидой Эндокринологического Общества США. При обсуждении отдельных положений рекомендаций Gliwoog сравнил использующиеся системы градации нарушения функции ЩЖ во время беременности, а также представил данные за и против скрининга функции ЩЖ во время беременности. Отсутствие консенсуса в последнем вопросе связано с тем, что в нашем распоряжении нет исследований, которые позволили бы дать соответствующие рекомендации.

Ropre (Брюссель) в своем докладе обсудил проблему ассоциации патологии ЩЖ и бесплодия. Были представлены данные о том, что рецепторы Т3 присутствуют в желтом теле, что вероятно предполагает прямые эффекты тиреоидных гормонов на половую систему женщины. Непрямые эффекты тиреоидных гормонов опосредованы их влияниями на продукцию гонадотропин-рилизинг гормона, пролактина, процессов коагуляции. Известно, что как гипотиреоз, так и тиреотоксикоз могут приводить к нарушению менструального цикла. Изучение ассоциации носительства антител к ЩЖ с бесплодием затруднена в связи с использованием в отдельных исследованиях различных лабораторных методов, а также вследствие различной распространенностью этого феномена и разного уровня потребления йода. В исследовании, в которое были последовательно включены 483 женщины из бесплодных пар распространенность носительства АТ-ТПО составила 18%, по сравнению с 8% в контрольной группе. Докладчик сделал вывод о том, что у бесплодных женщин с повышенной частотой встречаются нарушения функции ЩЖ, что требует проведения скрининговой оценки уровня ТТГ среди них. В заключении были представлены данные о влиянии контролируемой гиперстимуляции яичников на функцию ЩЖ.

Отдельные выступления

Amendola (Неаполь, Милан) были идентифицированы новые гены, участвующие в развитии и дифференцировке ЩЖ. Была описана мышьяная модель с парциальным дефицитом генов *TitF1* и *PAX-8* и показано, как в зависимости от вида может варьировать фенотип: у вида *B6* развивается гипотиреоз, тогда как у мышей *SV 129* сохраняется эутиреоидное состояние. В потомстве от скрещивания подвидов у одних сибсов развивается гипотиреоз, у других сохраняется эутиреоз. Между видами *B6* и *SV 129* обнаружены отличия по 9 из 300 генов, представленных в ЩЖ. Из них, в свою очередь, идентифицированы 2 гена кандидата *casrain-3* и *Dnajc-17*. Последний, возможно, является геном, мутация в котором обуславливает развитие врожденного гипотиреоза, сам же ген вероятно является модификатором ряда факторов транскрипции у мышей и у человека.

Nakamura (Шизуока) представил описание процесса стимуляции тиреотропином гена β -ТТГ. Дикий типа *TSH β -D4* требует для активации как *GATA-2*, так и *Pit-1*. Присутствие последнего не обязательно в том случае, когда удален связывающий белок *SR*. ТРГ стимулирует *GATA-2*-зависимые гены и продукцию ТТГ. Эфиры форбола (но не форсколин) активируют эти гены, что предполагает зависимость процесса от протеинкиназы *C*. Стимуляция гена β -ТТГ при помощи ТРГ подавляется Т3, который кроме того, воздействует на *GATA-2*, в свою очередь защищен от инактивирующего эффекта Т3 при помощи *Pit-1* благодаря смещению *SR-VP* из активного положения.

Krause (Бетесда) описал антагонисты к рецептору ТТГ (рТТГ) при болезни Грейвса низкого молекулярного веса. Частичные агонисты к рецепторам лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ХГЧ также могут взаимодействовать с рТТГ при помощи аллостерического связывания с карманом трансмембранного домена рТТГ. Одно из описанных веществ – *C52*, оказалось антагонистом как для ТТГ, так и для АТ-рТТГ в отношении их стимулирующего эффекта на рТТГ, при этом у самого *C52* такой стимулирующий эффект отсутствовал.

