

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Руслан Иванович Глушаков^{1*}, Елена Васильевна Козырко^{2,3}, Иван Викторович Соболев⁴,
Станислава Александровна Ермолова¹, Ольга Валерьевна Власьева¹,
Александр Александрович Кузин¹, Наталья Игоревна Тапильская³

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия;

²Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, г. Москва, Россия;

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
г. Санкт-Петербург, Россия;

⁴Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр современных видов медицинской помощи (онкологический), г. Санкт-Петербург, Россия

Поступила 29.03.2016; принята в печать 22.06.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-77

В обзоре представлены обобщённые эпидемиологические данные о распространённости неопухолевой патологии щитовидной железы в развитых и развивающихся странах, в частности в регионах с дефицитом йода, а также влияние массовой йодопрофилактики на снижение инцидентности и превалентности заболеваний щитовидной железы в данных регионах. Представлены данные о распространённости субклинического гипо- и гипертиреоза, где по усреднённым данным на 1 клиническое проявление недостаточности щитовидной железы приходится 20 случаев незарегистрированного субклинического гипотиреоза, а на 1 выявленный случай гиперфункции щитовидной железы приходится 15 случаев субклинического гипертиреоза. Обозначены методологические, клинические и социальные трудности в изучении распространённости тиреоидной патологии. Представлены основные негеномные эффекты тиреоидных гормонов, начало которым дают внеклеточные домены белка клеточной адгезии — интегрин $\alpha_v\beta_3$, в результате чего происходит активация митоген-активируемой протеинкиназы, фосфатидил-инозитол-3-киназы и серин-треониновой протеинкиназы. Конечными клеточными и тканевыми эффектами данной стимуляции становятся активация клеточной пролиферации, ангиогенеза, миграции клеток, а также повышение экспрессии тканеспецифических провоспалительных генов, что в конечном счёте приводит к ускорению «естественного развития опухоли». Приведены данные эпидемиологических исследований, где установлена корреляционная связь между тиреоидным статусом и заболеваемостью (распространённостью) злокачественных новообразований. В результате анализа популяционных исследований продемонстрировано, что длительно протекающий гипертиреоз увеличивает риск развития злокачественных новообразований различных топических локализаций, в частности рака молочной железы, яичников, предстательной железы и лёгких.

Ключевые слова: субклинический гипертиреоз, эффекты тиреоидных гормонов, злокачественные новообразования.

THYROID DISEASES AND RISK OF NON-THYROIDAL PATHOLOGY

R.I. Glushakov¹, E.V. Kozyrko^{2,3}, I.V. Sobolev⁴, S.A. Ermolova¹, O.V. Vlaseva¹, A.A. Kuzin¹, N.I. Tapilskaya³

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov of Russian Federation Ministry of Defense, Saint Petersburg, Russia;

²Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow, Russia;

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Modern Types of Medical Care (Oncology), Saint Petersburg, Russia

The review presents generalized epidemiological data on the prevalence of non-neoplastic thyroid pathology in developed and developing countries, in particular in regions with iodine deficiency and the influence of mass iodine prophylaxis on reducing the incidence and prevalence of thyroid diseases in these regions. The data on the prevalence of subclinical hypo- and hyperthyroidism are presented, where according to the averaged data 1 clinical manifestation of thyroid insufficiency accounted for 20 cases of unregistered subclinical hypothyroidism, and 1 case of identified thyroid hyperfunction accounted for 15 cases of subclinical hyperthyroidism. Methodological, clinical and social difficulties in studying the prevalence of thyroid pathology are described. The main nongenomic actions of thyroid hormones, which originated from extracellular domains of cell adhesion protein — integrin $\alpha_v\beta_3$, resulting in activation of mitogen-activated protein kinase, phosphatidylinositol-3 kinase and serine-threonine-protein kinases, are presented. The ultimate cell and tissue response to this stimulation is the activation of cell proliferation, angiogenesis, cell migration, and increased expression of tissue-specific proinflammatory genes, which ultimately lead to acceleration of the «cancer development and its natural history». Data from epidemiological studies, which established a correlation between thyroid status and incidence (prevalence) of malignant neoplasms, are given. As a result of population-based studies analysis it was demonstrated that long term hyperthyroidism increases the risk of developing malignant neoplasms of different localizations, in particular breast, ovarian, prostate and lung cancer.

Keywords: subclinical hyperthyroidism, effects of thyroid hormone, malignant neoplasms.

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) относятся к наиболее частой патологии человека. Их распространённость варьирует в разных ре-

гионах, что в первую очередь зависит от уровня потребления йода. Эпидемиологические исследования нарушений функций ЩЖ имеют ряд ограничений, например в плане определения понятий манифестного и субклинического

гипо- или гипертиреоза, критериев формирования выборки, структуры изучаемой популяции (по возрасту, полу, генетическим и средовым особенностям), методов определения уровня тиреоидных гормонов [42].

Дефицит йода как фактор риска развития тиреоидной патологии

Практически треть населения мира проживает в регионах йодного дефицита [44]. При потреблении йода меньше 50 мкг в сутки зоб, как правило, имеет эндемическое распространение, а если оно оказывается меньше 25 мкг, могут встречаться случаи йододефицитного гипотиреоза. Распространённость зоба в регионах тяжёлого йодного дефицита может превышать 80%. Программы йодной профилактики доказали свою эффективность в плане уменьшения распространённости и профилактики зоба, а также предотвращения развития кретинизма у детей.

