

59. Korsgaard N., Aalkjaer C., Heagerty A. M. et al. // Hypertension. — 1993. — Vol. 22. — P. 523–526.
60. Kreze A. Jr., Okalova D., Vanuga P. et al. // Vnitri Lek. — 1999. — Vol. 45, N 1. — P. 17–21.
61. Lazurova I., Schwartz P., Trejbal D. et al. // Bratisl. Lek. Listy. — 1999. — Vol. 100, N 4. — P. 200–203.
62. Lim P. O., Dow E., Brennan G. // J. Hum. Hypertens. — 2000. — Vol. 14, N 5. — P. 311–315.
63. Lim P. O., Young W. F., MacDonald T. M. // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19, N 3. — P. 363–366.
64. Liu D., Zheng C., Chen Q. // Chung Hua Wai Ko Tsa Chih. — 1997. — Vol. 35, N 7. — P. 437–439.
65. Magill S. B., Hershel R., Shaker J. I. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 3. — P. 1066–1072.
66. Mansoor G. A., White W. B. // Hypertension. — 1998. — Vol. 31, N 3. — P. 843–847.
67. Mansoor G. A., Tendler B. E., Anwar Y. A. et al. // J. Hum. Hypertens. — 2000. — Vol. 14, N 2. — P. 151–153.
68. Mathew S., Perakath B., Nair A. et al. // Natl. Med. J. India. — 1999. — Vol. 12, N 5. — P. 214–216.
69. Miyazawa K., Kigoshi T., Nakano S. et al. // Am. J. Nephrol. — 1998. — Vol. 18. — P. 547–550.
70. Mosso L., Fardella C., Montero J. // Rev. Med. Chile. — 1999. — Vol. 127, N 7. — P. 800–806.
71. Nadler J. L., Hsueh W., Horton R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 60. — P. 896–899.
72. Nishikawa T., Omura M. // Biomed. Pharmacother. — 2000. — Vol. 54. — P. 838–855.
73. Obara T., Ito Y., Okamoto T. et al. // Surgery. — 1992. — Vol. 112, N 6. — P. 987–993.
74. Oelkers W., Diederich S., Bahr V. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 9. — P. 3266–3270.
75. Penzo M., Palatini P., Rossi G. P. et al. // Clin. Exp. Hypertens. — 1994. — Vol. 16. — P. 659–673.
76. Phillips J. L., Walther M. M., Pezzullo J. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 12. — P. 4526–4533.
77. Proye C. A., Mulliez E. A., Carnaille B. M. et al. // Surgery. — 1998. — Vol. 124, N 6. — P. 1128–1133.
78. Rayner B. L., Opie L. H., Davidson J. S. // S. Afr. Med. J. — 2000. — Vol. 90, N 4. — P. 394–400.
79. Rizzoni D., Porteri E., Castellano M. et al. // Hypertension. — 1996. — Vol. 28. — P. 785–790.
80. Rossi G. P., Chiesura-Corona M., Tregnaghi A. et al. // J. Hum. Hypertens. — 1993. — Vol. 7, N 4. — P. 357–363.
81. Rossi G. P., Sacchetto A., Visentin P. et al. // Hypertension. — 1996. — Vol. 27. — P. 1039–1045.
82. Rossi G. P., Sacchetto A., Pavan E. et al. // Circulation. — 1997. — Vol. 95. — P. 1471–1478.
83. Rutherford J. C., Taylor W. L., Stowasser M., Gordon R. D. // Wld J. Surg. — 1998. — Vol. 22, N 12. — P. 1243–1245.
84. Sapienza P., Cavallaro A. // Eur. J. Surg. — 1999. — Vol. 165, N 3. — P. 187–192.
85. Seiler L., Rump L. C., Schulte-Monting J. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 329–337.
86. Sheaves R., Goldin J., Reznick R. H. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 134, N 3. — P. 308–313.
87. Simon D., Goretzki P. E., Lallert A., Rohrer H. D. // Surgery. — 1993. — Vol. 114, N 6. — P. 1189–1195.
88. Stewart P. M. // Lancet. — 1999. — Vol. 353. — P. 1341–1347.
89. Stimpel M., Ivens K., Wambach G., Kaufmann W. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1988. — Vol. 12. — Suppl. 6. — P. S131–S134.
90. Stimpel M., Ivens K., Volkmann H. P. et al. // Klin. Wschr. — 1989. — Bd 67, N 4. — S. 248–252.
91. Stokes G. S., Monaghan J. C., Ryan M., Woodward M. // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19, N 6. — P. 1161–1165.
92. Teeger S., Papanicolaou N., Darracott E. et al. // Wld J. Urol. — 1999. — Vol. 17. — P. 3–8.
93. Unger N., Schmidt I. L., Pitt C. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 517–523.
94. Vincent J. M., Morrison I. D., Armstrong P., Reznick R. H. // Clin. Radiol. — 1994. — Vol. 49. — P. 453–455.
95. Yokoyama T., Shimamoto K., Iimura O. // Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. — 1995. — Vol. 71, N 7. — P. 1059–1074.
96. Young M., Fullerton M., Dille R., Funder J. // J. Clin. Invest. — 1994. — Vol. 93. — P. 2578–2583.
97. Young W. F. // Cardiol. Rev. — 1999. — Vol. 7, N 4. — P. 207–214.

Поступила 13.05.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.441-002-036.112

Л. А. Кабельницкая¹, Е. Б. Петрова², Е. А. Трошина¹, Н. М. Платонова¹,
Г. А. Мельниченко¹

ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

¹ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва,
²ММА им. И. М. Сеченова

Подострый тиреоидит (ПТ) (тиреоидит де Кервена, гигантоклеточный тиреоидит, гранулематозный тиреоидит) — самолимитирующее воспалительное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), предположительно вирусной этиологии, является самой частой причиной болей в области ЩЖ [8, 15]. Заболевание (вероятно, без аутоиммунного компонента) характеризуется 4-фазным течением (тиреотоксикоз, эутиреоз, гипотиреоз и восстановление нормального функционирования ЩЖ), длительность его от нескольких недель до нескольких месяцев. Впервые ПТ был описан де Кервеном в 1904 г. В большинстве случаев, если заболевание имеет характерную клиническую картину, постановка диагноза ПТ не вызывает трудностей и при адекватном лечении заканчивается полным выздоровлением пациента.

Научный интерес к ПТ в последнее время несколько снизился. Возможно, это связано с кажущейся на первый взгляд простотой постановки диагноза и лечения, а также мнением о том, что проблема ПТ не слишком актуальна. Однако необходимо отметить ряд неясных аспектов ПТ, которые могли бы быть интересны и исследователям, и практическим врачам:

— нет точных данных о распространенности заболевания и его возможной зависимости от потребления йода;

— в последнее время появились новые данные, которые вызывают сомнение в вирусной этиологии заболевания;

— даже с учетом этиологического значения вирусной инфекции, предрасполагающие факторы и механизмы развития ПТ остаются неизвестными;

— нет четких данных о естественном течении заболевания;

— существуют только единичные сообщения о роли молекул адгезии, цитокинов и факторов роста при ПТ;

— отсутствуют клинические исследования, касающиеся эффективности лечения кортикостероидами по сравнению с лечением нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП); нет данных о необходимой длительности лечения;

— рецидивы заболевания невозможно предсказать заранее.