В тироцитах человека *C52* подавлял стимулированную ТТГ генерацию мРНК для ТПО. Авторы этих исследований полагают, что в перспективе *C52* может рассматриваться как тиреостатический агент для лечения болезни Грейвса.

Wells и соавторы (США, Франция) доложили о результатах использования ингибитора тирозинкиназы вандетаниба, направленного на такие молекулы, как *RET*, *VEGR* и *EGFR*, для лечения метастатического медуллярного рака (МРЩЖ). В результате оказалось, что стабилизация процесса на фоне терапии по шкале *RECIST* была достигнута у 73% пациентов, при этом у большинства из них сохранялась стабилизация уровня кальцитонина.

Williams и соавторы (Шеффилд, Киль) доложили результаты многоцентрового исследования Остеопороза и Ультразвукового Исследования (OPUS), в котором изучалась ассоциация скелетных изменений и функции ЩЖ у женщин в постменопаузе. Было показано, что уровни св. Т4 в верхненормальном диапазоне был ассоциирован с меньшей минеральной плотностью костной ткани (МПК) и большей частотой спонтанных переломов, тогда как относительно низкий св. Т3 оказался ассоциирован с меньшей мышечной силой и худшей способностью держать равновесие, т.е., с двумя важными факторами риска остеопороза. Кроме того, с мышечной силой положительно коррелировали св. Т4 и св. Т3. Был сделан вывод о том, что уровень тиреоидных гормонов может быть важным фактором состояния костной ткани и риска переломов. Однако выявленная взаимосвязь сложна для понимания и требует изучения.

Brix и соавторы (Оденсе, Осло) изучали взаимосвязь между нарушенной инактивацией X-хромосомы и аутоиммунными тиреопатиями у женщин. Были изучены 318 женских близнецовых пар, при этом обнаружена большая распространенность инактивации X-хромосомы среди носительниц АТ-ТПО по сравнению с контрольной группой. Эта ассоциация не была выявлена у монозиготных близнецов. Высокий уровень кор-

реляции между распространенностью инактивации X-хромосомы и носительством АТ-ТПО свидетельствует о генетической предрасположенности и возможных механизмах развития аутоиммунной патологии ЩЖ.

Riesco-Eizaguirre и соавторы (Мадрид, Лондон) показали значение компонентов теломеразы hTg или hTert в повышающей регуляции экспрессии гена НИС на модели клеточных линий рака ЩЖ человека, ни одна из которых не экспрессировала эндогенный НИС.

Nunez-Miguel и соавторы (Кардифф, Кембридж) описали появление антител к рецептору ТТГ (рТТГ), которые имитируют эффекты АТ-рТТГ при БГ. Эти антитела, названные М22, связываются с лейцин-богатым доменом (ЛБД) рТТГ. При сравнении взаимодействия с рецептором АТ-рТТГ и М22 оказалось, что легкие цепи М22 имитируют эффекты легких цепей β -субъединицы с АТ-рТТГ. М22 занимает на рТТГ тоже самое пространство, что и сам ТТГ, при этом электростатический потенциал негативно заряженных М22 сходен с таковым для ТТГ. Таким образом, М22 в перспективе может рассматриваться как потенциальный тиреостатический агент для лечения БГ.

Wiersinga (Амстердам) показал, что относительно более высокий уровень ТТГ на ранних сроках беременности ассоциирован с повышенной частотой выкидышей и более высокой перинатальной смертностью. Кроме того, было показано что с осложнениями со стороны плода ассоциирован и собственно гипотиреоз. Аналогичным образом, тиреотоксикоз во время беременности ассоциирован с преэклампсией и транзиторным тиреотоксикозом у плода и новорожденного. В исследовании развития детей рожденных в Амстердаме (АВСД), в которое вошло 2497 беременных женщин, было показано, что риск самопроизвольного прерывания беременности и внутриутробной и неонатальной гибели плода увеличивается на 54% с каждым удвоением уровня ТТГ. Такой зависимости в отношении материнской и детской смертности выявлено не было.