При узловом зобе может развиваться функциональная автономия ЩЖ, приводящая к развитию тиреотоксикоза, распространённость которого в этой связи может значимо возрасти в начале осуществления программ массовой йодной профилактики, особенно среди лиц старше 40 лет. Кроме того, на этом фоне может возрасти распространённость аутоиммунного тиреоидита и, как исхода данного заболевания, гипотиреоза.

По данным иранского исследования на фоне начала мероприятий и повышения потребления йода может транзитивно возрасти распространённость нарушений функций ЩЖ у людей с многоузловым зобом и функциональной автономией ЩЖ, развивающейся вследствие хронического йодного дефицита.

Йод-индуцированный тиреотоксикоз развивается наиболее часто в регионах тяжёлого йодного дефицита, особенно если происходит быстрое и избыточное повышение потребления йода [4]. Данный рост заболеваемости связан, видимо, с «переводом» субклинических форм нарушений тиреоидного статуса в клинические и последующей регистрацией заболевания [16, 20, 31].

Понимая важность ликвидации йододефицитных заболеваний, ассамблея Всемирной организации здравоохранения в 1991 г. постановила, что йодный дефицит как глобальная проблема должен быть ликвидирован во всём мире к 2000 г., однако в силу совокупности многих причин этого не произошло [31, 43].

Работ, посвящённых изучению распространённости аутоиммунных заболеваний ЩЖ в регионах йодного дефицита, достаточно мало [31, 42, 43]. К примеру, в сицилийском исследовании была изучена распространённость функциональной автономии ЩЖ в зависимости от йододефицитности региона. Распространённость функциональной автономии ЩЖ была значительно выше в зоне с дефицитом йода: 4,4% общего объёма пациентов по сравнению с 2,7% в благополучных по содержанию йода регионах. Кроме того, более высокий удельный вес паци-

ентов с узловым токсическим зобом (УТЗ) был обнаружен в группе из йододефицитных регионов (1,3%) [8].

В опубликованном в 2014 г. исследовании (n=6252), выполненном в Сардинии (регион лёгкого и среднего дефицита йода), распространённость зоба составила 22,1%, манифестного гипер- и гипотиреоза — 0,4 и 0,7% соответственно, субклинического гипо- и гипертиреоза — 4,7 и 2,4% соответственно [13].

В регионах с нормальным потреблением йода в большинстве случаев заболевания ЩЖ бывают аутоиммунными, включающими первичный атрофический гипотиреоз, тиреоидит Хашимото (аутоиммунный тиреоидит) и болезнь Грейвса.

Популяционные исследования в Европе, США и Японии оценили распространённость гипер- и гипотиреоза, а также носительства антител в различных этнических популяциях, преимущественно европеоидных [42]. Перекрёстное популяционное исследование (n=25 862), начавшееся в 1995 г. в Колорадо (США, численность населения 3 655 714 человек), основной целью которого было изучение распространённости и раннее выявление социально значимых заболеваний (артериальная гипертензия, колоректальный рак, глаукома) у здоровых людей старше 18 лет, при определении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) у всех участников продемонстрировало, что распространённость гипо- и гипертиреоза, имеющего клинические проявления, у лиц без ранее установленного заболевания ЩЖ составило 0,4 и 0,1% соответственно, а субклинического гипо- и гипертиреоза — 9,0 и 2,2% соответственно. По данным исследования на незарегистрированное 1 клиническое проявление недостаточности ЩЖ приходится 20 случаев субклинического гипотиреоза, а на 1 выявленный случай гиперфункции ЩЖ — 15 случаев субклинического гипертиреоза [11].

Проведённое в период с 1988 по 1994 гг. в США многоступенчатое мультиэтническое исследование NHANES III, содержащее соответствующую демографическому распределению общей популяции США (с населением в момент начала исследования 205 562 185 человек) выборку (n=17 353 в возрасте старше 12 лет), где каждый человек представлял математически взвешенное соотношение людей в популяции, определило распространённость заболеваний ЩЖ посредством регистрации средних концентраций ТТГ, общего тироксина (Т₄), уровней антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину (ТГ).

По данным исследования распространённость гипотиреоза в общей популяции составила 4,6% (0,3% манифестного и 4,3% субклинического), что соответствует более 9,5 млн человек с неучтённой недостаточностью ЩЖ, распространённость гипертиреоза составила 1,3% (0,5% манифестного и 0,7% субклинического), что соответствовало 2 млн 600 тыс. человек с неучтённым гипертиреозом [21].

Общепризнано, что синдром тиреотоксикоза — один из самых часто встречающихся в эндокринологии, 80–90% случаев тиреотоксикоза у взрослых и 95% у детей приходится на диффузный токсический зоб (ДТЗ) [38].

Наиболее частая причина тиреотоксикоза — болезнь Грейвса, за ней по распространённости следует многоузловой токсический зоб, после чего — более редкие причины, такие как солитарная токсическая аденома, тиреоидиты и др. Однако в проспективном многоцентровом исследовании (17 центров, 6 европейских стран) среди всех случаев тиреотоксикоза 9,2% больных имели автономную аденому ЩЖ, болезнь Грейвса зафиксирована только в 59,6% случаев, в 31,2% был диагностирован неклассифицированный гипертиреоз. По данным исследования автономная аденома ЩЖ встречалась чаще в йододефицитных районах (10,1%), чем в благополучных по йоду (3,2%) [32].