Таким образом, до настоящего времени не изучены патофизиологические механизмы развития ПТ и восстановления фолликулов ЩЖ.

Эпидемиология

В структуре всей тиреоидной патологии ПТ составляет 5–6% [15], он отмечается в 3–5 раз чаще у женщин, чем у мужчин. Частота новых случаев заболевания у женщин составляет 19,1 на 100 000 в год, а у мужчин — 4,4 на 100 000 в год [14]. ПТ поражает представителей всех рас и этнических групп одинаково, хотя последние работы, посвященные изучению связи HLA с ПТ, свидетельствуют о том, что HLA-B67 в ассоциации с ПТ характерен для японцев; в Европе и Северной Америке превалирует HLA-B35 [5].

ПТ выявляется практически во всех возрастных группах. Описаны случаи заболевания в 3 года и в 80 лет, однако пик заболеваемости приходится на возрастную группу 30–60 лет. Предполагается также тенденция в сезонности заболевания: чаще ПТ отмечается летом и осенью [26]. В последние десятилетия зафиксирован некоторый спад заболеваемости, что можно объяснить усовершенствованием лабораторных методов исследования, позволяющих лучше дифференцировать тиреоидиты в целом [12, 26].

Этиология и патогенез

Причиной ПТ большинство авторов считают вирусную инфекцию. Доказательством вирусной этиологии заболевания являются следующие факты: анамнестическая связь с предшествующей вирусной инфекцией; увеличение числа заболеваний в период вспышки вирусной инфекции; наличие у больных высоких титров антител к вирусам Коксаки, аденовирусам, вирусам гриппа и др. (Fennel и соавт., 1978; Tomei и соавт., 1993; Slatosky и соавт., 2000). Клиническая картина заболевания действительно имеет характер вирусной инфекции: типичный продромальный период с недомоганием, слабостью, миалгиями, артралгиями и отсутствием лейкоцитоза. К тому же были отмечены эпидемический характер заболевания с определением высоких титров антител к соответствующим вирусам и сезонное учащение случаев заболевания. Например, T. W. de Bruin и соавт. описали 23 эпидемических случая ПТ в Голландии во время распространения энтеровирусной инфекции [9]. E. Ealan и соавт. наблюдали 11 пациентов с ПТ во время эпидемии эпидемического паротита: у этих паци-

ентов в крови обнаружили антитела к вирусу данного заболевания без клинических признаков инфекции [11]. Предполагается также участие других вирусов в развитии ПТ: семейства парамиксовирусов (вирус эпидемического паротита, вирус кори), семейства герпес-вирусов (цитомегаловирус, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна—Барр), вируса краснухи, гриппа, аденовируса. В исследовании R. Volpe и соавт. участвовал 71 пациент с ПТ без каких-либо признаков вирусной инфекции, у 32 из них обнаружили 4-кратное нарастание вирусных антител к вирусу Коксаки, аденовирусу, вирусу гриппа, вирусу эпидемического паротита. Антитела к вирусу Коксаки обнаруживали в большинстве случаев, и изменение титра антител коррелировало с течением болезни [42]. D. Stancek и соавт. обнаружили у 5 из 28 наблюдавшихся больных ПТ ретровирус человека подсемейства Spurnavirinae [39], на основании чего авторами сделан вывод о том, что ПТ возникает после инфицирования различными вирусами, однако специфического вирусного возбудителя для заболевания нет.

Однако существует и другая точка зрения, которая не подтверждает вирусную этиологию ПТ. Так, K. Luotola и соавт. не выявили РНК энтеровирусов в ткани ЩЖ ни у одного из 26 больных ПТ. Эти данные нашли подтверждение в других исследованиях. K. Mori и соавт. не отметили изменения титра антител к вирусу кори, краснухи, ветряной оспы, цитомегаловирусу, а также не обнаружили ДНК вируса Эпштейна—Барр и цитомегаловируса в биопсийном материале ЩЖ у 70% обследованных с ПТ [28].

Таким образом, противоречивые данные об этиологии ПТ вызывают необходимость проведения дальнейших исследований и определения роли вирусов в генезе заболевания.

В последнее время ведутся работы по поиску генетических факторов, предопределяющих то или иное заболевание. Особое внимание в этой области уделяется изучению HLA-комплекса (human leukocyte antigen), который относится к главному комплексу гистосовместимости (МНС). HLA-комплекс является важным элементом в регулировании иммунного ответа, он обеспечивает связывание пептидных фрагментов чужеродных белков для презентации соответствующим антигенспецифичным Т-клеткам. Механизмы, объясняющие ассоциацию HLA-комплекса с тем или иным заболеванием, не изучены. В некоторых случаях связь обусловлена тем, что ген, ответственный за заболевание, непосредственно взаимодействует с генами HLA-комплекса.

В публикациях последних лет высказана точка зрения о генетической предрасположенности к ПТ. Исследования, посвященные изучению связи ПТ с HLA, свидетельствуют об ассоциации HLA-B67 и особенно HLA-B35 (МНС типа I, расположенный на всех клетках организма) с этим заболеванием [1]. Впервые связь определенного типа HLA и ПТ установлена в 1975 г. S. Nyulassy и соавт. [32]. В 1984 г. обнаружили еще один HLA-антиген, позже обозначенный как HLA-Bw67, который также выявляется у больных ПТ [33].

Описано несколько случаев возникновения ПТ в одной семье. Первым появилось сообщение о гетерозиготных по HLA-B35 однояйцевых близнецах, живущих на расстоянии 2 миль друг от друга, у которых одновременно развились симптомы ПТ. Другое сообщение — о двух сестрах: у старшей развился ПТ, младшая за ней ухаживала и через 3 нед также заболела. HLA-типирование этим пациентам не проводили. Последнее сообщение касается семьи в Нидерландах, члены которой проживают на расстоянии более 50 миль друг от друга. Все они переболели ПТ в период с 1986 по 2002 г. При проведении HLA-типирования у всех членов семьи выявили гаплотипы HLA-B35, HLA-A26, HLA-DR7 [19].

Патогенез ПТ сложен и полностью не изучен. Существует предположение, что в основе развития заболевания лежат 3 следующих друг за другом процесса: повреждение фолликулов ЩЖ; пролиферативное воспаление; новообразование фолликулов.

ПТ развивается как следствие вирусной инфекции, при этом вирус играет роль антигена или антигены образуются вследствие индуцированного вирусом тканевого повреждения.

