© А. А. ИЛЬИН, П. О. РУМЯНЦЕВ

УДК 616.441-006.6-055.5/.7-089]-07

А. А. Ильин, П. О. Румянцев

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЕМЕЙНОГО ВАРИАНТА МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Отдел радиохирургии (руководитель — проф. Б. М. Втюрин) МРНЦ РАМН, Обнинск

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) впервые описан Hazard и соавт. в 1959 г. [27] как опухоль из С-клеток (парафолликулярных клеток); он составляет 5—10% [4, 23] среди всех случаев рака щитовидной железы (ЩЖ). Парафолликулярные клетки являются составной частью APUD-системы и эмбриологически мигрируют из нервного гребня в ткань ЩЖ [25]. Наибольшее количество С-клеток сосредоточено в верхней части ЩЖ [47] (рис. 1). Они продуцируют кальцитонин (КТ) — полипептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот, который участвует в регуляции фосфорно-кальциевого метаболизма [25]. КТ получил широкое применение в клинической практике как опухолевый маркер. Определение его концентрации в сыворотке крови является важным тестом в диагностике МРЩЖ, раннем выявлении рецидива, прогрессировании опухолевого процесса и оценке эффективности проводимого лечения [4, 25, 31]. Отмечено, что, кроме КТ, клетки МРЩЖ в небольших количествах секретируют еще ряд гормонов и биогенных аминов: раково-эмбриональный антиген, гистаминазу, соматостатин, простагландин, тиреоглобулин, тиреотропин, адренокортикотропный гормон, гастринсвязанный пептид, серотонин, хромогранин, вещество Р [4, 34].

МРЩЖ может быть спорадическим (70—80%) или семейным (20—30%) [4, 23, 25, 34]. Распределение по полу у мужчин и женщин при обеих формах МРЩЖ близко к 1:1,4 [25]. Спорадический МРЩЖ развивается обычно у пациентов в возрасте старше 40—50 лет и характеризуется как однофокусное (одностороннее) поражение ЩЖ [25, 34]. Семейный МРЩЖ — генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования [13, 45]. Он может быть либо составной частью множественной эндокринной неоплазии (МЭН 2а или МЭН 2б), либо изолированной формой заболевания. Заболевание чаще проявляется до 35-летнего возраста. У больных с семейной формой МРЩЖ практически всегда имеется двустороннее поражение ЩЖ с множественными опухолевыми фокусами, располагающимися, как правило, в верхней части органа [15, 25, 34]. Кроме того, микроскопиччески в обеих долях выявляются участки гиперплазии С-клеток [25, 43, 46]. МЭН 2-го типа — генетический синдром, характеризующийся сочетанием МРЩЖ с феохромоцитомой и патологией паращитовидных желез [25, 33, 34]. Классический синдром МЭН 2-го типа (МЭН 2а) описан Sipple [38] и включает в себя все 3 перечисленных выше компонента. МЭН 2б характеризуется ассоциацией МРЩЖ с феохромоцитомой, мукозным гастроинтестинальным нейроматозом, марфаноидным статусом и отсутствием изменений со стороны паращитовидных желез [24, 34, 36, 44]. Внешний вид больных с МЭН 2б детально был описан Gorlin и соавт. [24]. Эти больные имеют "марфаноидную" внешность (вытянутое лицо, оттопыренные уши), толстые, бугристые губы.