Пик заболеваемости болезнью Грейвса находится между 20 и 49 годами, но в некоторых этнических группах приходится на более старший возраст (после 60 лет) [9, 31, 42]. При эпидемиологических исследованиях редко рассматривают отдельные причины тиреотоксикоза, объединяя их вместе. Официально зарегистрированная заболеваемость гиперактивностью ЩЖ у мужчин составляет 2,1 и 22,0 на 100 тыс. человек в год в Испании и Шотландии соответственно, 23,4 и 99,0 на 100 тыс. человек в год у женского населения в Новой Зеландии и Шотландии соответственно. Эти данные лишь приблизительно соответствуют реальной картине и зависят от наличия популяционного регистра и/или университетской клиники, занимающейся данным вопросом, а также государственных или фондовых программ [31].

Также следует отметить, что в исследованиях используют разные точки распределения/разделения пациентов в зависимости от уровня ТТГ — от 0,1 до 0,5 мЕД/л, что также отражается на промежуточных и конечных результатах исследований.

Обеспеченность региона йодом также имеет значение, так как даже умеренный его дефицит приводит к кратному увеличению случаев тиреотоксикоза, обусловленного наличием УТЗ, причём данная разница проявляется в старшей возрастной группе (50 лет и старше) [42].

Проблемы в диагностике диффузного токсического зоба

ДТЗ — одно из наиболее распространённых заболеваний ЩЖ, причём женщины болеют в 7–10 раз чаще мужчин. Распространённость ДТЗ в общей популяции довольно высока и достигает в зависимости от региона 2–5%, а заболеваемость составляет 5–7 на 100 тыс. населения в год [42]. Однако следует отметить, что по данным когортных исследований на долю 1 манифестного гипертиреоза приходится 1–3 случая субклинического гипертиреоза, достигая рас-

пространённости от 1 до 6% в общей популяции [29, 35, 45].

Сложности диагностики заключаются в особенностях определения антител к рецептору ТТГ, для чего используют радиорецепторный и биологический методы. Радиорецепторный анализ основан на подавлении под действием этих антител сыворотки пациента связывания радиоактивного ТТГ с его рецептором. К преимуществам существующих в настоящий момент времени радиорецепторных методов определения антител к рецептору ТТГ относят их чувствительность, специфичность, относительно низкую стоимость и быстроту получения результата.

Однако при использовании радиорецепторного метода нет информации, о каких именно антителах идёт речь — о стимулирующих, блокирующих или нейтральных, что принципиально для диагностики ДТЗ [30].

Биологические методы высокочувствительны и специфичны для обнаружения тиреоид-специфичных антител в рамках научных исследований, однако их результаты в обычной клинической практике достаточно вариабельны. Так, при использовании биологических методов в многоцентровых исследованиях чувствительность методики определения тиреоид-специфичных антител составила от 56 до 91% [17].

Распространённость субклинических форм заболеваний щитовидной железы

Распространённость тиреотоксикоза среди женщин в регионе с нормальным потреблением йода по официальной статистике составляет 0,5–2% всего населения, а среди мужчин — в 10 раз меньше [5].

В ставшем хрестоматийным Вигемском исследовании (Whickham Survey), опубликованном в 1977 г., по данным случайно выбранных образцов, полученных от 2779 взрослых, которые соответствовали населению Великобритании по возрасту, полу и социальному классу, распространённость недиагностированного тиреотоксикоза составила 4,7 случая на 1000 женщин. Диагностированный и/или леченый ранее тиреотоксикоз встречался у 20 на 1000 женщин или, если принять в расчёт возможные неучтённые случаи, у 27 на 1000, для мужчин эти показатели составили 1,6–2,3 на 1000, при этом ранее недиагностированных случаев тиреотоксикоза среди мужчин Вигемской когорты выявлено не было. Средний возраст установления диагноза составлял 48 лет.

Через 20 лет исследователями было выполнено повторное обследование 1877 оставшихся в живых пациентов данного исследования с целью определения факторов риска и причин смертности, однако, кроме женского пола, других достоверных факторов риска возникновения тиреоидной патологии установлено не было [41].

В Копенгагенском перекрёстном исследовании среди 2656 включённых в исследование

случайно отобранных участников — 65% зарегистрированных 4073 мужчин и женщин в возрасте от 41 до 71 года. Распространённость гипертиреоза до исследования составила 1,4%, тогда как после исследования — 3,3%, было выявлено 1,9% гипертиреоза, из которого 1,3% составлял субклинический [24].

В японском исследовании при скрининговом обследовании 1818 здоровых взрослых (804 мужчины и 1014 женщин, средний возраст $51,3 \pm 9,0$ года) установлено, что у 12 (0,7%) человек выявлен гипотиреоз, у 105 (5,8%) — субклинический гипотиреоз, у 13 (0,7%) — клинический тиреотоксикоз, у 39 (2,1%) — субклинический тиреотоксикоз. Повышенные титры антитиреоидных антител были зарегистрированы у 17,7% мужчин и 31,4% женщин. Распространённость положительных тестов на антитиреоидные антитела без увеличения ЩЖ составила 14,8% среди мужчин и 23,4% среди женщин. Авторы сделали вывод, что распространённость нарушения функций ЩЖ у взрослых жителей Японии, не отмечающих изменения тиреоидного статуса, составила до 10% общего числа взрослого населения [22].