Повреждение тканей вирусами может происходить по нескольким механизмам [35].

1. Вирусы могут ингибировать клеточные ДНК, РНК или синтез белков.

2. Вирусные белки могут встраиваться в мембрану клеток хозяина и напрямую повреждать ее целостность или усиливать слияние вирусов с клеточной мембраной (вирус кори).

3. Репликация вирусов приводит к лизису клеток хозяина.

4. Вирусные белки распознаются на поверхности клеток хозяина иммунной системой, лимфоциты атакуют инфицированные клетки. Вирусы также могут поражать клетки, вовлеченные в систему антимикробной защиты, приводя к вторичным инфекциям.

5. Вирусы, поражая клетки одного типа, могут вызывать повреждение других клеток, жизнь которых зависит от первых.

Таким образом, механизмы повреждения ткани, индуцированные вирусами, многообразны. Повреждение ЩЖ при ПТ может происходить как минимум по 3 механизмам: гибель клетки вследствие ее инфицирования (первичное повреждение); нарушение антигенной структуры клетки и направленная на нее атака иммунной системы; смерть как реакция на окружающее воспаление (вторичное повреждение).

Можно предположить, что тропность вирусов к клеткам ЩЖ при ПТ обусловлена особенностью HLA-комплекса (HLA-B35) [4, 15].

Внедряясь в клетку, вирусные фрагменты расщепляются ферментами протеосом, транспортируются в эндоплазматический ретикулум, где связываются с HLA-комплексом, после чего распознаются цитотоксическими Т-клетками (Тцт-клетки) с помощью TCR (T-cell receptor) (патоморфологическое исследование подтверждает наличие CD8⁺-клеток в ЩЖ при ПТ). Тцт-клетки ответственны за

уничтожение инфицированных клеток, они определяют антигенную специфичность HLA-комплекса и в случае утраты идентичности уничтожают поврежденную клетку. В области связи МНС типа I—антиген—TCR образуется зона контакта и Тцт-клетка выбрасывает содержимое гранул — цитотоксины. Сами цитотоксины неспецифичны, они одинаковы для всех антигенов. Тцт-клетка является серийным киллером, т. е. после удаления одной пораженной клетки переходит к другой. Тцт-клетки также продуцируют цитокины — IFN- γ , TNF- α , TNF- β , вызывая повреждение фолликулярных клеток ЩЖ [15, 27].

Следует помнить, что IFN- γ активирует макрофаги и натуральные киллеры, а также является кофактором индукции дифференцировки CD4⁺-клеток в Т₁-хелперы. В свою очередь Т₁-хелперы также активируют макрофаги, способствуя продукции и секреции активных форм кислорода (IFN- γ индуцирует синтез ферментов, генерирующих активные формы кислорода), радикала NO[•] (IFN- γ , TNF- α , IL-1 индуцируют синтез NO-синтазы). На макрофаге увеличивается число иммунорецепторов Fc γ R, которыми макрофаг связывает комплексы антиген—антитело и фагоцитирует их, индуцируется каскад липооксигеназы и циклооксигеназы, макрофаг интенсивно продуцирует цитокины и факторы роста. Все это определяет развитие очага реакции гиперчувствительности замедленного типа. Если по каким-то причинам макрофаги не в состоянии фагоцитировать и расщепить внедрившийся в ткани антиген и процесс иммунного воспаления затягивается, то формируются гранулемы (гранулематозное воспаление) [15, 27].

В ответ на экспрессию вирусных антигенов и выход коллоида в строму ЩЖ развивается воспалительная реакция экссудативно-продуктивного или продуктивного характера.

Транзиторное появление аутоантител (например, к рецепторам ТТГ, к тиреопероксидазе — ТПО, к тиреоглобулину — ТГ) было отмечено в острой фазе заболевания. Присутствие этих антител расценивалось как вирусиндуцированный аутоиммунный ответ, не связанный с развитием патологического процесса. В этом заключается основное отличие ПТ от аутоиммунных заболеваний ЩЖ, при которых аутоиммунные реакции являются не транзиторными, а постоянными. Следовательно, аутоиммунный процесс при ПТ рассматривается как неспецифическое явление, проходящее самостоятельно [3]. Только в редких случаях после ПТ развиваются аутоиммунные заболевания ЩЖ, поскольку для их возникновения необходима генетическая предрасположенность [3, 15, 36].

Антитела к ТГ и ТПО обнаруживаются у 42—64% пациентов с ПТ. У большинства этих пациентов уровень антител постепенно снижается и к полному выздоровлению антитела исчезают. Однако следует помнить о том, что в общей популяции антитела к ТПО встречаются примерно в 10—15% случаев, к ТГ в 3% [36]. Антитела к рецептору ТТГ также могут определяться у больных ПТ [3].

Разрушение фолликулярного эпителия и утрата фолликулярной целостности являются основными

патологическими механизмами ПТ. ТГ, тиреоидные гормоны и другие йодированные составляющие выделяются в кровоток, часто в количествах, достаточных для повышения уровней тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) сыворотки и супрессии уровня ТТГ. Это состояние сохраняется до того времени, пока запасы тиреоидных гормонов не истощаются, или до излечения заболевания. По мере стихания воспаления фолликулы ЩЖ регенерируют, синтез и секреция тиреоидных гормонов восстанавливаются. У некоторых пациентов восстановление нормального синтеза тиреоидных гормонов требует нескольких месяцев, в это время у них может иметь место субклинический или манифестный гипотиреоз [15].

А. Р. Weetman и соавт. в 1987 г. проводили исследование по определению антител к еще не охарактеризованному антигенным детерминантам ЩЖ и у 8 из 9 пациентов с ПТ обнаружили данные антитела. Более того, их уровень не снижался в течение 39 нед от начала ПТ. Авторы делают заключение, что найденные антитела появляются вторично в ответ на повреждение ЩЖ вирусами [46].

В последние годы большое внимание уделяется роли апоптоза при заболеваниях ЩЖ. Так, М. Коба и соавт. [18] провели исследование апоптоза при ПТ, в котором определяли экспрессию белков Bcl-2, Вах и Вак на различных стадиях заболевания. Морфологическое исследование выявило апоптотические тельца среди участков воспаления и регенерирующих фолликулярных клеток. Большинство клеток, подвергшихся апоптозу, были представлены макрофагами/гистиоцитами, лимфоцитами. При сравнении среднего содержания апоптотических телец среди фолликулярных клеток при ПТ ($1,4 \pm 0,8\%$) и в контрольных образцах ($0,4 \pm 0,6\%$) были выявлены статистически значимые различия. Bcl-2, Вах и Вак экспрессировались в области воспаления и регенерирующих фолликулярных клеток, но не в области фиброза ткани ЩЖ пациентов с ПТ.