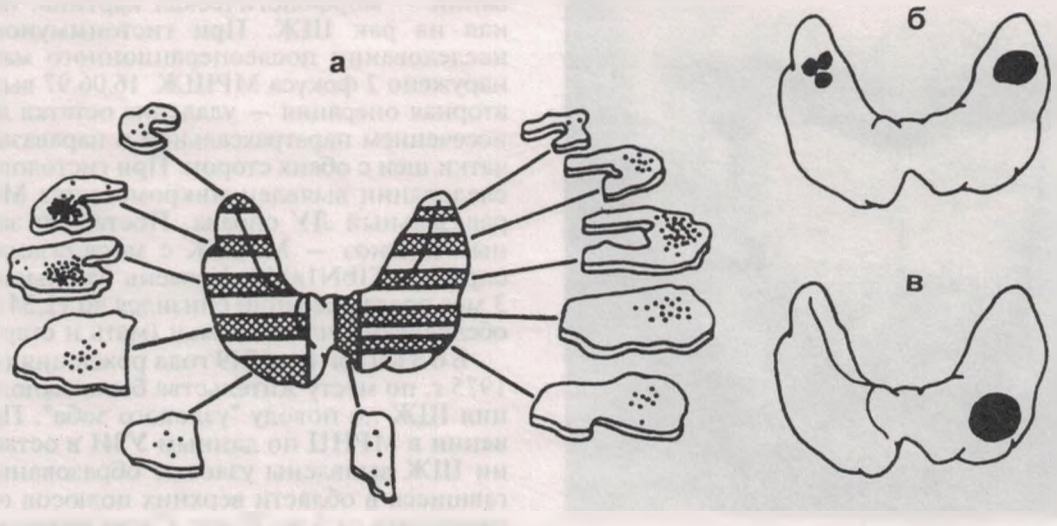

Рис. 1. Распределение С-клеток в ЩЖ.

а — наибольшая концентрация С-клеток в верхней половине ЩЖ; *б* — при семейном МРЩЖ практически всегда имеется двустороннее поражение ЩЖ с множественными опухолевыми фокусами, располагающимися, как правило, в верхней части органа; *в* — спорадический МРЩЖ — чаще односторонний процесс, опухолевый очаг может располагаться в любой части железы [47].

Больной Р., 1977 года рождения, с МЭН 2б. В июле 1996 г. — оперативное лечение по поводу феохромобластомы, в ноябре 1996 г. — тиреоидэктомия с футлярно-фасциальным иссечением клетчатки по поводу МРЩЖ с метастазами в ЛУ шеи (рис. 2). Характерным для этих больных является наличие широких, редко посаженных зубов, третьего века, прогнатии, "готического" неба, широкого основания носа. Из скелетных аномалий нередко наблюдаются впалая грудь, кифоз, лордоз, сколиоз, вальгусная деформация коленных суставов. Вариантами МЭН 2 являются синдром МЭН 2а в сочетании с кожным амилоидозом [21] и МЭН 2б, сочетающийся с болезнью Гиршпрунга [4, 41].

Из трех семейных форм заболевания худший прогноз имеет МЭН 2б. При этом синдроме отмечаются более раннее развитие МРЩЖ, его большая агрессивность. Первые клинические проявления опухолевого процесса у пациентов с семейным вариантом МРЩЖ (МЭН 2а и изолированный семейный МРЩЖ) могут наблюдаться в достаточно раннем возрасте. Так, наличие С-клеточной гиперплазии описано у ребенка в возрасте 20 мес, карциномы — у 3-летнего пациента, а метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ) — у 6-летнего ребенка [20, 31]. O'Riordain [37] описывает МРЩЖ у 7-месячного ребенка с МЭН 2б. Временной период от момента появления С-клеточной гиперплазии до развития медуллярной карциномы составляет, вероятно, от 5 до 10 лет [19, 26].

