

Н. А. Петунина, Г. А. Герасимов

**АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ  
ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ (ЛЕКЦИЯ)**Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Эндокринологический научный центр  
(дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Значительное место в практической деятельности врачей-эндокринологов занимают диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы. Среди них одним из наиболее частых является аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Распространенность АИТ среди населения разных стран колеблется от 0,1—1,2% у детей до 6—11% у женщин старше 60 лет (Matsuura и соавт., 1990). По данным А. Weetman (1992), частота АИТ в популяции (клинически явные формы) составляет 1%. В то же время субклинический тиреоидит и циркулирующие антитиреоидные антитела могут быть обнаружены у 10—15% практически здоровых лиц, находящихся в эутиреоидном состоянии. Соотношение болеющих мужчин и женщин составляет 1:4—1:8 (P. Langer, 1996).

**Классификация.** АИТ является одним из наиболее типичных аутоиммунных заболеваний. Впервые он был описан Хашимото в 1912 г. Большинство авторов выделяют 2 основные формы АИТ (гипертрофическую — зоб Хашимото и атрофическую — первичную микседему), являющиеся причиной развития спонтанного гипотиреоза. Отдельной формой тиреоидита, также предположительно имеющей аутоиммунную основу, является послеродовой тиреоидит (ПТ). Ниже представлена классификация хронических тиреоидитов.

АИТ:

гипертрофическая форма (зоб Хашимото);

атрофическая форма. Фиброзно-инвазивный тиреоидит (Риделя).

Послеродовой ("молчащий") тиреоидит

**Этиология и патогенез.** Как и многие аутоиммунные нарушения, АИТ — это взаимодействие генетической предрасположенности и действия факторов окружающей среды, которые в дальнейшем модифицируются под влиянием таких эндогенных факторов, как возраст и уровень секреции половых гормонов (А. Weetman, 1992). Повышенная частота возникновения АИТ у женщин указывает на возможную связь между генами Х-хромосомы и развитием аутоиммунного процесса. Один из вероятных механизмов реализации наследственной предрасположенности может быть связан с влиянием эстрогенов на функцию Т-лимфоцитов. АИТ чаще возникает в возрасте 25—35 лет, однако случаи заболевания могут встречаться в любом возрасте. Наибольшее количество случаев АИТ у женщин отмечается после 60 лет.

АИТ имеет тенденцию проявляться в виде **семейных форм** болезней. Наблюдение за разнояйцевыми близнецами свидетельствует об одновременном возникновении у них АИТ в 3—9% случаев, а у однояйцевых близнецов — в 30—60% случаев (R. Volpe, 1985). Последний факт является убедительным доказательством наличия инетического фона для развития АИТ. Кроме того, наблюдается сочетание АИТ в пределах одной семьи с другими аутоиммунными заболеваниями — пернициозной анемией, аутоиммунным первичным гипокортицизмом, хроническим активным гепатитом, инсулинзависимым диабетом, аллергическим альвеолитом, витилиго, гнездной плешивостью, синдромом Шегрена, ревматоидным артритом и др. (Herrman и соавт., 1990; B. Ghovelensson и соавт., 1994; P. Langer, 1996). Описаны случаи, когда один из монозиготных близнецов имел диффузный токсический зоб (ДТЗ), другой — тиреоидит Хашимото. В семьях пациентов с ДТЗ встречается много родственников с тиреоидитом Хашимото (R. Volpe, 1988).