Bcl-2 и Вак экспрессировались также в нормальной ткани ЩЖ. Экспрессию Вах не наблюдали в контрольной группе. Полученные данные свидетельствуют о роли апоптоза в развитии заболевания. Отсутствие признаков апоптоза в соединительнотканых элементах может свидетельствовать о процессах восстановления нормальной ткани в данных участках ЩЖ. Выявлено, что Bcl-2 и Вак регулируют физиологический апоптоз в ЩЖ и для патогенеза ПТ, видимо, не имеют значения, а Вах как агонист апоптоза способствует повреждению ЩЖ при ПТ [21]. В то же время было продемонстрировано, что Вах — важнейший компонент регенерации ЩЖ после повреждения.

Большой интерес представляет морфологическое описание операционного материала при ПТ, так как оперативное лечение этого заболевания предпринимается казуистически редко. В работах S. Lindsay и соавт. [24], R. Volpe [44] и B. Schnyder и соавт. [37] приведено описание микроскопических и макроскопических признаков ПТ.

Макроскопические признаки ПТ неспецифичны и не всегда ярко выражены. Выявляется асимметрич-

ное неравномерное вовлечение в патологический процесс ткани ЩЖ. Капсула ЩЖ интактна. Консистенция ЩЖ плотная, на разрезе тусклая, неоднородного строения. На поверхности ЩЖ видны неправильно расположенные участки измененной ткани бело-бежевого цвета, иногда отмечаются маленькие, плохо отграниченные от нормальной ткани узелки (от нескольких миллиметров до сантиметра в диаметре).

Микроскопическая картина зависит от стадии заболевания. В начальном периоде наблюдаются участки измененного фолликулярного эпителия, отсутствие коллоида [5]. Затем появляются признаки острого воспаления — полиморфноядерные лейкоциты. Позже фолликулярный эпителий исчезает, его замещают гистиоциты и многоядерные гигантские клетки (CD68⁺) [18], которые окружают остатки коллоида. На последних этапах в ответ на воспаление развивается интерстициальный фиброз, ткань инфильтрируется лимфоцитами (CD3⁺, CD8⁺, CD45RO⁺) [18], плазматическими клетками, гистиоцитами, наблюдается картина гранулематозного воспаления. После выздоровления ткань ЩЖ восстанавливается практически полностью, остаются лишь минимальные фиброзные изменения.

Клиническая картина

ПТ характеризуется продромальным периодом, сопровождающимся генерализованными миалгиями, артралгиями, острым ринитом и фарингитом, субфебрилитетом и слабостью. Нередко эти симптомы заболевания трактуются и пациентом, и врачом как проявления ОРВИ. По мере прогрессирования заболевания появляются лихорадка, острая боль в области шеи с иррадиацией в ухо или нижнюю челюсть со стороны поражения ЩЖ, усиливающаяся при повороте головы и глотании. ЩЖ увеличивается диффузно или очагово (чаще увеличивается одна ее доля), становится плотной на ощупь, резко болезненной при пальпации. Иногда вначале поражается одна доля с последующим вовлечением в процесс другой доли ЩЖ.

V. Fatourechí и соавт. провели крупное исследование в США, целью которого явилась оценка клинической картины и исходов ПТ. Выявлено, что практически 1/4 больных за 30 дней до начала заболевания перенесли эпизод острой респираторной инфекции; почти у всех больных наблюдалась боль в области ЩЖ, иррадиирующая в нижнюю челюсть и уши; в 1/3 случаев отмечалась дисфагия; также регистрировали в небольшом числе случаев артралгию, миалгию, тремор, потливость; примерно у 2/3 пациентов температура тела повышалась до 37–38°C [12].

ПТ в его типичном варианте характеризуется 4-фазным течением [21]. Приблизительно у 50% больных в начальной стадии возникает тиреотоксикоз, длительность которого обычно составляет 3–6 нед. Проявления тиреотоксикоза зависят от возраста: у молодых чаще отмечается симпатическая активация (возбуждение, тремор), у пожилых — симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы (одышка, нарушение ритма сердца), необъяс-

нимое снижение массы тела [8]. Характерным признаком начальной стадии ПТ является снижение поглощения радиоактивного йода ЩЖ. Когда поступление тиреоидных гормонов из разрушенных фолликулов в кровь прекращается, начинается 2-я, или эутиреодная, фаза болезни длительностью 1—3 нед. На этой стадии сохраняется снижение поглощения радиоактивного йода. За эутиреозом может следовать гипотиреодная фаза. Она характеризуется биохимическими и в некоторых случаях клиническими признаками гипотиреоза. В начале гипотиреодной фазы поглощение радиоактивного йода ЩЖ снижено, но в середине или ближе к концу этой фазы (по мере восстановления структуры и функции ЩЖ) оно постепенно возрастает. Гипотиреоз может длиться 4—6 мес, после чего у 95% больных функция ЩЖ постепенно восстанавливается; в 5% случаев сохраняется гипотиреоз, требующий заместительной терапии. У 2% больных ПТ рецидивирует [14, 16, 32].

Диагностика

Диагноз ПТ устанавливают на основании анамнестических данных, характерной клинической картины, результатов лабораторных исследований. Низкое поглощение радиоактивного йода ЩЖ при одновременно высоком содержании тиреоидных гормонов в крови свидетельствует о деструктивном тиреотоксикозе. Диагноз подтверждается также хорошим эффектом от лечения глюкокортикоидами (см. таблицу). Лабораторные исследования занимают важное место в диагностике ПТ и складываются из ряда последовательных этапов [23].

Острофазные показатели. Отличительной чертой ПТ является значительно повышенный уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ) при нормальном содержании лейкоцитов. Также наблюдается увеличение концентрации С-реактивно-

го белка (С-РБ). Чтобы выяснить, отражает ли С-РБ деструктивный воспалительный процесс в ЩЖ, было проведено исследование. Уровень С-РБ измеряли у 100 человек контрольной эутиреодной группы и у 353 пациентов, страдающих следующими заболеваниями: амиодарониндуцированным тиреотоксикозом, ПТ, диффузным токсическим зобом, узловым зобом, тиреоидитом Хашимото, послеродовым тиреоидитом. Во всех исследуемых группах, за исключением больных ПТ, не выявлено статистически значимых различий по содержанию этого показателя. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что С-РБ может служить показателем особого деструктивного процесса в ткани ЩЖ, возникающего только при ПТ [34].

В большинстве клинических исследований у больных ПТ выявлено повышение уровня плазменного интерлейкина (ИЛ)-6 — одного из белков межклеточного взаимодействия (цитокинов), секретируемых при воспалении. Показано, что тиреоциты способны синтезировать и секретировать ИЛ-6. Предполагается, что повреждение тиреоцитов, вызванное воспалением при ПТ или другими невоспалительными факторами (инъекция этанола в ткань ЩЖ в эксперименте, введение радиоактивного йода), способствует высвобождению ИЛ-6 из некротизированных тиреоцитов, повышению уровня цитокина в плазме. Т. Yamada и соавт. обнаружили диссоциацию между уровнем ИЛ-6 и другими параметрами активности заболевания (СОЭ, С-РБ, плазменный ТГ, T_4 во время терапии глюкокортикоидами) [48].