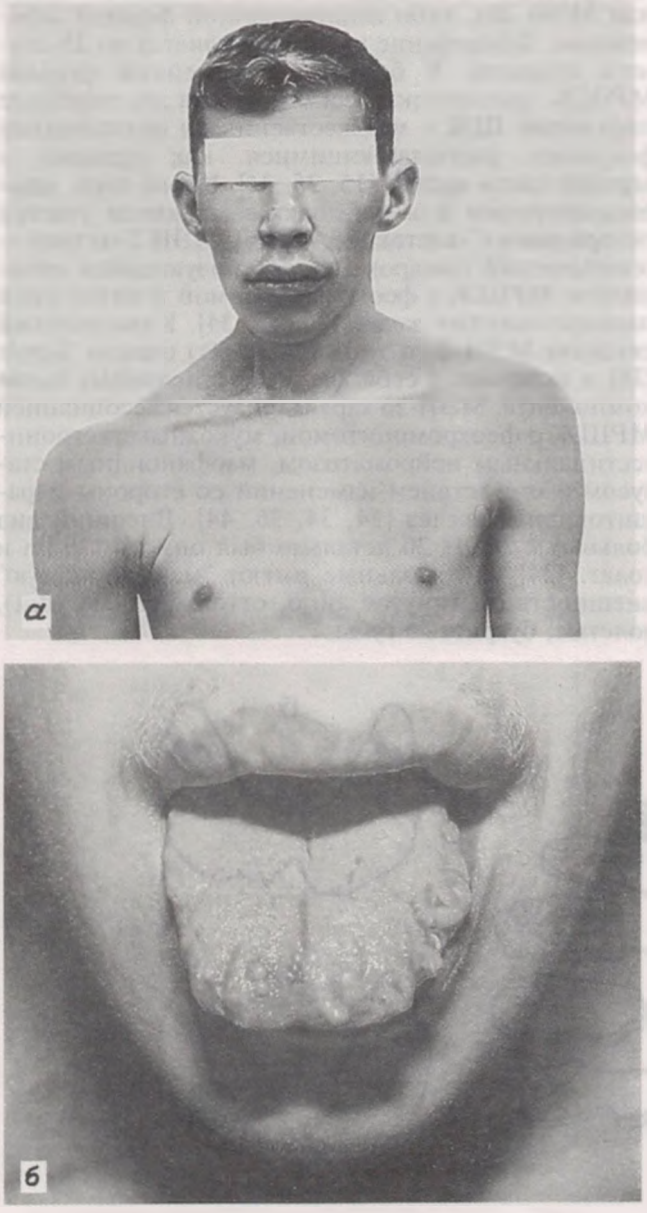

Рис. 2. Больной Р., 1977 года рождения с МЭН 2б.

а — внешний вид больного — вытянутое лицо, "толстые" губы, оттопыренные уши; *б* — папилломатозные разрастания на языке.

Основным методом лечения МРЩЖ является хирургический. Проведение дистанционной лучевой терапии, радиойодлечение, химио- и гормональная терапия малоэффективны [4, 6, 46]. Хирургическая тактика определяется клинической картиной заболевания (местная и регионарная распространенность опухолевого процесса). Минимальным объемом хирургического вмешательства при МРЩЖ является тиреоидэктомия [25, 31, 45]. Однако, учитывая вероятность раннего метастазирования, как правило, она дополняется превентивным фасциально-футлярным удалением клетчатки шеи [4, 14].

В отечественной литературе имеются лишь единичные наблюдения семейного варианта МРЩЖ [1—3]. Поэтому нам представляется интересным поделиться собственным опытом диагностики и лечения больных с этим видом заболевания. В нашей клинике наблюдаются несколько семей с наследственной формой МРЩЖ. Ниже мы приводим истории болезни пациентов одной из этих семей.

Больная А., 1982 года рождения. При профосмотре в ЩЖ выявлен узел. В июне 1997 г. больная была направлена в клинику МРНЦ. При поступлении: в правой доле ЩЖ пальпаторно определялся плотный узел диаметром около 1 см. По данным УЗИ в правой доле на границе верхней и средней трети узел размером 16 × 9 × 12 мм, в верхнем полюсе левой доли дополнительно обнаружен узел размером 9 × 5 × 7 мм. Регионарные ЛУ не увеличены. Данные цитологического исследования пунктата из опухолевых узлов не позволили дифференцировать узловой зоб и опухоль ЩЖ. Уровень базального КТ составил 54,76 пг/мл (норма 0—10 пг/мл). Выполнена субтотальная тиреоидэктомия. При срочном гистологическом исследовании — морфологическая картина, подозрительная на рак ЩЖ. При гистоиммунохимическом исследовании послеоперационного материала обнаружено 2 фокуса МРЩЖ. 16.06.97 выполнена повторная операция — удаление остатка левой доли с иссечением паратрахеальной и паравазальной клетчатки шеи с обеих сторон. При гистологическом исследовании выявлен микрометастаз МРЩЖ в паравазальный ЛУ справа. Поставлен заключительный диагноз — МРЩЖ с метастазами в ЛУ шеи справа, pT1bN1aM0. Уровень базального КТ через 3 мес после операции снизился до 12,34 пг/мл. Были обследованы члены семьи (мать и старший брат).