Генетическая обусловленность возникновения АИТ подтверждается ассоциацией его с **антигенами системы HLA**. Главный комплекс гистосовместимости, называемый у человека HLA, контролирует иммунную реактивность на различные внешние и собственные антигены. При многих аутоиммунных заболеваниях отмечена связь с определенными аллелями HLA, обычно I (HLA A, B, C) и II (HLA D) классов. Подобные ассоциации более сильны с антигенами II класса главного комплекса гистосовместимости. По данным многих исследователей, гипертрофическая форма АИТ сочетается с HLA DR5, тогда как атрофическая форма — с HLA DR3. В небольшом сообщении из Ньюфаундленда показано, что АИТ сочетается с HLA DR4, у пациентов из Торонто и Дании — с HLA DR5, из Венгрии и Англии — с HLA DR3. Имеются также сообщения об ассоциации АИТ с HLA B8 (W. Scherbaum, 1993; A. Weet-

man, 1992), однако оба автора отмечают слабую взаимосвязь между развитием АИТ и выявлением HLA-гаплотипов. Необходимо отметить, что указанные антигены системы HLA являются маркерами целого ряда аутоиммунных заболеваний, поэтому нельзя рассматривать их в качестве "гена заболеваемости" АИТ, скорее, речь может идти о наличии врожденной предрасположенности к аутоиммунным реакциям.

При типировании остальных аллелей II класса, особенно DQA1, DQB1 и DPB1, выявлен вариант сильнеешего родственного риска развития АИТ — HLA DQW7. Этот признак оказался более надежным, чем HLA DR3 или HLA DR5. Среди японской популяции отмечено наличие локусов DRW6 и DRW12. Wap и соавт. (1995) обнаружили ассоциацию тиреоидита Хашимото с HLA A2 и DRB4\*0101. Названные антигены обнаружены у 97% пациентов с АИТ (японцев) по сравнению с 79% в контроле. Напротив, Tama и соавт. (1994) сообщили, что среди японцев, больных АИТ, реже по сравнению с контрольной группой обнаруживались антигены HLA DQA1\*0102 (9,5% против 24,9%) и DQB1\*0602 (2,9% против 12,6%). Представленные данные могут свидетельствовать о наличии естественных механизмов защиты против аутоиммунных заболеваний.

R. Volpe в 1997 г. предложена **гипотеза развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы**, разработанная на основе клонально-селекционной теории Барнета (1959). Она состоит в следующем: заболевание обусловлено частичным дефектом иммунологического надзора, что связано со специфическим дефицитом Т-лимфоцитов-супрессоров. Этот дефект допускает выживание "запрещенного" клона органоспецифических Т-лимфоцитов, появившихся в результате случайной мутации. "Запрещенный" клон Т-лимфоцитов взаимодействует с комплементарными органными антигенами, оказывая повреждающее действие на клетки-мишени и запуская тем самым локализованный иммунный процесс по типу гиперчувствительности замедленного типа. Антигенная стимуляция Т-лимфоцитов со стороны клеток-мишеней обуславливает реакцию бласттрансформации с последующим делением клеток. При этом выделяются медиаторы, которые также оказывают цитотоксическое действие. Т-лимфоциты-хелперы воздействуют соответствующим образом на В-лимфоциты, которые превращаются в плазматические клетки и образуют антитела к тиреоглобулину и микросомальным белковым структурам фолликулярного эпителия. Циркулирующие антитела, кооперируясь на поверхности клеток фолликулярного эпителия с Т-лимфоцитами-киллерами, оказывают цитотоксическое действие на гормонально-активные клетки щитовидной железы, вызывая их деструкцию, постепенное уменьшение их массы и снижение функции щитовидной железы. В ответ на повреждающее действие аутоагрессии наблюдается гиперплазия щитовидной железы, поддерживающая состояние эутиреоза, а иногда сопровождающаяся признаками гиперфункции. Длительный процесс аутоагрессии приводит к постепенному снижению функциональной активности щитовидной железы — прогрессирующему гипотиреозу. По принципу обратной связи нарастает продукция тиреотропного гормона (ТТГ) гипофизом. В конечном итоге это ведет к образованию зоба. Изложенный выше механизм относится к гипертрофической форме тиреоидита Хашимото.