Большое популяционное исследование в Тайсайте (Шотландия) обнаружило 620 новых случаев тиреотоксикоза, при этом частота новых случаев составила 0,77 на 1000 женщин [95% доверительный интервал (ДИ) 0,7–0,84] и 0,14 на 1000 мужчин (95% ДИ 0,12–0,18) в год [16]. Частота новых случаев тиреотоксикоза увеличивалась с возрастом и была в 2–8 раз выше среди женщин по сравнению с мужчинами. Проведённый недавно дополнительный анализ исследования TEARS (The Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study) показал, что частота новых случаев тиреотоксикоза увеличивается среди женщин за счёт роста аутоиммунных заболеваний среди всего населения [28].

Еще в 1984 г. опубликованы данные эпидемиологического исследования с субтотальным охватом взрослого населения 12 городов Англии и Уэльса, в котором продемонстрировано, что заболеваемость тиреотоксикозом, обусловленным в основном УТЗ, коррелирует с распространённостью в данных регионах эндемического зоба [7].

Подтверждением влияния йодообеспеченности региона служит датское сравнительное исследование заболеваемости гипертиреозом в Восточной Ютландии (йододефицитный регион) и Исландии (йодообеспеченный регион). В нём продемонстрировано, что гипертиреоз был более распространён в Восточной Ютландии, чем в Исландии, из-за гораздо более высокой заболеваемости многоузловым токсическим зобом, причём большинство пациентов, страдающих этими заболеваниями, были старше 50 лет. Напротив, распространённость болезни Грейвса была значительно выше в Исландии, чем в Восточной Ютландии, и эта разница была наиболее выражена в младших возрастных группах, где гипертиреоз более чем в 2 раза чаще встречался

в Исландии, чем Восточной Ютландии [27].

В эпидемиологическом наблюдении Пескопагано (Луканские Апеннины, Италия, население 2348 человек, регион йодного дефицита при отсутствии йодной профилактики) обследованы 1411 жителей: 419 детей (215 мальчиков и 204 девочки) в возрасте от 1 до 14 лет, что составляет 94,1% этой возрастной группы, и 992 взрослых человека (573 женщины и 419 мужчин), что составляло 72,5% этой возрастной группы. По данным исследования распространённость эндемического зоба составила 16,0% у детей и 59,8% взрослых. Распространённость гипертиреоза, включая функциональную автономию ЩЖ ($n=31$) и ДТЗ ($n=36$), составила 4,7%, причём больше половины случаев ДТЗ было впервые выявлено. Следует отметить, что функциональная автономия ЩЖ не встречалась у детей, однако постепенно её доля увеличивается с возрастом, достигая 15,4% у пожилых (старше 75 лет). Распространённость клинического и субклинического гипотиреоза у взрослых составила 0,2 и 3,8% соответственно. Повышенные уровни аутоантител к ТГ и тиреопероксидазе были обнаружены у 12,6% наблюдаемых. Авторы исследования сделали вывод, что в йододефицитном регионе наблюдалось постепенное увеличение с возрастом распространённости эндемического зоба, УТЗ и ДТЗ. Частота гипертиреоза была в 2 раза выше, чем в йододостаточных регионах, в основном за счёт значимого увеличения удельного веса УТЗ [3].

В китайском исследовании ($n=3018$) также продемонстрирована разница в распространённости гипертиреоза среди трёх регионов с различным уровнем потребления йода: субклинический гипертиреоз был зарегистрирован в 3,7 и 3,9% случаев в двух йододефицитных регионах и в 1,1% в йододостаточном регионе [39].

В развивающихся странах было выполнено лишь небольшое количество исследований, посвящённых эпидемиологии заболеваний ЩЖ [31]. К примеру, исследование распространённости тиреоидной патологии в городской общине Тегерана через 6–7 лет после обследования пациентов ($n=1999$) с ранее зафиксированным отсутствием тиреоидной патологии путём определения уровней ТТГ и антител к тиреопероксидазе (исследование TLGS). Распространённость функциональных нарушений ЩЖ у 808 случайно отобранных пациентов с отсутствием в анамнезе тиреоидной патологии была следующей: клинический гипотиреоз — 0,28% у женщин и 0,21% у мужчин, субклинический гипотиреоз — 11,59% у женщин и 4,69% у мужчин, клинический гипертиреоз — 1,4% у женщин и 0,21% у мужчин, субклинический гипертиреоз — 5,72% у женщин и 3,62% у мужчин [14].

В мексиканском двухцентровом исследовании взрослого населения в возрасте от 18 до 71 года распространённость в популяции недиагностированного гипотиреоза составила 4,98%, гипертиреоза — 1,8% [33].

Единственные данные в отношении популяции негроидной расы получены в Йоханнесбургском исследовании (ЮАР), где среди этнических африканцев выявлена 10-кратно меньшая заболеваемость тиреотоксикозом по сравнению с этническими европейцами (0,09 на 1000 женщин и 0,007 на 1000 мужчин в год) [31, 42].

С 1980 г. в Швейцарии введением новых стандартов качества пищевых продуктов содержание йодидов в поваренной соли было увеличено от 7,5 до 15 мг/кг. При мониторинговании изменения частоты гипертиреоза в популяции численностью около 109 000 человек к 1989 г. установлено, что заболеваемость снизилась на 56%, что было связано с уменьшением заболеваемости УТЗ (снижение на 73%), в меньшей степени заболеваемости болезнью Грейвса (снижение на 33%). Следует отметить, что в первые 1–2 года регистрация новых случаев гипертиреоза увеличивалась более чем на 20%, что связано с манифестацией субклинических форм заболеваний [5].