Больная К., 1949 года рождения (мать). В мае 1975 г. по месту жительства была выполнена резекция ЩЖ по поводу "узлового зоба". При обследовании в МРНЦ по данным УЗИ в оставшейся ткани ЩЖ выявлены узловые образования, располагавшиеся в области верхних полюсов обеих долей, размерами от 5 до 20 мм. Слева визуализировались увеличенные паратрахеальные ЛУ. По данным цитологиччского исследования пунктата образований ЩЖ — картина МРЩЖ. Уровень базального

КТ в сыворотке крови 624,2 пг/мл. 09.10.97 выполнена тиреоидэктомия с иссечением центральной и паравазальной клетчатки шеи слева. При гистологическом исследовании — МРЩЖ с множественными метастазами в паратрахеальные и паравазальные ЛУ. Заключительный диагноз: семейный вариант МРЩЖ с метастазами в шейные ЛУ слева, pT2bN1aM0. Уровень базального КТ в сыворотке крови через 2 мес после хирургического лечения 27,85 пг/мл.

Больной Г., 1967 года рождения (старший брат). В 1995 г. обнаружены узловые образования в обеих долях ЩЖ. В апреле 1997 г. по месту жительства была выполнена гемитиреоидэктомия справа. Гистологическое заключение: фолликулярный рак ЩЖ. В июне 1997 г. в том же лечебном учреждении выполнена повторная операция — удаление левой доли ЩЖ с прилежащими ЛУ. При гистологическом исследовании в ЩЖ выявлена картина МРЩЖ, в ЛУ шеи обнаружены метастазы медуллярного и фолликулярного рака. В августе 1997 г. больной поступил на обследование в клинику МРНЦ РАМН. Проведены тщательные клинические, рентгенологические и инструментальные исследования — данных, свидетельствующих о наличии опухолевого роста в области ЩЖ и зонах регионарного метастазирования, не обнаружено. При пересмотре готовых гистологических препаратов — картина МРЩЖ с метастазами в ЛУ. Уровень КТ в сыворотке крови от 25.08.97 89,6 пг/мл. Заключительный диагноз: семейный вариант МРЩЖ с метастазами в ЛУ шеи T3bN1xM0.

Таким образом, тщательный сбор анамнеза и проведение обследования родственников больных МРЩЖ играют существенную роль при диагностике семейных форм данного заболевания. Однако при этом могут быть выявлены только больные с достаточно выраженными проявлениями опухолевого процесса. В то же время в последние 3 десятилетия в мировой практике получил широкое применение скрининг семейных форм МРЩЖ на основе биохимических и молекулярно-генетических исследований.

Скрининг семейных форм МРЩЖ

А. Биохимический. КТ был впервые описан Copp и соавт. в 1962 г. [10]. Позднее Foster и соавт. [17] определили, что он синтезируется клетками, находящимися в ЩЖ. С помощью иммунофлюоресцентного метода была доказана продукция КТ С-клетками ЩЖ [8] и определен его повышенный уровень в опухолевой ткани и сыворотке крови больных МРЩЖ [32]. Позднее было установлено, что стимуляция С-клеток может производиться β-адренергетиками, кальцием, пентагастрином, глюкагоном, этанолом [9, 28]. Этот феномен нашел свое применение при диагностике малых фокусов МРЩЖ. Применение скрининговых программ с использованием провокационных тестов было начато в 70-х годах. Brunt и Wells [7] сравнили стимуляционный эффект различных веществ: глюконата кальция (2 мг/кг массы тела/мин), пентагастрина (0,5 мг/кг массы тела/5 с), хлорида кальция (3 мг/кг массы тела/10 мин) и комбинации глюконата кальция и пентагастрина. Наиболее значительное повышение уровня сывороточного КТ отмечалось после введения глюконата кальция и пентагастрина. В клинической практике для выявления МРЩЖ чаще всего используют провокационный тест с пентагастрином или препаратами кальция [4, 6, 25].

Стандартная процедура заключается во внутривенном введении пентагастрина, разведенного в 1 мл 0,9% NaCl, с последующим определением уровня КТ в сыворотке крови через 2, 5, 10 и 15 мин после инъекции. У большинства обследуемых пик концентрации КТ наблюдается на 2—5-й минуте. При введении пентагастрина могут наблюдаться побочные эффекты в виде тошноты, чувства тревоги, оцепенения. Эти симптомы возникают через 15 с после инъеции и исчезают в течение 2—3 мин [4, 25]. Хлорид кальция (3 мг/кг массы тела) вводят внутривенно в течение 10 мин. Кровь берут до инфузии и через 10, 20 и 30 мин после нее.