Атрофическую форму АИТ связывают с эффектом блокирующих антител к рецептору ТТГ (Chiovato и соавт., 1990). Циркулирующие в крови аутоантитела к тиреоглобулину и микросомальной фракции не способны оказывать повреждающее действие, пока они не скооперируются с Т-лимфоцитами-киллерами, которые выделяют цитотоксические факторы, вызывающие разрушение клеток. Этот процесс носит название "антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность". Сенсибилизированные к специфическим антигенам Т-лимфоциты высвобождают лимфокины, которые участвуют в эффекте цитотоксичности и могут непосредственно повреждать клетки-мишени. К лимфокинам относятся лимфотоксин, фактор хемотаксиса, МИФ-фактор, фактор некроза опухолей и др. Таким образом, в патогенезе АИТ участвуют клеточный и гуморальный компоненты иммунного ответа.



В 1990 г. опубликовано сообщение о том, что при заболеваниях щитовидной железы в крови больных наряду с известными антителами, такими как антитела к тиреоглобулину, микросомальной фракции, пероксидазе, рецептору ТТГ, обнаруживаются иммуноглобулины, ингибирующие активность пероксидазы щитовидной железы (ТВІІ — цитотоксические антитела) (Okamoto и соавт., 1991). Vogner и соавт. (1990) также указывают на то, что цитотоксические антитела и антитела к микросомальной фракции не идентичны. Цитотоксические антитела могут обнаруживаться отдельно или в сочетании с классическими антителами. Считают, что наличие ТВІІ в крови больных может привести к ингибированию активности пероксидазы щитовидной железы и тем самым к развитию гипотиреоза.

MacKenzie и соавт. в конце 80-х — начале 90-х годов изучали клоны внутрищитовидных Т-клеток у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. При АИТ 59% клонов фенотипически относились к группе супрессоров — цитотоксических клеток, 55% оказывали цитотоксическое действие на аллогенные эритроциты. 55% клонов также реагировали с аутологичными моноядерными клетками периферической крови.

Вместе с тиреоидными антигенами 11% клонов Т-клеток от больных с АИТ реагировали с тиреоглобулином человека, но ни один не взаимодействовал с микросомальным антигеном. 2 клон оказывали цитотоксическое действие на аутологичные, но не аллогенные клетки щитовидной железы. Таким образом, при АИТ большинство Т-клеток щитовидной железы аутореактивно.

Помимо полового и возрастного фактора, существенную роль играют факторы внешней среды, которые могут "запустить" аутоиммунный процесс у генетически предрасположенных лиц. Показано, что распространенность АИТ одинакова в различных географических регионах, однако в тех странах, где отсутствует дефицит йода, относительная частота АИТ может быть выше (Г. Ф. Александрова, 1996).

В литературе продолжает широко дискутироваться вопрос о связи между **уровнем потребления йода и частотой АИТ**. Так, по мнению J. Rendl и соавт. (1993), прием высоких фармакологических доз йода у генетически предрасположенных животных значительно увеличивает частоту развития АИТ. Однако точные механизмы йодиндуцированной стимуляции тиреоидного аутоиммунитета до сих пор неизвестны. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что длительный прием избыточного количества йода может привести к увеличению частоты АИТ и у лиц, имеющих к нему генетическую предрасположенность. Речь идет об очень высоких дозах йода (десятки и сотни миллиграммов), которые содержатся в таких препаратах, как амиодарон (кордарон), рентгеноконтрастных средствах, некоторых антисептиках. Вместе с тем нет оснований считать, что восполнение нормальной потребности в йоде (назначение йода в суточной дозе 100–200 мкг) может увеличивать частоту аутоиммунной патологии щитовидной железы у здоровых лиц (Г. А. Герасимов, Н. А. Петунина, 1993).

Имеются предварительные данные о том, что **радиационное воздействие** увеличивает как бессимптомное носительство антител к ткани щитовидной железы (микросомальному антигену), так и число пациентов с клинически явными формами болезни (Д. Е. Шилин, Э. П. Касаткина, 1997).