Преднизолон оказывает иммуносупрессивное действие, на фоне которого такие показатели, как СОЭ, уровень С-РБ, прогрессивно снижаются, а уровень ИЛ-6 изменяется не прямолинейно и не отражает эффективности терапии. Авторы полагают, что такие изменения уровня ИЛ-6 происходят из-за дискоординации функционирования ЩЖ

Диагностические характеристики ПТ и приблизительная частота манифестаций

Основание для диагностики ПТ	Характеристика показателя	Частота выявления
Анамнез и данные обследования	Предшествовавшее заболевание верхних дыхательных путей	У 1/3 больных
	Лихорадка	У большинства больных*
	Фарингит	У 1/3 больных
	Болезненное набухание ЩЖ	У большинства больных
	Симптоматика тиреотоксикоза	У 1/2 больных
Лабораторные показатели	Мигрирующая чувствительность (болезненность) ЩЖ при пальпации	У 1/3 больных
	Высокая СОЭ	У большинства больных
	Лимфоцитоз	У 1/2 больных
	Повышение свТ ₄ или свТ ₃	У 2/3 больных
	Супрессия ТТГ	У большинства больных
	Повышен уровень ТГ	То же
	Наличие тиреоидных антител	У 1/5 больных, временно
Радиологические данные	Наличие HLA-Bw35	У 2/3 больных
	УЗИ: генерализованные, множественные или единичные зоны гипоэхогенности	У большинства больных
	Низкое поглощение изотопов	То же
	Позитивное сканирование с ^{67}Ga	" "
Клиническое течение и исход	Транзиторный гипотиреоз (2-я фаза заболевания)	У 1/2 больных
	Рецидивирование	У 1/3 больных
	Явный гипотиреоз	Менее чем у 1/10 больных

Примечание. * — примерно в 90% случаев.

под воздействием вирусной инфекции, а не по причине "утечки" цитокина из поврежденных тиреоцитов [48].

Возможно повышение уровня сиаловых кислот в плазме, а также ферритина. Последний резко снижается на фоне глюкокортикостероидной терапии [40].

У большинства пациентов на начальных стадиях заболевания T_4 повышен, причем соотношение T_3/T_4 меньше 20. Соответственно, уровень ТТГ снижен; также понижена реакция ТТГ на ТРГ. При применении ультрачувствительных методов определения ТТГ (3-го поколения) Ito и соавт. выявили, что только у 22% пациентов с ПТ содержание ТТГ было ниже уровня референтного значения. В дальнейшем эти данные подтвердились в работе Kasagi и соавт., которые показали, что неопределяемые уровни ТТГ при ПТ встречались в 12,5% против 82% при болезни Грейвса. Полученные результаты предполагают, что длительность тиреотоксикоза при ПТ слишком мала для того, чтобы привести к полной супрессии ТТГ.

ТГ при ПТ также повышен, причем его увеличение может сохраняться длительно, до года с момента заболевания.

Радиоизотопный метод. ПТ является одной из причин так называемого тиреотоксикоза с низким захватом радиофармпрепарата [15]. Несмотря на то что уровни плазменных T_3 , T_4 повышены, захват ^{123}I или ^{131}I снижен. Впервые характерное низкое поглощение ^{131}I при ПТ было описано в 1949 г. Изменения в захвате радиоактивного йода на различных стадиях сопряжено с деструктивными и регенеративными изменениями, которые происходят в ткани ЩЖ при ПТ [30].

Исследование с применением $^{99\text{m}}\text{Tc}$ также выявляет пониженный захват препарата ЩЖ в острой стадии ПТ. Возможно выявление участков ЩЖ с нормальным захватом фармпрепаратов в случае легкого течения заболевания с сохранением некоторых участков ткани ЩЖ интактными [30]. Кроме того, в ряде исследований показано, что при выздоровлении захват фармпрепарата ЩЖ возвращается к норме или становится слегка повышенным [19].

C. Shigemasa и соавт. исследовали содержание йода в ткани ЩЖ у 17 пациентов с ПТ с помощью рентгеновского излучения, с использованием источника америция-241. Показано, что уровень йода в ЩЖ снизился от 9,8 мг до самого низкого значения (3,8 мг) и этот показатель сохранялся в течение 2 лет и более [38]. P. Fragu и соавт. [13] получили сходные результаты: у 6 из 13 пациентов с ПТ содержание йода сохранялось ниже нормы в течение 12 мес после клинической ремиссии заболевания. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение, что длительность заболевания может быть дольше предполагаемой по клиническим, лабораторным данным или данным радиоизотопного сканирования.

Пункционная биопсия. Необходимость проведения тонкоигольной пункционной биопсии (ТПБ) ЩЖ у больных ПТ может возникнуть при отсутствии эффекта от лечения глюкокортикоидами, со-

четанных с ПТ узловых образованиях, подозрении на неопластический процесс [5]. При проведении ТПБ цитологический диагноз ПТ подтверждает присутствие в аспирате одновременно фолликулярных клеток с интравакуольными гранулами и/или трансформированных округлых фолликулярных клеток, эпителиоидных гранул, многоядерных гигантских клеток, а также наличие острого или хронического воспалительного "грязноватого" поля мазка и отсутствие "пламенеющих", гипертрофированных, онкоцитарных клеток и трансформированных лимфоцитов.

Ультразвуковое обследование (УЗИ) ЩЖ дает возможность получить важную информацию для диагностики ПТ. В начале заболевания практически у всех пациентов УЗИ с цветным доплеровским картированием выявляет увеличенную ЩЖ с наличием гипоехогенных зон с нечеткими контурами в одной или двух долях, отсутствие или снижение кровотока в ткани ЩЖ [2, 52]. Помимо диагностики, УЗИ является информативным методом в оценке эффективности лечения больных ПТ: уменьшение объема ЩЖ, нормализация акустической плотности и восстановление кровотока в ЩЖ прогностически благоприятны и свидетельствуют об эффективности проводимого лечения. УЗИ ЩЖ может быть использовано также для ранней верификации рецидивов заболевания. Так, у 35% пациентов, пролеченных по поводу ПТ и обратившихся с жалобами на болевые ощущения в ЩЖ, при УЗИ выявлено распространение гипоехогенных зон и увеличение объема ЩЖ [29]. Таким образом, УЗИ ЩЖ при ПТ можно считать одним из основных методов, позволяющих не только оценивать течение заболевания, но и диагностировать его рецидивы на ранних этапах.