Высокие уровни КТ в двух последовательных пробах следует расценивать как наличие либо С-клеточной гиперплазии, либо МРЩЖ [4, 25]. Однако в связи со значительной вариабельностью данного показателя разработка четких границ нормы невозможна [25]. Патологическими принято считать уровни КТ, превышающие: базальный — 100 пг/мл, пик стимулированного — более 500 пг/мл. Необходимо отметить, что уровень базального и стимулированного КТ повышен в детском возрасте, уменьшается с возрастом и выше у мужчин, чем у женщин [18].

Провокционный тест проводят ежегодно всем членам семьи в возрасте от 3 до 35 лет. У лиц старше 35 лет эти исследования проводят реже в связи с меньшей вероятностью обнаружения у них положительной пробы (менее 5%) [25]. Наиболее часто положительный тест с пентагастрином наблюдается в 10-летнем возрасте [39]. При трактовке полученных результатов следует помнить следующее.

1. Приблизительно у 5—10% пациентов из всей популяции определяется повышенный уровень КТ, обусловленный гиперплазией С-клеток, не связанной с МРЩЖ [18].

2. Ряд клеток, располагающихся вне ЩЖ, может продуцировать КТ; к ним относятся клетки Кульчинского в легких, отдельные клетки тимуса, гипофиза, надпочечников и предстательной железы [4].

3. Некоторые клетки продуцируют КТ после их опухолевой трансформации — мелкоклеточный рак легких, гепатомы, опухоли грудной клетки [4, 5, 22, 25].

4. Уровень сывороточного КТ может быть повышен у пациентов с пернициозной анемией, хроничческой почечной недостаточностью, острым панкреатитом, тиреоидитом и у здоровых людей после большой физической нагрузки [25].

Б. Генетический. В 1993 г. впервые было сообщено о том, что мутации в RET-протоонкогене, имеющиеся у подавляющего числа пациентов с семейным МРЩЖ, типичны для данного заболевания [12, 35]. Специфичность этих мутаций обеспечила возможность подтверждать семейный характер МРЩЖ и формировать группу риска по развитию этого заболевания из носителей измененного гена. Через год были опубликованы результаты двух исследований, сообщавших о первых результатах профилактических тиреоидэктомий, выполненных у пациентов с наличием мутаций в RET-протоонкогене [30, 42]. Последующие исследования подтвердили высокую чувствительность, специфичность и исключительную точность дан-

ного метода. По данным Dralle и соавт., в результате профилактических тиреоидэктомий у 75 детей и подростков с семейным МРЩЖ у 29 из них выявлена С-клеточная гиперплазия, а у 46 имелись фокусы МРЩЖ. Размеры опухолей колебались от 3 до 10 мм. При этом в 14 случаях уровни базального и стимулированного КТ не превышали верхнего предела нормы [15].

Проведение генетического исследования на наличие мутаций в RET-протоонкогене показано всем членам семей больных с МЭН или семейным МРЩЖ, а также всем больным со спорадическим МРЩЖ. Результаты систематического скрининга среди пациентов со спорадическим МРЩЖ свидетельствуют о том, что около 10% из них являются нераспознанными случаями МЭН или семейного МРЩЖ [15]. Материалом для генетического исследования могут являться мононуклеарные клетки периферической крови, свежая опухолевая ткань или фиксированные образцы ткани, заключенные в парафин. Генетическое исследование у членов семей с МЭН 2а и семейным МРЩЖ проводится в возрасте 4—6 лет, а у членов семей с МЭН 2б — сразу после рождения. Члены семей, идентифицированные как носители специфических для МРЩЖ генетических мутаций, должны быть информированы о целесообразности выполнения профилактической тиреоидэктомии. Большинство авторов рекомендуют проведение хирургического лечения независимо от уровня сывороточного КТ [29, 40, 42]. Носители генетических нарушений, отказавшиеся от профилактического лечения, должны проходить ежегодное биохимическое тестирование и подвергаться хирургическому лечению при первом же положительном результате пентагастриновой пробы.