Hauden и соавторы (Бостон, Салоники, Нью-Йорк) изучали возможные методы реактивации р53

пути и индукции апоптоза в клетках рака ЩЖ. Активация р53 происходит в результате мутации или гиперэкспрессии Hdm2. Мутации пропорциональны выраженности дифференцировки опухоли: в высокодифференцированных 0,9; в плохо дифференцированных – 17 – 38; в анапластическом раке – 67 – 88. Мутация р53 представляет собой позднее событие в процессе развития опухоли, которое ассоциировано с опухолевой прогрессией и плохим исходом. Пептид-46, Prima-1 и нутлин-3а являются небольшими молекулами, которые нарушают процесс взаимодействия р53-Hdm2, а также индуцируют апоптоз *in vitro* в ряде клеточных линий рака ЩЖ, включая МРЩЖ и анапластический рак. Кроме того, эти вещества повышают чувствительность клеток к действию химиопрепаратов, таких как доксорубин и бортезомиб. Реактивация р53 при помощи этих агентов может оказаться вполне осуществимым не-генотоксическим вмешательством для лечения агрессивных вариантов рака ЩЖ, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

Riesco-Eizaguirre и соавторы (Мадрид, Лондон) провели исследование, в котором были использованы теломеразы компонентов аденовирусов hTg и hTert с целью повышения экспрессии НИС в различных клеточных линиях рака ЩЖ человека. Большинство клеточных линий экспрессировали эндогенный НИС, а трансфекция такими аденовирусами мышей с опухолями ЩЖ, которым в последствие назначался ^{131}I , приводила к значительному повышению захвата изотопа и выраженному подавлению опухолевого роста. Интересно заметить, что такой цитотоксический эффект был отмечен и в клеточной линии анапластического рака.

Totlantono (Ромондо) доложил результаты исследования, проведенного в нескольких итальянских центрах, в котором изучалась эффективность повторного назначения рекомбинантного человеческого ТТГ (рчТТГ) с целью диагностики рецидива РЩЖ после первичного лечения. Было показано, что назначение рчТТГ через 2 – 3 года после первого теста оказалось мало информативно у пациентов с неопределяемым уровнем ТГ по данным первого обследования после аблации; только в том случае, когда у пациентов при первом об-

следовании определялся низко-позитивный уровень тиреоглобулина, тест с рТТГ позволил выявить пациентов, которым действительно было необходимо повторное назначение ^{131}I .

Handkiewicz (Гливице) представил результаты лечения детей с ВДРЩЖ при помощи ^{131}I . Эффективность такого лечения сомнений не вызывает, но с недавних пор возник вопрос о его безопасности. Авторы описали несколько случаев легочного фиброза и повышенную частоту (26%) случаев необъяснимого транзиторного подъема уровня ФСГ у лиц мужского пола, что коррелировало с активностью назначавшегося ^{131}I .

Brabant (Манчестер) описал, каким образом фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1A) и гены, на который от воздействует (Glut-1 и Ca IX) могут быть стимулированы гипоксией (аноксией) или при помощи CoCl_2 . Аналогичным образом, подавление PK-13 или блокада системы MAPK/ERK приводили к подавлению экспрессии HIF-1A. Исследования показали, что HIF-1A экспрессируется в РЩЖ и находится под контролем O_2 , а также дополнительно регулируется PK-13 и системой MAPK/ERK, что может иметь определенное значение с учетом того, что подавление HIF-1A способствует повышению радиочувствительности опухоли.

Еще в одной работе *Brabant* продемонстрировал, что транспортер тиреоидных гормонов МТС-8 экспрессируется в ряде ВДРЩЖ, но очень слабо в анапластическом раке. Кроме того, мембранный МСТ-18 экспрессируется в 34% случаев в нормальной ткани ЩЖ, но в большей степени ассоциирован с аутоиммунными тиреопатиями и доброкачественными аденомами.