Дифференциальная диагностика

В большинстве случаев диагностирование ПТ не вызывает трудностей. Болевой синдром, лихорадка, транзиторный тиреотоксикоз, снижение уровня поглощения радиофармпрепарата железой, повышение уровней ТГ в плазме и СОЭ — достоверные признаки заболевания. В то же время при стертой клинической картине дифференциальный диагноз следует проводить с другими заболеваниями ЩЖ и нетиреоидными заболеваниями, которые сопровождаются болями в передней области шеи или нижней челюсти [10, 26].

Острый гнойный тиреоидит — редкое острое воспалительное заболевание ЩЖ бактериальной этиологии, для которого характерны нарастающая общая интоксикация, высокая гектическая температура тела, потрясающие ознобы, резко выраженный лейкоцитоз со сдвигом влево, флюктуация в области ЩЖ, высокая эффективность антибактериальной терапии.

В случае ПТ без выраженной лихорадки и тиралгии тиреотоксическую фазу заболевания необходимо дифференцировать с болезнью Грейвса, при которой клиническая картина тиреотоксикоза характеризуется повышенным поглощением железой изотопа, значительным повышением уровня

тиреоидных гормонов в крови и низким содержанием ТТГ.

При хроническом аутоиммунном тиреоидите возможно появление болезненности и чувствительности в области ЩЖ, однако специфические лабораторные данные позволяют отличить хронический аутоиммунный тиреоидит от ПТ.

Сложнее может оказаться дифференциальная диагностика ПТ и аутоиммунного тиреоидита, протекающего с деструктивным тиреотоксикозом ("молчащий", безболевого тиреоидит). Как и ПТ, заболевание проходит стадии тиреотоксикоза, гипотиреоза и спонтанной ремиссии. Единственное, что отличает данное заболевание от ПТ, — это отсутствие в большинстве случаев болезненности в области ЩЖ и повышения СОЭ. Ранее его относили к варианту ПТ и называли безболевым, или атипичным, ПТ [7].

При наличии узловых образований в ЩЖ и кистозных полостей следует дифференцировать кровоизлияния в ткани ЩЖ и ПТ. Кровоизлияние характеризуется более внезапным появлением (без продормального периода) и возникновением в области кровоизлияния зоны флюктуации, при этом острофазовые показатели нередко остаются в норме.

Локализованные формы ПТ с уплотнением, появлением умеренной чувствительности и понижением захвата радиофармпрепарата ЩЖ необходимо отличать от злокачественных поражений ЩЖ. В большинстве случаев спонтанная ремиссия или распространение процесса на всю ЩЖ помогает поставить диагноз ПТ, но для окончательного диагноза необходимо проведение ТПБ.

ПТ входит в список заболеваний, которые следует исключать при так называемой лихорадке неясного генеза, особенно если субфебрилитет сочетается с повышением СОЭ и содержания щелочной фосфатазы [43].

Лечение

ПТ является самолимитирующим заболеванием и поэтому при легкой форме течения (в 2/3 случаев) проходит самопроизвольно в течение 2–6 мес. Общепринятых подходов к лечению ПТ на сегодняшний день не существует. Согласно ранее опубликованным данным [14], лечение кортикостероидами или салицилатами, а также другими НПВП эффективно устраняет симптомы заболевания, но не влияет на основной патологический процесс. Клинических исследований по сравнению эффективности кортикостероидов и НПВП не проводили. Большинство авторов согласны с тем [14, 45], что кортикостероиды более эффективны для устранения болевого синдрома и лихорадки, а НПВП должны использоваться только у пациентов с легкой формой заболевания. Однако в работе N. Torzovic и соавт. [41] продемонстрировано, что для полного восстановления ЩЖ требуется более длительный прием кортикостероидов ($6,4 \pm 2,7$ мес), чем НПВП ($3,6 \pm 1,0$ мес). Выявленную разницу авторы объясняли высокой частотой рецидивов ПТ при быстром снижении дозы кортикостероидов. В исследовании M. Yamamoto и соавт. [49] отмечено,

что длительность воспалительного процесса меньше у пациентов, леченных преднизолоном, чем у принимавших аспирин. В то же время высокие показатели СОЭ, болезненность ЩЖ при пальпации и повышение температуры сохранялись примерно одинаковое время. Уровни T_4 и T_3 в сыворотке, содержание ТГ снижались быстрее на фоне терапии преднизолоном [49, 50].

Рекомендованная начальная доза глюкокортикоидов составляет 30–40 мг/сут преднизолона или эквивалентной дозы другого препарата. Терапия преднизолоном в средней дозе 30–40 мг/сут приводит к исчезновению болевого синдрома уже через 24–72 ч от его начала (тест Крайля). В дальнейшем доза преднизолона снижается постепенно (под контролем уменьшения и исчезновения болевого синдрома и снижения СОЭ) на 5 мг каждую неделю до поддерживающей (5–2,5 мг/сут) [20]. Быстрое снижение дозы преднизолона может привести к усилению болевых ощущений у пациентов. В этом случае дозу увеличивают, а затем вновь постепенно снижают. Оптимальная длительность лечения ПТ до настоящего времени четко не определена. По данным разных авторов [15, 22, 31, 41], общая продолжительность лечения преднизолоном составляет от нескольких недель до 3 мес и более.

При непродолжительном лечении кортикостероидами существует высокий риск рецидива ПТ (от 11 до 47%) при снижении дозы препарата или сразу после его отмены [31, 40]. Рецидив заболевания является показанием для возобновления лечения кортикостероидами, но дозы препарата, необходимые для купирования клинических проявлений, должны быть гораздо ниже (20–30 мг/сут).

В крайне редких случаях при непрерывно рецидивирующей форме ПТ, несмотря на проведение адекватной терапии, рассматривается вопрос о тиреоидэктомии [45].

Симптомы тиреотоксикоза в острой стадии ПТ купируются приемом β -блокаторов. Тиреостатическая терапия не показана.

При незначительном болевом синдроме терапия ПТ может ограничиваться назначением НПВП. Суточная доза НПВП (индометацин, ибупрофен) составляет 0,8–1,2 г [4]. При достижении лечебного эффекта дозу уменьшают до 0,6–0,8 г в сутки. Следует избегать применения высоких доз аспирина, так как при определенных условиях он способен вытеснять тиреоидные гормоны из их связи с белками, что может усугубить симптомы тиреотоксикоза. Не существует четких практических рекомендаций относительно продолжительности приема НПВП при ПТ. В единственном сообщении описано эффективное лечение тиреотоксикоза при ПТ йоподатом натрия по сравнению с аналогичным лечением ПТ без тиреотоксикоза [6].

Назначение кортикостероидов или НПВП не во всех случаях приводит к нормализации лабораторных показателей. Так, уровень С-РБ возвращался к норме у большинства пациентов после 1 нед терапии, но уровень ТГ и СОЭ нормализовался только в половине случаев ко времени отмены лечения [42]. Уровень сиаловых кислот, по мнению авто-

ров, являлся хорошим маркером восстановления и рецидивирования при ПТ.