Таким образом, по существующим в литературе данным общая распространённость субклинического гипертиреоза, не считая незарегистрированных случаев манифестного тиреотоксикоза, распространённость которого по минимальным подсчётам в 1,5–2 раза превышает официальную статистику, варьирует от 1,0 до 9,7% в зависимости от региона, при этом она наиболее высока среди лиц старше 50 лет. Среди факторов риска можно безоговорочно определить только женский пол, так как женщины в 5–10 раз чаще болеют аутоиммунными заболеваниями [9, 23, 42].

Гипертиреоз и риск развития кардиоваскулярной патологии

Гипертиреоз, особенно субклинический, — значимый фактор риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, в основном за счёт нарушения ритма и проводимости, а также остеопороза за счёт нарушения метаболизма кальция [23]. По данным пекинского когортного исследования субклинический гипертиреоз встречается только у 7,1% пациентов с кардиомиопатией, однако обозначен независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивает риск на 38,2% [29].

В датском исследовании, выполненном в период с 2000 по 2009 гг., было выявлено увеличение смертности от всех причин в случае клинического и субклинического гипертиреоза: отношение рисков (RR — от англ. related risk) 1,25 (95% ДИ 1,15–1,36) и 1,23 (95% ДИ 1,16–1,30) по сравнению с эутиреозом. Риск неблагоприятного события со стороны сердечно-сосудистой системы при клиническом и субклиническом гипертиреозе составил 1,16 (95% ДИ 1,05–1,27) и 1,09 (95% ДИ 1,02–1,16) соответственно. Снижение смертности от всех причин отмечено при субклиническом гипотиреозе (уровень ТТГ 5–10 мМЕ/л): относительный риск составил 0,92

(95% ДИ 0,86–0,98) [35].

При вторичном анализе данного исследования установлено, что субклинический гипертиреоз — фактор риска фибрилляции предсердий (RR 1,41, 95% ДИ 1,25–1,59), в то время как гипотиреоз, напротив, снижал риск возникновения фибрилляции предсердий [34].

В проспективном южнокорейском когортном исследовании (n=212 456) с медианой наблюдения 4,3 года, выполненном с 2002 по 2009 гг., участвовали городские жители, которые не имели тиреоидного анамнеза и у которых были зарегистрированы нормальные уровни гормонов ЩЖ. При анализе смертности (всего 730 летальных исходов, из них 335 смертей от злокачественных новообразований и 112 от сердечно-сосудистых заболеваний) установлено, что уровень свободного T_4 обратно пропорционален общему риску смертности (RR 0,77, 95% ДИ 0,63–0,95, $p=0,01$), а уровень свободного трийодтиронина (T_3) обратно пропорционален смертности от злокачественного новообразования (RR 0,62, 95% ДИ 0,45–0,85, $p=0,001$), в частности от гепатоцеллюлярного рака [45].

Негеномные эффекты тиреоидных гормонов

В конце XX века P.J. Davis и соавт. были открыты и впоследствии изучены негеномные механизмы действия ТГ, начало которым дают рецепторы плазматических мембран для T_3 и T_4 , расположенные на интегрине $\alpha_v\beta_3$ [12]. Данный интегрин экспрессируется на поверхности лейкоцитов, тромбоцитов и клеток эпителия и эндотелия, обеспечивая взаимодействие между клетками, а также лейкоцитов с биологическими поверхностями.

Негеномные механизмы включают стимуляцию ТГ без участия транскрипции генов митоген-активируемой протеинкиназы, фосфатидил-инозитол-3-киназы и серин-треониновой киназы, тем самым способствуя прогрессированию опухоли: ангиогенезу, клеточной пролиферации и миграции клеток [1, 2, 12]. Также йодтиронины в дозозависимой манере способны стимулировать экспрессию тканеспецифичных провоспалительных генов, тем самым обеспечивая системное провоспалительное действие, что на тканевом и органном уровне приводит к иммунопатологическому процессу. Учитывая системное провоспалительное действие ТГ, предполагают, что длительный гипертиреоз может способствовать возникновению хронической воспалительной реакции, которая делает клетки более восприимчивыми к малигнизации [1, 2].

Гипертиреоз и риск возникновения злокачественных новообразований

Эпидемиологические исследования, выполненные в последние десятилетия XX века на североамериканском континенте, продемонстрировали, что эпизод гипертиреоза в анамнезе увеличивает относительный риск развития рака

яичника на 80%, рака молочной железы — на 45–60% с поправкой на факторы риска (пол, возраст, расовую принадлежность, использование пероральных контрацептивов, индекс массы тела, курение и нарушение углеводного обмена и т.д.) [1].

В ретроспективном исследовании по типу «случай-контроль» (Сан-Франциско, США) среди больных раком поджелудочной железы ($n=532$), зарегистрированным в период с 1995 по 1999 гг., в сравнении с контрольной группой ($n=1701$) было продемонстрировано, что любое заболевание ЩЖ и гипертиреоз в анамнезе увеличивает риск возникновения злокачественных новообразований ЩЖ [отношение шансов (OR — от англ. odds ratio) 2,2, 95% ДИ 1,1–4,2 и OR 2,1, 95% ДИ 1,0–4,2] [25].