Ondo Mendez и соавторы (Ницца, Богота) проводили иммунное окрашивание НИС в раках щитовидной и молочной желез; было показано, что гиперэкспрессия НИС в цитоплазме клеток по сравнению с мембраной, скорее является неспецифическим феноменом. В обоих видах рака экспрессия НИС оказалась очень низкой.

Costagliola (Брюссель) описала мутации рТТГ, приводящие к нарушению способности рецепто-

ра связываться с различными молекулами. На поверхности тироцита рТТГ представлен димером. Если этот димер подвергается воздействиям агониста (ТТГ), рецептор приобретает ассиметричную форму, что препятствует дополнительному связыванию с ТТГ. Мутации, приводящие к нарушению структуры рецептора могут приводить к связыванию димером сразу двух молекул ТТГ. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что оценка связывания ТТГ не позволяет оценить уровень экспрессии структурно активных рТТГ.

Mueller и др. (Лейпциг, Роквиль, Берлин) показали, что связывание как бычьего, так и человеческого аналога ТТГ-1401 зависит от электростатического заряда отрицательно заряженных остатков петли рецептора ТТГ.

Moreno и соавторы (Роттердам, Париж, Барселона) при изучении DUOX2 мутаций при дисморфогенезе ЩЖ обнаружили эти мутации у 30% таких пациентов с врожденным гипотиреозом и сделали вывод, что большинство мутация DUOX2 приводят к клинически значимой патологии.

Fuggazola (Милан, Чикаго) изучали генетику дефектов органификации йода и обнаружили 8 DUOX2 у 7 из 21 пациента с легким гипотиреозом и у одного пациента с транзиторным гипотиреозом. У всех пациентов с дефектами органификации имели место мутации гена ТПО.

Jensen и соавторы (Оденсе, Берген) изучали биологические вариации уровня св. Т4, св. Т3 и ТТГ на протяжении 10 лет у пациентов без заболеваний ЩЖ. Вариация уровней св. Т4 и св. Т3 оказалась ниже таковой, известной по другим публикациям, тогда как уровень ТТГ показал большую варибельность. Заместительная терапия L-Т4 оказывала лишь небольшой эффект на изучаемую вариацию.

Azizi (Тегеран) изучал показатели, характеризующие функцию ЩЖ, на протяжении 10 лет осуществления программы йодной профилактики. Исходно до начала программы профилактики уровень экскреции йода был очень низким (медиана 2,0 мкг/дл), а в дальнейшем увеличился до 19,0 мкг/дл. Кроме того, произошло повышение

показателей IQ и психомоторного развития, при этом в большей степени в ситуации, когда йодная профилактика начиналась на этапе до зачатия обследованных детей. На протяжении программы происходило параллельное снижение уровней ТТГ и ТГ.

Burns (Дублин) изучал влияние гормонов беременности на транспорт йодида в плаценте человека. ХГЧ, пролактин и окситоцин усиливали захват йода в наибольшей степени. Хотя этот эффект усиливался в присутствии эстрогенов и прогестерона, сами по себе эти гормоны на захват йода не влияли.

Krassas и соавторы (Салоники) в клиническом исследовании изучали влияние гипотиреоза на сперматогенез и продемонстрировали изменения в морфологии спермы, которые были частично обратимы на фоне заместительной терапии L-T4.

Dentice и соавторы (Неаполь, Бостон) изучали роль дейодиназы 3-го типа (D3) – основного физиологического инактиватора тиреоидных гормонов, в развитии базально-клеточной карциномы (БКК) с использованием мышшиной клеточной линии БКК. Оказалось, что Т3 напрямую подавляет каскад Shh-Gli2 путем редукции Gli2, а введение Т3 мышам с БКК приводит к уменьшению объема последней. Полученные результаты открывают перспективы изучения новых методов лечения, направленных на каскад Shh.