Большинство пациентов полностью выздоравливают после перенесенного ПТ. По данным литературы, крайне редки случаи развития стойкого гипотиреоза как исхода ПТ [14]. V. Fatourechi и соавт. отметили, что назначение глюкокортикоидов не является предиктором развития последующего стойкого гипотиреоза [12]. Поскольку глюкокортикоиды в случаях тяжелого ПТ назначают чаще, то и возможность развития последующего стойкого гипотиреоза у таких больных выше.

Y. Ishizuki и соавт. [17] из 3344 больных ПТ выявили 48 пациентов с повторным эпизодом заболевания через $14,5 \pm 4,5$ года, также сообщалось о 5 пациентах с третьим эпизодом через $7,6 \pm 2,4$ года. Развитие рецидива заболевания у конкретного пациента до настоящего времени непредсказуемо [14, 51].

Прогноз

В 95% случаев наступает полное спонтанное выздоровление, нормализуется функция ЩЖ. Однако при гистологическом исследовании ткани ЩЖ пациентов, перенесших ПТ, среди неизменной паренхимы при отсутствии клинической симптоматики обнаруживаются участки соединительной ткани. До 10% пациентов нуждаются в последующей пожизненной заместительной терапии левотироксином. Повышенный уровень ТГ может обнаруживаться на протяжении многих лет после заболевания, что отражает долгий процесс восстановления нормальной архитектоники ЩЖ [14, 32].

По данным различных авторов, в среднем в 2—4% случаев отмечены рецидивы ПТ, которые происходили через 6—21 год после первичного заболевания [12]. M. Iitaka и соавт. исследовали частоту рецидивов у пациентов, переболевших ПТ в период с 1970 по 1993 г. Проанализировав распределение возраста пациентов и частоту рецидивов, авторы пришли к выводу о том, что если первый раз ПТ возник в возрасте 50 лет и более, то повторение заболевания маловероятно. Эпизоды заболевания не различались по большинству лабораторных показателей, только отмечено, что уровень СОЭ гораздо меньше повышается при рецидиве, а захват радиоактивного йода значительно выше в последующие эпизоды. Длительность лечения была немного больше при ПТ, диагностированном впервые. Симптомы заболевания ослабевали к следующему рецидиву. Сделан вывод, что обострение заболевания — редкость после полного выздоровления [16]. Можно предположить, что реальный процент рецидивов немного выше, так как из-за незначительной выраженности симптомов пациенты не обращаются за помощью.

ЛИТЕРАТУРА

- Aiginger P., Weissel M., Fritzsche H. et al. // Tissue Antigens. — 1978. — Vol. 11. — P. 59—60.
- Audin O., Apaydin F. D., Bozdogan R., Pata C. // Endocr. Res. — 2003. — Vol. 29, N 1. — P. 97—106.
- Biddal H., Bach K., Feldt-Rasmussen U. et al. // Allergy. — 1985. — Vol. 40. — P. 599—604.
- Braverman L. E. // Diseases of the Thyroid. — Totowa, 1997. — P. 190—193.
- Bretz J. D., Arscott P. L., Myc A., Baker J. R. // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274. — P. 165—168.
- Cap J., Ryska A., Rehorkova P. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 51. — P. 509—515.
- Chopra I. J., van Herle A. J., Korenman S. G. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 2178—2180.
- Daniels G. H. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11, N 7. — P. 691—695.
- De Bruin T. W., Rieckhoff F. P., de Boer J. J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 70. — P. 396—402.
- Degroot L. J., Larsen P. R., Hennemann G. et al. // The Thyroid and Diseases. — 16-th Ed. — New York, 1996. — P. 705—708.
- Eyalan E., Zmuckey R., Sheba C. H. et al. // Lancet. — 1957. — Vol. 1. — P. 1062—1063.
- Fatourechi V., Aniszewski J. P., Fatourechi G. E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 2100—2105.
- Fragu P., Rougier P., Schlumberger M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 54. — P. 162—166.
- Green J. N. // Am. J. Med. — 1971. — Vol. 51. — P. 97—108.
- Iidiko L., Daniel M. B., Joseph E. L. et al. De Quervain Thyroiditis. Last Updated: 7 January 2002. — P. 118—121.
- Iitaka M., Momotani N., Ishii J., Ito K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 466—469.
- Ishizuki Y., Hirooka Y., Murata Y., Togashi K. // Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. — 1992. — Vol. 68. — P. 154—165.
- Koga M., Hiromatsu Y., Jimi A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 2221—2225.
- Kojima M., Nakamura S., Oyama T. et al. // Pathol. Res. Pract. — 2003. — Vol. 198, N 12. — P. 833—837.
- Kramer A. B., Roozendaal C., Dullaart R. // Thyroid. — 2004. — Vol. 14, N 7. — P. 544—547.
- Krishna G., Seahhadri S. R., Francisco T. et al. Thyroiditis, Subacute Thyroiditis. Last Updated: 19 February 2002. — P. 556—562.
- Kujat C., Dyck R., Drederhoff J. // Dtsch. Med. Wschr. — 1991. — Bd 116. — S. 1439—1443.
- Lazarus J. H. // The Thyroid / Eds L. Braverman, R. Utiger. — 7-th Ed. — Philadelphia; New York, 1996. — P. 577—591.
- Lindsay S., Dailey M. // Surg. Gynecol. Obstet. — 1954. — Vol. 98. — P. 197.
- Maitra A., Kumar V. // Kumar V., Cotran R., Robbins S. L. Robbins Basic Pathology. — 7-th Ed. — Philadelphia, 2003. — P. 732.
- Martino E., Buratti L., Bartalena L. // J. Endocrinol. Invest. — 1987. — Vol. 10. — P. 321—323.
- Mitchel R. N., Kumar V. // Kumar V., Cotran R., Robbins S. L. Robbins Basic Pathology. — 7-th Ed. — Philadelphia, 2003. — P. 104—111.
- Mori K., Yoshida K., Funato T. et al. // Tohoku J. Exp. Med. — 1998. — Vol. 186. — P. 13—17.
- Nagaoka M., Matsuzaki H., Suzuki T. // J. Orthop. Sci. — 2000. — Vol. 5, N 2. — P. 96—99.
- Nashiyama Y. et al. // Ann. Nucl. Med. — 2003. — Vol. 17, N 5. — P. 351—357.
- Niklaus-Muller E., Mullhaupt B., Perschak H. // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. — 1994. — Bd 83. — S. 95—100.
- Nyulassy S., Hnilica P., Stefanovic J. // Tissue Antigens. — 1975. — Vol. 6. — P. 105—106.
- Ohsako N., Tamai H., Sudo T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 12. — P. 3653—3656.
- Pearce E. N., Bogazzi F., Martino E. et al. // Thyroid. — 2003. — Vol. 13, N 7. — P. 643—648.
- Samuelson J. // Kumar V., Cotran R., Robbins S. L. Robbins Basic Pathology. — 7-th Ed. — Philadelphia, 2003. — P. 316—317.
- Saravanan P., Dayan C. M. // Endocrinol. Metab. Clin. — 2001. — Vol. 30, N 2. — P. 150—152.
- Schnyder B., Yedinger C. // Schweiz. Med. Wschr. — 1986. — Bd 116, N 33. — P. 1093—1097.
- Smallridge R., De Keyser F., Van Herle A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 62. — P. 1213—1219.
- Stancak D., Gressnerova M. // Acta Virol. — 1974. — Vol. 18. — P. 365.
- Tajiri J., Noguchi S., Morita M. et al. // Endocr. J. — 1993. — Vol. 40. — P. 83—87.
- Topuzovic N., Smoje J., Rarner I. // J. Nucl. Med. — 1997. — Vol. 38. — P. 1665.
- Volpe R., Row V. V., Ezrin C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1967. — Vol. 8. — P. 81—95.