Данные 30-летнего наблюдения за женщинами (Массачусетс, США) с заболеваниями ЩЖ ($n=7338$) продемонстрировали, что гипертиреоз в анамнезе в 1,2 раза (95% ДИ 0,8–1,4) увеличивает относительный риск смерти от злокачественного новообразования, причём относительный риск смерти от рака поджелудочной железы составил 2,6 (95% ДИ 1,4–4,3), от рака лёгких — 2,2 (95% ДИ 1,3–3,5) [18].

Результаты проспективного рандомизированного перекрёстного исследования, выполненного в Финляндии с 1985 по 1989 гг. среди курящих ($n=29\ 133$) в возрасте 50–59 лет, уже после диагностики злокачественных новообразований по состоянию на 2005 г. по данным Национального ракового регистра (401 больной раком предстательной железы, 800 человек — группа контроля) на основании выполненного при включении в исследование гормонального обследования выявили корреляционную связь между тиреоидным статусом и последующим риском возникновения рака предстательной железы. У пациентов с эутиреозом при относительно высоком уровне ТТГ (тенденции к гипотиреозу) отмечен более низкий риск возникновения рака предстательной железы, чем при низком уровне ТТГ — ТТГ $\geq 2,2$ мМЕ/мл и ТТГ $< 2,2$ мМЕ/мл (RR 0,70, 95% ДИ 0,51–0,97, $p=0,03$). В данном исследовании у пациентов с лабораторно диагностированным гипотиреозом зафиксирован более низкий риск возникновения рака предстательной железы, чем в эутиреоидной группе пациентов (RR 0,48, 95% ДИ 0,28–0,81, $p<0,006$) [26].

Примечательно проспективное исследование с участием 2696 женщин (Malmö Preventive Project) со средним периодом наблюдения 19,3 года и общей мощностью исследования 51 989 человеко-лет, где показано, что находящиеся в пределах референсных значений (0,9 до 3,2 ммоль/л) базовые уровни T_3 коррелируют с риском возникновения рака молочной железы.

Уровень T_3 в сыворотке крови определяли в 1983–1984 и 1990–1992 гг. в зависимости от года рождения пациенток, заболеваемость раком молочной железы — по данным Шведского ракового регистра (Swedish Cancer registry).

При последующей статистической обработке данных отобранных 2185 пациенток с определённым в рамках ранее действующей в Швеции профилактической программы уровнем T_3 из 10 902 участниц наблюдения (мощность исследования 52 579 человеко-лет, средний период наблюдения 24,1 года) по данным на 31 декабря 2010 г. установлено, что риск возникновения рака молочной железы у пациенток с показателями T_3 в пределах верхнего квартиля референсных значений составил 2,80 (95% ДИ 1,26–6,25). Однако риск смерти от рака молочной железы в этой группе достоверно различался только у женщин в постменопаузе (RR 3,73, 95% ДИ 1,69–8,22, $p<0,001$).

На основании регрессионного анализа авторами был сделан вывод, что уровень T_3 положительно коррелирует с риском смерти от рака молочной железы, но не влияет на риск смерти от других причин [40].

В начале в Норвегии в 1995 г. проспективном исследовании с медианой наблюдения 9 лет, в котором приняли участие 19 710 женщин и 9981 мужчина (29 691 человек), отобранные из 92 936 человек провинции Северный Тронделаг, выполняли исследование содержания ТТГ. Этот гормон определяли всем женщинам в возрасте 40 лет и старше и рандомизированно 50% мужчин в возрасте старше 40 лет, а также 5% мужчин и женщин в возрасте от 20 до 40 лет. Критериями исключения из исследования были диагностированные ранее злокачественные новообразования и/или любое заболевание ЩЖ, отсутствие информации о вредных привычках.

Установлено, что субклинический гипертиреоз увеличивает относительный риск развития злокачественных новообразований в 1,34 раза (95% ДИ 1,06–1,69), в частности рака лёгких — в 2,34 раза (95% ДИ 1,24–4,4), рака предстательной железы — в 1,97 раза (95% ДИ 1,04–3,76), рака толстой кишки — в 1,38 раза (95% ДИ 0,7–2,73), рака молочной железы — в 1,2 раза (95% ДИ 0,67–2,16) [19].

Результаты лонгитудинального когортного эпидемиологического исследования, выполненного в Швеции и направленного на изучение онкологической заболеваемости среди пациентов с болезнью Грейвса ($n=18\ 156$), диагностированной в период с 1964 по 2006 гг., продемонстрировали, что у 1495 (8,2%) человек в среднем через 17 лет (от 0 до 42 лет) диагностировано злокачественное новообразование. Далее из исследования были исключены пациенты, у которых новообразование диагностировано одновременно с заболеванием ЩЖ, в результате чего общее количество онкологических больных составило 1259 (1018 женщин, 241 мужчина). Таким образом, в сравнении с общей популяцией относительный риск развития злокачественного новообразования составил 1,13 (95% ДИ 1,07–1,19), причём при отягощённой общей онкологической наследственности относительный риск составил 1,66 (95% ДИ в интервале от 1,14 до 2,35).

Относительный риск развития злокачественных новообразований головы и шеи составил 1,56 (95% ДИ 1,08–2,2), молочной железы — 1,14 (95% ДИ 1,03–1,26) [36].