Viola (Пиза) изучали BRAFV600E мутацию, как прогностический фактор у пациентов с папиллярным РЩЖ в группе с 15-летним средним периодом наблюдения. Мультивариантный анализ показал, что мутация BRAFV600E оказалась независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода и выживаемости пациентов, что подчеркивает необходимость проведения молекулярного типирования опухолей ЩЖ.

Deandra и соавторы (Неаполь, Турин) описали использование радиочастотной термальной абляции для лечения солидных узловых образований ЩЖ с компрессионным синдромом. Двухлетнее наблюдение показало уменьшение объема ЩЖ и ликвидацию компрессионных симптомов в 85%

случаев, улучшение же было отмечено у всех пациентов, получавших это лечение.

Fast (Оденсе) представил результаты лечения эутиреоидного зоба ^{131}I после назначения рекомбинантного человеческого ТТГ (рчТТГ). Увеличение захвата ^{131}I на фоне рчТТГ имело временную зависимость и было максимально при многоузловом зобе. Преимуществом такого комбинированного лечения является уменьшение экстратиреоидной лучевой нагрузки у пациентов с исходно низким захватом йода ЩЖ.

Smyth (Дублин) изучал динамику показателей йодурии на протяжении 1988 – 2007 гг. Была отмечена общая тенденция к уменьшению йодурии в летнее время и увеличению в зимнее. В отсутствии в Ирландии программ профилактики при помощи йодированной соли, потомство подвержено риску развития ЙДЗ, особенно зачатое в летние месяцы.

Kalarrytou (Афины) изучали влияние временно отмены терапии L-T4 у пациентов с ВДРЩЖ перед терапией ^{131}I в сравнении с назначением рчТТГ (Тироген) на обмен липидов, массу тела, ИМТ и артериальное давление. Оказалось, что даже короткая отмена L-T4 сопровождается нарушениями липидного обмена и повышением массы тела и эти явления могут сохраняться ещё на протяжении нескольких месяцев после назначения L-T4.

Azizi (Тегеран) изучал объем и функцию ЩЖ в Иране, где был ликвидирован йодный дефицит и выявил существенные отличия между пациентами со сниженным и повышенным уровнем экскреции йода.

Lipoli (Неаполь) выявил изменения в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудистой стенки при гипотиреозе, что сопровождалось повышением сосудистого сопротивления.

Lombardi и соавторы (Неаполь, Беневенти) показали, что назначение 3,5-дийодтиронина (Т3) крысам приводит к стимуляции митохондриального окисления жирных кислот и к усилению термогенеза. Авторы сделали вывод о том, что Т3

может играть важную роль в предотвращении накопления избытка липидов в скелетных мышцах.

Antonelli (Пуза) изучал возможность использования клеток анапластического рака, полученных при ТАБ, для оценки чувствительности опухоли к различным химиотерапевтическим средствам, которая может позволить избежать проведения неоправданного хирургического вмешательства и назначения неэффективного лечения.

Duntas (Афины) описал влияние назначения терапии селеном на уровень АТ-ТПО. Было показано, что результаты зависели от исходного уровня как селена, так и АТ-ТПО и эффект был наиболее заметен при исходно значительно повышенном уровне АТ-ТПО.

Giustani (Пуза) изучали распространенность рака молочной железы среди пациентов с доброкачественной тиреоидной патологией и выявили его большую частоту при отсутствии разницы между аутоиммунными и другими заболеваниями ЩЖ, но закономерно более частом развитии рака молочной железы среди пожилых пациентов.

Hallengren и соавторы (Мальмо, Торонто) обнаружили повышение трансплацентарного переноса натуральных киллеров и провоспалительных цитокинов от беременных с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ.