Рекомендуемый возраст для оперативного лечения (профилактическая тиреоидэктомия) при МЭН 2а и семейном МРЩЖ — 6 лет, а для детей с синдромом МЭН 2б — 1—2 года. У детей до 10-летнего возраста при отсутствии повышенного уровня стимулированного КТ профилактическая тиреоидэктомия выполняется без вмешательства на регионарном лимфоколлекторе. В случаях, когда уровень сывороточного КТ повышен либо возраст пациента превышает 10 лет, дополнительно выполняют превентивное иссечение центральной клетчатки шеи. После 15-летнего возраста частота поражения регионарных ЛУ резко возрастает. В связи с этим у лиц старше 15 лет при подозрении на поражение регионарных ЛУ либо при повышенном уровне сывороточного КТ проводят удаление центральной клетчатки шеи и футлярно-фасциальное иссечение клетчатки шеи с обеих сторон. При обнаружении в центральной клетчатке более 3 пораженных ЛУ либо метастазов в ЛУ боковой клетчатки шеи или верхнего средостения рекомендуется дополнительное (после стернотомии) удаление медиастинальных ЛУ. После тиреоидэктомии больным показана заместительная терапия тиреоидными гормонами. Кроме того, необходимо проведение биохимического контроля на наличие гиперпаратиреоза и феохромоцитомы [15].

По данным зарубежных авторов, до 1/3 всех случаев МРЩЖ представлено семейными формами заболевания. Столь значительная распространенность этого заболевания обусловливает необходимость рассмотрения каждого случая МРЩЖ у лиц молодого возраста на предмет исключения семейного варианта болезни и проведения обследования ближайших родственников. Особенно это касается случаев многофокусного, двустороннего поражения ЩЖ, а также при наличии очагов С-клеточной гиперплазии либо наличии в семейном анамнезе случаев МРЩЖ, патологии паращитовидных желез или опухолей надпочечников. При подозрении на семейный МРЩЖ необходимо проведение обследования ближайших родственников. Диагностика МРЩЖ при помощи общепринятых методов исследования (УЗИ ЩЖ и регионарного лимфоколлектора, тонкоигольная аспирационная биопсия, а также определение ууровня базального КТ в сыворотке крови) возможна только при наличии клинических проявлений. Однако выявление опухоли на этом этапе нельзя признать удовлетворительным в связи с тем, что семейный МРЩЖ характеризуется ранним метастазированием, а это существенно ухудшает прогноз заболевания. Так, во всех наших наблюдениях имелось метастатическое поражение регионарных ЛУ, а в одном случае были выявлены отдаленные метастазы. Проведение же молекулярно-генетического исследования позволяет выделить членов семьи, имеющих наследственную предрасположенность к развитию МРЩЖ, и таким образом провести лечение на раннем доклиническом этапе. Выполнение же профилактической тиреоидэктомии при наличии мутаций в RET-протоонкогене является, вероятнее всего, наиболее целесообразным методом радикального лечения больных с семейной формой МРЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Валдина Е. А.* Заболевания щитовидной железы. — М., 1993.
2. *Сапрыкин А. А., Привалов В. А., Яйцев С. В.* и др. // Рак щитовидной железы: Тез. межгосударственного симпозиума. — Псков, 1994. — С. 148—150.
3. *Сергеев С. А., Кажанов Л. Г., Дарьялова С. Л.* // Рос. онкол. журн. — 1996. — № 3. — С. 46—47.
4. *Austin J. R., El-Nagar A. K., Goepfert H.* // Otolaryngol. Clin. N. Amer. — 1996. — Vol. 29, N 4. — P. 611—627.
5. *Becker K. L., Silva O. L., Snider R. H.* et al. // Surg. Gynecol. Obstet. — 1982. — Vol. 154. — P. 897—908.
6. *Bergholm U., Bergstrom R., Ekbom A.* // Cancer. — 1997. — Vol. 79, N 1. — P. 132—138.
7. *Brunt L. M., Wells S. A.* // The Surgical Clinics of North America. Endocrine Surgery. — Philadelphia, 1987. — P. 263—279.
8. *Bussolati G., Pearse A. G. E.* // J. Endocrinol. — 1967. — Vol. 37. — P. 205—209.
9. *Cohen S. L., Grahame-Smith D., MacInstyre I., Walker J. G.* // Lancet. — 1973. — Vol. 2. — P. 1172—1173.
10. *Copp D. H., Cameron E. C., Cheney B. A.* et al. // Endocrinology. — 1962. — Vol. 70. — P. 638—649.
11. *Cote G. J., Wohllk N., Evans D.* et al. // Baillieres Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 20. — P. 609—630.
12. *Donis-Keller H., Dou S., Chi D.* et al. // Hum. Mol. Genet. — 1993. — Vol. 2. — P. 851—856.
13. *Dottorini M. D., Assi A., Sironi M.* et al. // Cancer. — 1996. — Vol. 77, N 8. — P. 1556—1565.
14. *Dralle H., Scheumann G. F. W., Proye C.* et al. // J. Intern. Med. — 1995. — Vol. 238. — P. 357—361.
15. *Dralle H., Gimm O., Simon D.* et al. // Wld J. Surg. — 1998. — Vol. 22. — P. 744—751.
16. *Easton D. F., Ponder M. A., Cummings T.* et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1989. — Vol. 44. — P. 208—215.
17. *Foster G. V., MacInstyre I.* // Nature. — 1963. — Vol. 203. — P. 1029—1030.
18. *Frilling A.* // Probl. Gen. Surg. — 1997. — Vol. 14, N 4. — P. 65—74.
19. *Gagel R. F., Tashjian A. H. Jr., Cummings T.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 478—484.
20. *Gagel R. F., Cote G. J.* // Endocrinology and Metabolism. — St. Louis, 1994. — Vol. 5. — P. 1—25.
21. *Gagel R. F., Levy M. L., Donovan D. T.* et al. // Ann. Intern. Med. — 1989. — Vol. 111. — P. 802—806.