Выводы и контрверсии

Таким образом, в настоящее время накоплено достаточное количество экспериментальных и клинических данных о проонкогенных свойствах тиреоидных гормонов, опосредованных за счёт совокупности геномных и негеномных эффектов и обусловленных активацией их пролиферативного, проангиогенного и генотоксического действия на клетки, что при рассмотрении действия йодтиронинов в рамках стохастической теории развития опухоли приводит к ускорению «естественной истории развития опухоли».

Системное провоспалительное и иммуномодулирующее действие тиреоидных гормонов с точки зрения иерархической теории развития опухоли может объяснять ускорение опухолевой диссеминации и прогрессирования формированием «прениш» и «ниш» для стволовых опухолевых клеток.

Существующие эпидемиологические и клинические исследования подтверждают, что гипотиреоз, в том числе субклинический, может быть фактором риска возникновения злокачественных новообразований, а также у больных со злокачественными новообразованиями является независимым прогностическим фактором ответа на лечение и риска развития рецидива заболевания.

В настоящее время накоплено значительное количество данных о том, что ДТЗ — генетически детерминированное заболевание, обусловленное полиморфизмом и/или мутацией нескольких генов, в том числе кодирующих белки главного комплекса гистосовместимости, а также про- и противовоспалительных интерлейкинов [36, 43]. Также немаловажно, что известные внешние агенты, являющиеся известными факторами риска развития злокачественных новообразований (например, курение, использование талька), за счёт эпигенетической регуляции могут запускать аутоиммунные процессы и в свою очередь быть фактором риска возникновения ДТЗ [37]. В свете этого встаёт вполне логичный вопрос о роли полиморфизма (мутаций) генов и/или эпигенетически опосредованных данными генами нарушениях, ассоциированных с ДТЗ и/или другой аутоиммунной патологией, в канцерогенезе.

С другой стороны, учитывая значимую роль йодтиронинов в нейрогенезе и метаболизме нейральных тканей, даже субклиническая недостаточность эндокринной функции ЩЖ становится фактором риска развития нервно-психических заболеваний. В настоящее время получено достаточно клинических и эпидемиологических данных того, что субклинический гипотиреоз — фактор риска развития и прогрессирования депрессии и других биполярных рас-

стройств личности [6, 31].

В настоящее время нет исследований, оценивающих влияние тиреоидного статуса на качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями, поэтому вопрос качества жизни онкологических больных с нарушением функций ЩЖ в настоящее время открыт.

Также декомпенсированный гипотиреоз является фактором риска прогрессирования уже имеющихся кардиоваскулярных заболеваний за счёт опосредованной гипергомоцистеинемии, дислипидемии и эндотелиальной дисфункции [15, 16]. Несмотря на то обстоятельство, что крупные популяционные исследования не представляют гипотиреоз фактором риска смерти от заболеваний сердца и сосудов [5, 10, 11, 23, 34], возможно, при последующей оценке влияния уровня йодтиронинов на выживаемость онкологических больных мы получим «перекачивание причин смерти» за счёт увеличения смертности от кардиоваскулярных заболеваний. С другой стороны, система профилактики заболеваний сердца и сосудов стратифицирована по факторам риска, относительно проста и достаточно изучена. По этой причине влияние тиреоидного статуса на формирование онкологического и соматического риска, качество жизни онкологического больного и их взаимосвязь является предметом дальнейшего изучения.

*Работа поддержана грантом
Правительства Санкт-Петербурга*

ЛИТЕРАТУРА

1. Глушаков Р.И., Власьева О.В., Соболев И.В. и др. Тиреоидный статус как прогностический маркер в онкологии. *Злокачеств. опухоли*. 2015; 2 (13): 13–20. [Glushakov R.I., Vlas'eva O.V., Sobolev I.V. et al. Thyroid status as prognostic factor in oncology. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2015; 2 (13): 13–20. (In Russ.)]
2. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции. *Гены и клетки*. 2011; 6 (4): 26–33. [Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapil'skaya N.I. The role of thyroid hormones in the regulation of the angiogenesis and cells proliferations. *Geny i kletki*. 2011; 6 (4): 26–33. (In Russ.)]
3. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E. et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine deficient community: The pescopagano survey. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 561–566.
4. Azizi F., Hedayat M., Rahmani M. et al. Reappraisal of the risk of iodine induced hyperthyroidism: an epidemiological population survey. *J. Endocrinol. Invest.* 2005; 28: 23–29.
5. Baltisberger B.L., Minder C.E., Bürgi H. Decrease of incidence of toxic nodular goitre in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur. J. Endocrinol.* 1995; 132 (5): 546–549.
6. Barbero J.D., Gutiérrez-Zotes A., Montalvo I. et al. Free thyroxine levels are associated with cognitive abilities in subjects with early psychosis. *Schizophr. Res.* 2015; 166 (1–3): 37–42.
7. Barker D.J., Phillips D.I. Current incidence of thyrotoxicosis and past prevalence of goitre in 12 British

towns. *Lancet*. 1984; 2 (8402): 567–570.

8. Belfiore A., Sava L., Runello F. et al. Solitary autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983; 56 (2): 283–287.

9. Biondi B., Cooper D.C. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr. Rev.* 2008; 29: 76–131.

10. Boekholdt S.M., Titan S.M., Wiersinga W.M. et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2010; 72: 404–410.

11. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 526–534.