Alevizaki (Афины) изучал взаимосвязь функции ЩЖ с артериальной гипертензией у пациентов с эутиреозом. Как уровень ТТГ, так и произведение св. Т₄ – ТТГ положительно коррелировали с диастолическим артериальным давлением.

Sirbu (Бухарест) изучал функцию ЩЖ у пациентов с ожирением и обнаружил значимую положительную корреляцию между окружностью талии и уровнем Т₃ (но не св. Т₄). Кроме того, ТТГ положительно коррелировал с уровнем лептина, а уровень св. Т₄ – с уровнем адипонектина. Авторы предположили, что св. Т₄ может быть протекторным фактором в отношении кардиометаболических нарушений у пациентов с ожирением.

Luster (Вюрцбург) изучал зависимость между размером рака ЩЖ, его мультифокальностью, выраженностью локальной инвазии, а также метастазами в шейные лимфоузлы и другие органы; в исследование были включены 935 пациентов с папиллярным (ПРЩЖ) и 271 с фолликулярным раком (ФРЩЖ) ЩЖ. В результате оказалось, что увеличение размера первичной опухоли сопровождается экспоненциальным увеличением риска ее экстра-тиреоидного распространения, а также метастазирования в лимфоузлы и отдаленные органы и структуры. В связи с этим возникает ряд вопросов в отношении того, что опухоли размером между 1 и 2 см были недавно переквалифицированы в стадию T₁.

Nystrom (Готенбург) представил результаты национального исследования по изучению йодурии у школьников в Швеции, в которой осуществляется одна из старейших в мире программ по всеобщему йодированию соли. Йодированная соль остается основным и достаточным источником йода для шведской популяции, однако у беременных женщин может сохраняться некоторый риск дефицита йода.

Mariotti, Cagliari и Oki (Сан-Пауло) независимо друг от друга провели исследования по сравнению результатов сцинтиграфии ЩЖ с использованием ^{99m}Tc-sestamibi и ^{99m}Tc-пертехнетата у пациентов получающих терапию амиодароном. Результаты исследования двух групп показали предпочтительность использования ^{99m}Tc-sestamibi, тогда как группа Cagliari не нашла сцинтиграфию с последним эффективной в плане дифференциальной диагностики амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза.

Martinez-de-Mena (Мадрид) изучал влияние GC1 – селективного агониста TR β 1 на адренергическую индукцию мРНК UCP1, а также на активности D2 в бурых адипоцитах. Авторы заключили, что Т₃ преимущественно регулирует адренергическую активность UCP1 и D2 через TR β 1 и селективный агонист последнего повышает термогенез и расходование энергии.

Verburg (Лейден) изучал взаимоотношение между уровнем ТТГ и дозой L-Т₄, а также соотношении-

ем св. Т₄ / св. Т₃ у 103 пациентов с РЩЖ после длительной супрессивной терапии. В результате оказалось, что уровень ТТГ подавлен при меньших уровнях св. Т₄ и св. Т₃ по сравнению с аналогичными показателями в начале супрессивной терапии. Авторы полагают, что по мере увеличения длительности супрессивной терапии потребность в L-T₄ на массу тела может уменьшаться.

хотя показатели шкалы симптомов гипотиреоза остаются неизменными.

Постерные дискуссии

На конгрессе было представлено 191 постерный доклад, которые обсуждались в 12 постерных секциях.

Lorenz (Лейпциг) представил результаты изучения первичной культуры ЩЖ. Было показано, что использование низких концентраций сыворотки в первичных препаратах может улучшить фолликулярную организацию культуры, что сопровождается в более высоком уровне экспрессии генов, опосредованных эффектами ТТГ. Предложенный метод лишен недостатков в плане достижения определенного уровня клеточности или возможности переноса, при этом он значительно лучше для изучения опосредованных ТТГ явлений в тироцитах.