43. Volpe R. // *Pathol. Annu.* — 1978. — Vol. 13. — P. 390—413.
44. Volpe R. // *Hum. Pathol.* — 1978. — P. 924.
45. Volpe R. // *Thyroid.* — 1993. — Vol. 3. — P. 253—255.
46. Weetman A. P., Smallridge R. C., Nutman T. B., Burman K. D. // *J. Clin. Lab. Immunol.* — 1987. — Vol. 23. — P. 1—6.
47. Weiss B. M., Hepburn M. J., Mong D. P. // *Sth. Med. J. (Bgham, Ala.)*. — 2000. — Vol. 93, N 9. — P. 929.
48. Yamada T., Sato A., Aizawa T. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 577—579.
49. Yamamoto M., Saito S., Kaise K., Kaise N. // *Tohoku J. Exp. Med.* — 1979. — Vol. 127. — P. 85—95.
50. Yamamoto M., Saito S., Sakurada T. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1987. — Vol. 27. — P. 339—344.
51. Yamamoto M., Saito S., Sakurada T. et al. // *Endocr. J.* — 1988. — Vol. 35. — P. 833—839.
52. Zacharia T., Perumpallichirai J. et al. // *J. Clin. Ultrasound.* — 2002. — Vol. 30, N 7. — P. 442—444.

Поступила 03.05.05

© Л. И. ДАНИЛОВА, В. В. ВАЛУЕВИЧ, 2006

УДК 616.441-085.849:546.15

Л. И. Данилова, В. В. Валувевич

РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. Л. И. Данилова) Белорусской медицинской академии последипломного образования, Минск

Существует 3 альтернативных метода лечения доброкачественных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), протекающих с синдромом тиреотоксикоза: медикаментозный, хирургический и радиоiodотерапия (РИТ). Вместе с тем имеются некоторые особенности в подходах к лечению аутоиммунного и неиммунного гипертиреоза. Доказана паллиативность тиреостатической терапии при функциональной автономии (ФА) [26], в то время как при болезни Грейвса—Базедова (БГБ) с помощью тиреостатиков удается достигнуть ремиссии заболевания у 35—50% пациентов, которая у 30—40% больных сохраняется более 10 лет [69]. Оперативное лечение в настоящее время из-за высокой стоимости и возможных осложнений (парез возвратного гортанного нерва, гипопаратиреоз) используется в мире все реже [22]. Наиболее перспективный метод лечения синдрома гипертиреоза, особенно при ФА, — РИТ [42]. В США этот метод является терапией первого выбора при БГБ [43], в то время как в ФРГ и Японии сначала применяют тиреостатические препараты в течение 6—12 мес и лишь в случае рецидива заболевания используют РИТ [44].

Первые результаты лечения тиреотоксикоза радиоактивным йодом были опубликованы двумя группами американских исследователей (S. Hertz, A. Roberts и J. G. Hamilton, J. H. Lawrence) в 1942 г. [27, 29]. Несмотря на то что прошло уже более 60 лет с начала применения РИТ, метод продолжает завоевывать прочные позиции, став неотъемлемой частью современных международных протоколов лечения как злокачественных, так и доброкачественных заболеваний ЩЖ.

Принцип РИТ основан на уникальной способности ЩЖ захватывать из кровотока ^{131}I , принимаемый пациентом *per os* в виде капсулы (или жидкости) и быстро всасывающийся в желудке (90% в первые 60 мин). Изотоп ^{131}I имеет короткий период полураспада (8,04 сут) с выделением β -частиц, проникающая способность которых составляет 0,5—2 мм, и γ -лучей. Терапевтический эффект обусловлен именно β -излучением, на долю которого приходится более 95% энергии, возникающей при распаде [15, 71].

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние десятилетия в Европе и США, показали широкое распространение синдрома гипертиреоза в мире. Крупнейшее в Европе 20-летнее Викгемское исследование (Whickham survey) обнаружило манифестный тиреотоксикоз у 2% взрослых женщин. Распространенность данного заболевания у женщин была в 10 раз выше, чем у мужчин [63]. По данным этого исследования, умеренно супрессированный уровень ТТГ при отсутствии каких-либо симптомов наблюдался у 2—3% всей когорты обследованных [66]. Фраммингемское кардиологическое исследование (Framingham Heart Study) выявило уровень ТТГ ниже нормы у 3,9% пациентов в возрасте 60 лет, при этом половина из них принимала препараты тиреоидных гормонов; частота манифестного тиреотоксикоза среди обследованных составила только 0,2% [57]. По данным 3-го национального исследования (Third National Health and Nutrition Survey), проведенного в США в 1988—1994 гг., манифестный тиреотоксикоз наблюдался у 0,5% взрослой популяции в возрасте от 12 до 80 лет, в то время как субклинический — в 0,8% случаев [30].

Обращает на себя внимание, что этиология тиреотоксикоза в разных странах различна. Если в странах, свободных от йодного дефицита (США, Япония), в структуре синдрома тиреотоксикоза до 95% составляет аутоиммунный (БГБ), то в странах с йодным дефицитом, к которым, по данным ВОЗ, наряду с большинством стран Европы относится и Республика Беларусь (табл. 1), основной причиной гипертиреоза в старших возрастных группах является неиммунный тиреотоксикоз (ФА ЩЖ). Относительная доля неиммунного тиреотоксикоза, по данным немецких исследователей, доходит в эндемичных районах до 60% [9].

J. Diez проанализировал структуру гипертиреоза в зависимости от этиологии у 313 пациентов (246 женщин и 67 мужчин) в возрасте старше 55 лет, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении больницы La Paz (Мадрид; табл. 2) [21]. Манифестный гипертиреоз наблюдался в 53,4% случаев, а субклинический — в 46,6%.