12. Davis P.J., Glinsky G.V., Lin H.Y. et al. Cancer cell gene expression modulated from plasma membrane integrin $\alpha_3\beta_3$ by thyroid hormone and nanoparticulate tetrac. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2015; 5: 240.

13. Delitala A.P., Pilia M.G., Ferrelli L. et al. Prevalence of unknown thyroid disorders in a Sardinian cohort. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 171 (1): 143–149.

14. Delshad H., Mehran L., Tohidi M. et al. The incidence of thyroid function abnormalities and natural course of subclinical thyroid disorders, Tehran, I.R. Iran. *J. Endocrinol. Invest.* 2012; 35 (5): 516–521.

15. Faber J., Selmer C. Cardiovascular disease and thyroid function. *Front. Horm. Res.* 2014; 43: 45–56.

16. Flynn R.V., MacDonald T.M., Morris A.D. et al. The thyroid epidemiology, audit and research study; thyroid dysfunction in the general population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 3879–3884.

17. Glaser N.S., Styne D.M. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics*. 2008; 121 (3): e481–e488.

18. Goldman M.B., Monson R.R., Maloof F. Cancer mortality in women with thyroid disease. *Cancer Res.* 1990; 50 (8): 2283–2289.

19. Hellevik A.I., Asvold B.O., Bjørø T. et al. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009; 18 (2): 570–574.

20. Hetzel B.S. The nature and magnitude of the iodine deficiency disorders. In: *Towards the global elimination of brain damage due to iodine deficiency*. B. Hetzel et al. eds. New Delhi: Oxford University Press. 2004; 1–22.

21. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T₄, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 489–499.

22. Kasagi K., Takahashi N., Inoue G. et al. Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. *Thyroid*. 2009; 19 (9): 937–944.

23. Kim Y.A., Park Y.J. Prevalence and risk factors of subclinical thyroid disease. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2014; 29 (1): 20–29.

24. Knudsen N., Jørgensen T., Rasmussen S. et al. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1999; 51: 361–367.

25. Ko A.H., Wang F., Holly E.A. Pancreatic cancer and medical history in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Causes Control*. 2007; 18 (8): 809–819.

26. Mondul A.M., Weinstein S.J., Bosworth T. et al. Circulating thyroxine, thyroid-stimulating hormone, and hypothyroid status and the risk of prostate cancer. *PLoS One*. 2012; 7 (10): e47730.

27. Laurberg P., Pedersen K.M., Vestergaard H., Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre

in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J. Intern. Med.* 1991; 229 (5): 415–420.

28. Leese G.P., Flynn R.V., Jung R.T. et al. Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: The Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2008; 68: 311–316.

29. Li X., Yang X., Wang Y. et al. The prevalence and prognostic effects of subclinical thyroid dysfunction in dilated cardiomyopathy patients: a single-center cohort study. *J. Card Fail.* 2014; 20 (7): 506–512.

30. Lytton S.D., Kahaly G.J. Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update. *Autoimmun. Rev.* 2010; 10 (2): 116–122.

31. McGrogan A., Seaman H.E., Wright J.W., de Vries C.S. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin. Endocrinol.* 2008; 69: 687–696.

32. Reinwein D., Benker G., König M.P. et al. The different types of hyperthyroidism in Europe. Results of a prospective survey of 924 patients. *J. Endocrinol. Invest.* 1988; 11 (3): 193–200.

33. Robles-Osorio M.L., Zacarías-Rangel V., García-Solis P. et al. Prevalence of thyroid function test abnormalities and anti-thyroid antibodies in an open population in Central México. *Rev. Invest. Clin.* 2014; 66 (2): 113–120.

34. Selmer C., Olesen J.B., Hansen M.L. et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ*. 2012; 345: e7895.

35. Selmer C., Olesen J.B., Hansen M.L. et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (7): 2372–2382.

36. Shu X., Ji J., Li X. et al. Cancer risk in patients hospitalized for Graves' disease: a population-based cohort study in Sweden. *Br. J. Cancer*. 2010; 102 (9): 1397–1399.

37. Stefan M., Wei C., Lombardi A. et al. Genetic-epigenetic dysregulation of thymic TSH receptor gene expression triggers thyroid autoimmunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; 111 (34): 12 562–12 567.

38. Smith B.R., Sanders J., Furmaniak J. TSH receptor antibodies. *Thyroid*. 2007; 17 (10): 923–938.

39. Teng W., Shan Z., Teng X. et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2783–2793.

40. Tosovic A., Bondeson A.G., Bondeson L. et al. Triiodothyronine levels in relation to mortality from breast cancer and all causes: a population-based prospective cohort study. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 168 (4): 483–490.

41. Tunbridge W.M.G., Evered D.C., Hall R. et al. The spectrum of thyroid disease in the community: the Whickham survey. *Clin. Endocrinol.* 1977; 7: 481–493.

42. Vanderpump M.P.J. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman L.E., Utiger R.D. eds. *Werner and Ingbar's. The thyroid: A fundamental and clinical text*. 9-th edn. Philadelphia: J.B. Lippincott-Raven. 2005; 398–406.

43. Wiersinga W.M. Thyroid autoimmunity. *Endocr. Dev.* 2014; 26: 139–157.

44. Zimmermann M.B., Jooste P.L., Pandav C.S. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008; 372: 1251–1262.

45. Zhang Y., Chang Y., Ryu S. et al. Thyroid hormones and mortality risk in euthyroid individuals: the Kangbuk Samsung health study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (7): 2467–2476.