Charalambous (Солоники) представили работу об противоопухолевом потенциале препаратов ингибиторов тирозин-киназы (ИТК) сунитиниба и вандетаниба. Эти препараты были изучены на 20 различных клеточных линиях РЩЖ (папиллярный, фолликулярный, анапластический и медулярный). Было показано, что препараты имеют выраженный антипролиферативный эффект. Он был наиболее выражен в клеточной линии происходящей от транслокации RET-ПРЩЖ.

Brucker-Davis и соавторы (Ницца) продемонстрировали данные, полученные в исследовании женщин в I триместре беременности, которым проводилась оценка функции ЩЖ и йодурии. Было показано, что у 60% женщин йодурия оказалась ниже 150 мкг/л, а у 40% - ниже 100 мкг/л, при этом

Karmisholt (Ольборг) изучал, каким образом может отразиться использование различных методов определения уровня Т₄ и различных интервалов между обследованием на выявленности субклинического гипотиреоза. В результате было показано, что при увеличении числа обследований на протяжении года наблюдения уменьшается вероятность выявления нарушения функции ЩЖ,

была выявлена положительная корреляция между йодурией и уровнем общего Т₄, а также отрицательная корреляция между йодурией и возрастом, между йодурией и объемом ЩЖ.

Кияев (Екатеринбург) представил данные по такой дискуссионной проблеме, как референсный диапазон для уровня ТТГ, в частности для подростков, проживающих в условиях легкого йодного дефицита. Было показано, что распространенность субклинического гипотиреоза в этой выборке составила 3,3%, а рекомендованная автором верхняя граница референсного диапазона для ТТГ составила 5 мЕд/л.

Neves (Порто) обнаружил благоприятное влияние заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе на факторы сердечно-сосудистого риска. На фоне 6-месячного лечения L-T₄ происходило значимое снижение уровня общего холестерина и ЛПНП, а также уровня Apo-B. Кроме того, было выявлено повышение как уровня ЛПВП, так и Apo-A.

Ruiz-Llorente (Мадрид) изучал взаимоотношение между фактором транскрипции Pax-8 и злокачественным потенциалом РЩЖ. В начале в клеточных линиях РЩЖ была индуцирована экспрессия Pax-8, после чего изучалось влияние этой индукции на жизнеспособность и способность клеток к миграции и инвазивному росту. Какой-либо связи между экспрессией Pax-8 и жизнеспособностью и инвазивностью клеток выявлено не было. Тем не менее, экспрессия Pax-8 сочеталась с неко-

торым повышением миграционного потенциала. Это возможно в какой-то мере объясняет миграционный потенциал клеток ФРЩЖ.

Laurberg (Оденс) представил данные о влиянии йодного дефицита на носительство антител к ЩЖ в старшей возрастной группе. При сравнении двух областей в Дании – с йодным дефицитом (МЙ – 42 мкг/л) и с нормальным потреблением йода (МЙ – 146 мкг/л) было показано, что носительство АТ-ТПО и АТ-ТГ повышено в популяции, проживающей в регионе йодного дефицита. Интересно, что было выявлено увеличение распространенности носительства АТ-ТПО по мере увеличения длительности проживания в регионе с йодным дефицитом, чего нельзя сказать о носительстве АТ-ТГ.

Losanov (София) в своем постерном докладе показал важность адекватного потребления се-

лена беременными женщинами. В группе женщин, которые во время беременности потребляли достаточно йода, но испытывали дефицит селена, в 16,6% выявлялись либо иммунологические, либо функциональные аномалии, относящиеся к ЩЖ.

Driessens (Брюссель) представил данные о мутагенных эффектах H_2O_2 в ЩЖ. Было показано, что в тироцитах крыс и людей сублетальный уровень H_2O_2 может провоцировать значительные поломки в ДНК, сопоставимые с теми, которые вызываются облучением клеток, но при этом значительно медлее подвергающиеся репарации. Репарация ДНК после облучения занимала около одного часа, тогда как после воздействия H_2O_2 до 6 часов.