Во многих работах указано на возможную роль **бактерий и вирусов** как факторов, индуцирующих аутоиммунные заболевания щитовидной железы. Так, J. Tomer и T. Davies (1993) показали, что классические аутоиммунные заболевания щитовидной железы (болезнь Грейвса—Базедова и АИТ) развиваются при наличии различных патогенных бактерий (*Yersinia enterocolitica*, ретровирусы).

По мнению Wilson и соавт. (1990), на развитие аутоиммунных заболеваний щитовидной железы оказывает влияние **литий**. Ими обследована группа из 40 пациентов, которым была назначена медикаментозная терапия по поводу психического заболевания. В ходе терапии использовались препараты, содержащие литий. Авторы обнаружили повышенное образование антител к ткани щитовидной железы на фоне происходивших одновременно типичных изменений в ткани, характерных для аутоиммунного поражения органа.

В ряде работ показано, что лечение интерфероном может вызвать экспрессию молекул HLA-II-гаплогена на эпителии щитовидной железы *in vitro* и *in vivo*, запуская аутоиммунные реакции. Так, у больных раком щитовидной железы, которые получали лечение  $\alpha$ -интерфероном, нередко параллельно развивались аутоиммунные заболевания щитовидной железы (W. Scherbaum, 1993). Всем вышеперечисленным факторам отводится провоцирующая роль на фоне генетической предрасположенности к заболеванию.

**Морфология.** Типичным морфологическим признаком АИТ является локальная или распространенная инфильтрация щитовидной железы лимфоцитами. Такие очаги поражения состоят из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Лимфоциты не только контактируют с фолликулами, но и пенетрируют в цитоплазму ацинарных клеток, что не наблюдается в нормальной щитовидной железе. Характерным является также наличие больших оксифильных клеток (Ашке-нази и Гюртля). С помощью электронной микроскопии на основной мембране фолликулов выявляются плотные образования, которые представляют собой отложения иммунных комплексов. Встречаются и фибробласты, особенно при атрофической форме заболевания.

I. Mizurami и соавт. (1992) считают возможным разделять всех больных АИТ по результатам гистологического исследования ткани щитовидной железы на 4 группы: с оксифильным, смешанным, фокальным и гиперпластическим тиреоидитом. При этом авторы выявили связь между результатами гистологического исследования и функциональным состоянием щитовидной железы. Показано, что частота гипотиреоза связана с наличием в тиреоидной ткани оксифильных клеток, а частота гипертиреоза — с наличием гиперплазии эпителия. Больные с фокальным тиреоидитом обычно находятся в состоянии эутиреоза, в то время как у больных хроническим тиреоидитом смешанного типа могут выявляться все формы функционального состояния щитовидной железы (табл. 1).

М. Э. Бронштейн (1991) на основе морфологического исследования ткани железы выявила 3 основных гистологических варианта АИТ: 1) классический вариант (собственно зоб Хашимото) в 2 формах — диффузный и диффузно-узловой; 2) хронический лимфоматозный тиреоидит как самостоятельная форма и 3) хронический лимфоматозный струмат. В последнем случае характер и степень выраженности лимфоидной инфильтрации сходны с таковыми при хроническом лимфоматозном тиреоидите, но сохраняется тиреоидная ткань с выраженными зубными изменениями.

#### Диагностика аутоиммунного тиреоидита

Диагностика АИТ основывается на следующих основных клинических, лабораторных и инструментальных методах обследования: наличии **характерных клинических и пальпаторных признаков**, показателях **функционального состояния** щитовидной железы, результатах **ультразвукового исследования (УЗИ)** щитовидной железы, наличии **антител** к компонентам ткани щитовидной железы, данных **пункционной биопсии** щитовидной железы.