22. *Gazdar A. F., Carney D. N., Becker K. L.* et al. // Recent Results Cancer Res. — 1985. — Vol. 99. — P. 167—174.
23. *Geiger J. D., Thompson N. W.* // Otolaryngol. Clin. N. Amer. — 1996. — Vol. 29, N 4. — P. 711—719.
24. *Gorlin R. J., Sedano H. O., Vickers R. A.* et al. // Cancer. — 1968. — Vol. 22. — P. 293.
25. *Grauer A., Raue F., Gagel R. F.* // Endocrinol. Metab. Clin. N. Amer. — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 613—635.
26. *Graze K., Spiler I. J., Tashjian A. H. Jr.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1978. — Vol. 299. — P. 980—985.
27. *Hazard J., Hawk W., Crile G.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1959. — Vol. 19. — P. 152—161.
28. *Hennessey J. F., Wells S. A. Jr., Ontjes D. A., Cooper G. W.* // Ibid. — 1974. — Vol. 39. — P. 487—495.
29. *Ledger G. A., Khosla S., Lindor N. M.* et al. // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P. 118—124.
30. *Lips C. J. M., Landsvater R. M., Hoeppener J. W. M.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 828—835.
31. *Marzano L. A., Porcelli A., Biondi B.* et al. // J. Surg. Oncol. — 1995. — Vol. 59. — P. 162—168.
32. *Melvin K. E. W., Tashjian A. H. Jr.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1968. — Vol. 59. — P. 1216—1222.
33. *Modigliani E., Vasen H. M., Raue K.* et al. // J. Intern. Med. — 1995. — Vol. 238. — P. 363—367.
34. *Moley F. J.* // Surg. Clin. N. Amer. — 1995. — Vol. 75, N 3. — P. 405—420.
35. *Mulligan L. M., Kwok J. B. J., Healey C. S.* et al. // Nature. — 1993. — Vol. 363. — P. 458—460.
36. *Norton J., Froome L., Farrell R. E., Wells S. A.* // Surg. Clin. N. Amer. — 1979. — Vol. 59, N 1. — P. 109—118.
37. *O'Riordain D. S., O'Brien T., Weaver A. L.* et al. // Surgery. — 1994. — Vol. 116. — P. 1017—1023.
38. *Sipple J. H.* // Henry Ford Hosp. Med. J. — 1961. — Vol. 31. — P. 163—166.
39. *Telander R. L., Zimrman D., Van Heerden J. A.* et al. // Pediat. Surg. — 1986. — Vol. 21. — P. 1190—1194.
40. *Thomas P. M., Gagel R. F.* // Endocrinologist. — 1994. — Vol. 4. — P. 140—146.
41. *Verdy M., Weber A. M., Roy C. C.* et al. // J. Pediat. Gastroenterol. Nutr. — 1982. — Vol. 1. — P. 603—607.
42. *Wells S. A., Chi D. D., Toshima K.* et al. // Ann. Surg. — 1994. — Vol. 220. — P. 237—247.
43. *Williams E. D.* // J. Clin. Pathol. — 1966. — Vol. 19. — P. 114—118.
44. *Williams E. D., Pollack D. J.* // J. Pathol. Bacteriol. — 1966. — Vol. 91. — P. 71—80.
45. *Woheek N., Cote G. J., Evans D. B.* et al. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Amer. — 1966. — Vol. 25, N 1. — P. 1—25.
46. *Wolfe H. J., Melvin K. E. W., Cervi-Skinner S. J.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1973. — Vol. 289. — P. 437—441.
47. *Wolfe H. J., Voelkel E. F., Tashjian A. H. Jr.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1974. — Vol. 38. — P. 688—694.