Предыдущие номера журнала Thyroid International, переведенные на русский язык:

- N 4 – 2008** Аутоиммунная патология щитовидной железы и бесплодие у женщин (Крис Поп, Даниэль Глино, Бриджит Велкеньер)
- N 3 – 2008** Новый референсный интервал для ТТГ? (Георг Брабант)
- N 2 – 2008** Материалы 78-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 1 – 2008** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 4 – 2007** Близнецовые исследования в изучении заболеваний щитовидной железы (Пиа Сков Хансен, Томас Хайберг Брикс, Ласло Хегедюс)
- N 3 – 2007** Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста (В.В. Фадеев)
- N 2 – 2007** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 1 – 2007** История ТироМобила (Деланж Ф., Истман С., Хосталек У., Бутц З., Смит П.)
- N 3 – 2006** Тиреоидная пероксидаза – фермент и антиген (Барбара Чарнока)
- N 2-2006** Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы (Дагмар Фюрер)
- N 1-2006** Материалы 13-го международного тиреологического конгресса
- N 4-2005** Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии (Герасимос Краскас, Вильмар Вирсинга)
- N 3-2005** Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ (Дэвид Калебиро, Лука Перзани, Паоло Бэк-Пэкос)
- N 2-2005** Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных (Роберт Хьюм, Фиона Уильямс, Тео Виссер)
- N 1-2005** Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы (Энтони Уитман)
- N 5-2004** Послеродовый тиреоидит (Кувера Е. Премардана, Джон Лазарус)
- N 4-2004** Материалы 29-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 3-2004** Аутоиммунный тиреоидит и беременность (Алекс Ф. Мулер и Ари Бергхаут)
- N 2-2004** Материалы 75-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 1-2004** Щитовидная железа и липиды: современные представления (Леонидас Дунтас)
- N 5-2003** Использование рекомбинантного человеческого ТТГ при заболеваниях щитовидной железы (Сара Толаней и Пол Ладенсон)
- N 4-2003** Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (Кэрол Энн Спенсер)
- N 3-2003** Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике (Альдо Пинкера, Михель Мариньо, Эмилио Фиорэ)
- N 2-2003** Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса (Энтони Уитман)
- N 1-2003** Материалы 74-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 6-2002** Материалы 28-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 5-2002** Йодный дефицит в Европе – состояние проблемы на 2002 год (Франсуа Деланж)
- N 4-2002** Исследование щитовидной железы в ядерной медицине (Дик Квеккебум, Эрик Креннинг)
- N 3-2002** Врожденный гипотиреоз (Дельберт Фишер)
- N 2-2002** Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (Антонино Бельфиоре)
- N 1-2002** Материалы 73-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 6-2001** Материалы 27-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации в Варшаве
- N 5-2001** Субклинический тиреотоксикоз (Э. Пирс, Л. Бравеман)
- N 4-2001** Терапия препаратами тиреоидных гормонов. Как и когда? (А.Д. Тофт)
- N 3-2001** Резистентность к тиреоидным гормонам (О. Баккер, В.М. Версинга)
- N 1/2-2001** Материалы 12-го международного тиреологического конгресса 22 – 27 октября, Киото (Япония)
- N 5 – 2000** Чрескожные инъекции этанола в лечении заболеваний щитовидной железы (Энио Мартино, Фаусто Богацци, Альдо Пинкера)
- N 4 – 2000** Наследственные формы рака щитовидной железы (Мартин Шлумбергер)
- N 3 – 2000** Многоузловой зоб (Петер Лаурберг)
- N 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 тиреологии Вы можете найти в интернете на сервере ТИРОНЕТ: 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

NYCOMED

ООО «Никомед»
Дистрибуция Сентак
119049, Москва,
ул. Шаболовка, 10, корп. 2
Тел.: (495) 933 5511
Факс: (495) 502 1625
www.euthyrox.net.ru
www.nycomed.ru