Следует отметить, что АИТ — это клинический диагноз, устанавливаемый на основе клинических признаков и результатов инструментального и лабораторного исследования. Ни один из методов, даже самый информативный, сам по себе не позволяет диагностировать АИТ. В целом же чем больше у пациента имеется клинических, инструментальных и лабораторных признаков заболевания, тем больше вероятность наличия АИТ.

**Клиника.** Наиболее типичным для АИТ является присутствие симптоматики гипотиреоза, реже — гипертиреоза. Вместе с тем эти клинические признаки очень неспецифичны, так как у значительной части пациентов с АИТ имеется эутиреоз. При гипертрофической форме АИТ может определяться (пальпаторно и/или визуально) увеличение щитовидной железы, которая имеет плотную, часто неоднородную структуру. Таким пациентам нередко ставят диагноз "узловой зоб". При наличии достаточных оснований у пациентов с подозрением на АИТ следует провести дополнительное обследование.

**Функциональное состояние щитовидной железы.** В процессе морфологической эволюции аутоиммунного процесса при АИТ функция щитовидной железы претерпевает стадийные изменения с практически обязательным исходом в гипотиреоз. Гипотиреоз различной степени выраженности диагностирован у 36,5% больных с АИТ; у 40,5% больных с помощью гормональных исследований и пробы с тиролиберином отмечен субклинический гипотиреоз, у 18,9% — состояние эутиреоза и лишь у 4,1% — гиперфункция щитовидной железы (Н. А. Саксава, 1989). Таким образом, среди пациентов с АИТ преобладают больные с субклиническими и манифестными формами гипотиреоза.

У некоторой части больных АИТ в дебюте заболевания возможно наличие гипертиреоза, который связывают с процессом деструкции ткани щитовидной железы вследствие аутоагрессии и поступлением в кровь большого количества ранее синтезированных гормонов. Другой причиной транзиторного гипертиреоза (называемого также хашитоксикозом) может быть наличие антител, стимулирующих продукцию тиреоидных гормонов. Однако роль этих антител не очень велика:



Гистологическая классификация хронических тиреоидитов (по Mizutani и соавт., 1992)

| Гистологическая группа                     | Гистологические находки                                                                                                                                                   | Классификация по Woolner                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Хронический оксифильно-клеточный тиреоидит | Диффузная клеточная инфильтрация: от умеренной до выраженной<br>Оксифильные изменения эпителиальных клеток: почти всегда<br>Фиброз: от умеренного до выраженного          | Диффузный тиреоидит, оксифильный эпителий<br>Диффузный тиреоидит, лимфоидный тип<br>Диффузный тиреоидит, приводящий к эпителиальной деструкции |
| Хронический смешанный тиреоидит            | Диффузная клеточная инфильтрация: умеренная<br>Фолликулярные эпителиальные изменения: различные (оксифильные, гиперпластические и нормальные)<br>Фиброз: слабо выраженный | Диффузный тиреоидит, различные эпителиальные изменения                                                                                         |
| Хронический фокальный, легкий тиреоидит    | Фокальная клеточная инфильтрация<br>Клеточная инфильтрация < 10%                                                                                                          | Фокальный тиреоидит                                                                                                                            |
| умеренный                                  | Фокальная клеточная инфильтрация<br>Клеточная инфильтрация 10—50%                                                                                                         |                                                                                                                                                |
| выраженный                                 | Фокальная клеточная инфильтрация<br>Клеточная инфильтрация > 50%                                                                                                          |                                                                                                                                                |
| Хронический гиперпластический тиреоидит    | Фокальная клеточная инфильтрация: от умеренной до выраженной<br>Диффузные гиперпластические эпителиальные изменения: от легких до выраженных                              | Тиреоидит с "гиперпластическим" эпителием                                                                                                      |

при малом количестве неизменной ткани щитовидной железы у пациента клинически будет проявляться гипотиреоз независимо от уровня тиреостимулирующих антител (R. Volpe, 1988). В исследованиях Gardin и Lamberg (1975), Turnbrige (1981) у наблюдаемых женщин с АИТ, изначально имевших повышенную концентрацию тиреостимулирующих и анти-тиреоидных антител, в последующем развивался гипотиреоз.