Поступила 02.03.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.441-008.61

А. П. Калинин, В. С. Лукьянчиков, Нгуен Кхань Вьет

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТИРЕОТОКСИКОЗА (ЛЕКЦИЯ)

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Среди современных медико-социальных проблем одной из самых актуальных является патология щитовидной железы (ЩЖ). Это связано с тем, что суммарная частота различных форм этой патологии даже вне зон зобной эндемии составляет не менее 20% общей заболеваемости. В эндемичных по зобу регионах, где проживает примерно 1/3 человеческой популяции, эта цифра нередко превышает 50%.

С точки зрения эпидемиологии главными тиреоидными нозологиями являются эндемический и узловой зоб и аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Однако у клиницистов болезни ЩЖ ассоциируются с гипотиреозом и тиреотоксикозом с акцентом на последнем. Объясняется это тем, что отдельные симптомы практически всех болезней, точнее имеющиеся при любом заболевании психоэмоциональные и нейровегетативные расстройства, атрибутируют формальные признаки синдрома тиреотоксикоза (СТ). К тому же, как следует из классификации, СТ связан не только с патологией ЩЖ, но может сопровождать дисплазию или неоплазию многих других органов и тканей. Таким образом, диагностика тиреотоксикоза является важной задачей для любого практического врача независимо от специальности.

Определение, номенклатура, эпидемиология и классификация СТ

Тиреотоксикозом называют совокупность патофизиологических, клинико-лабораторных и анатомо-морфологических нарушений, возникающих вследствие избытка тиреоидных гормонов и (или) их усиленного действия на ткани, органы и системы.

Чаще всего (в 75—80%) СТ ассоциируется с диффузным токсическим зобом (ДТЗ). Однако на практике эта цифра еще больше, поскольку ряд других морфологических и этиопатогенетических вариантов СТ имеют с ДТЗ эволюционную связь или другие общие позиции.

Эпидемиология болезней ЩЖ зависит от многих факторов и условий: геохимических, демографических, социальных, экологических, климатических и др. В наибольшей степени на частоту тиреоидной патологии влияет потребление йода. Например, частота эндемического и узлового зоба повышена в йоддефицитных регионах, а частота ДТЗ, АИТ и других аутоиммунных тиреопатий больше в местах с высоким содержанием и потреблением йода. В силу многочисленных и не всегда понятных влияний на тиреоидную заболеваемость данные разных авторов о частоте СТ значительно различаются. У женщин этот показатель варьирует от 1 до 3%, среди мужчин он на порядок ниже. Заболеваемость составляет 5—6 случаев на 100 000 населения в год.

Этиопатогенетическая классификация тиреотоксикоза[1]

А. Тиреотоксикоз вследствие усиленной секреции тиреоидных гормонов ЩЖ

1. ДТЗ (болезнь Грейвса, болезнь Перри)
2. Многоузловой токсический зоб
3. Токсическая аденома ЩЖ (болезнь Пламмера)
4. Йодиндуцированный тиреотоксикоз (йод-Базедов)
5. ТТГ-секретирующая аденома гипофиза

[1]Обобщенные и дополненные данные.