Гипотиреоз, обусловленный АИТ, обычно рассматривается как необратимое состояние. Единственным исключением является гипотиреоидная фаза ПТ. Поскольку последний представляет собой отдельный вариант аутоиммунного заболевания щитовидной железы, он будет рассмотрен ниже. Вместе с тем в литературе имеются сообщения о том, что даже при длительно существующем гипотиреозе функция щитовидной железы может спонтанно нормализоваться и даже развиваться гипертиреоидное состояние (V. Takasu и соавт., 1990, 1992). Первые примеры подобной трансформации гипертиреоза были описаны Gooden в 1970 г. и James в 1971 г. R. Volpe в 1988 г. также сообщил о 15 новых пациентах. Подобное изменение функционального состояния щитовидной железы можно объяснить появлением ранее отсутствовавших тиреоидстимулирующих антител. Другая версия заключается в том, что изначально имеющиеся блокирующие антитела к рецептору ТТГ меняют свой характер (точку приложения на рецепторах к ТТГ), становясь стимулирующими антителами. По мнению V. Takasu (1992), спонтанная ремиссия гипертиреоза может отмечаться при атрофической форме АИТ, при которой гипотиреоз развивается на фоне продукции антител, блокирующих связывание ТТГ со своим рецептором. Продукция этих антител может носить временный характер. В этом случае секреция гормонов щитовидной железы у больных может возвращаться к норме и потребность в заместительной терапии тироксинам исчезает. Таким образом, изменение функционального состояния щитовидной железы у больных с АИТ обусловлено 3 основными факторами: наличием тиреостимулирующих антител, активностью ТТГ-блокирующих антител и сохранностью фолликулярной ткани щитовидной железы.

Функциональное состояние щитовидной железы можно оценивать по уровню тиреоидных гормонов в крови: свободного и общего тироксина ( $T_4$ ), свободного и общего трийодтиронина ( $T_3$ ). Однако наиболее чувствительным гормональным маркером гипотиреоза является повышение уровня ТТГ в крови. Поэтому исходным тестом для определения функции щитовидной железы является определение уровня ТТГ **чувствительным методом**. Если уровень ТТГ находится в пределах 0,2—5 мЕд/л, то это рассценивается как эутиреоидное состояние. Повышение уровня ТТГ свыше 5 мЕд/л при нормальной концентрации свободного  $T_4$  расценивается как **субклинический гипотиреоз**, а повышение уровня ТТГ при снижении уровня свободного  $T_4$  — как **манифестный гипотиреоз**.

**УЗИ.** Данный метод дает возможность определить степень увеличения или уменьшения размеров (объема) щитовидной железы, безопасен для пациента, технически несложен, занимает немного времени и относительно недорог. Кардинальным ультразвуковым признаком аутоиммунного заболевания щитовидной железы является **диффузное снижение эхогенности** ткани. Чувствительность этого признака составляет 80—85%, что служит убедительным аргументом в пользу широкого использования УЗИ для диагностики АИТ. I. Nordmeyer и соавт. в 1990 г. представили результаты УЗИ щитовидной железы у 2322 больных. Помимо УЗИ, в процессе обследования определяли концентрацию общего  $T_4$  и ТТГ, а также уровень антител к микросомальному антигену, тиреоглобулину и рецептору ТТГ. При подозрении на наличие АИТ большинству больных проводили тонкоигольную биопсию щитовидной железы. Авторы делают вывод, что УЗИ имеет большое значение для выявления АИТ. По их мнению, методы эхографии и определения концентраций органоспецифических антител (к тиреоглобулину и микросомальному антигену) при диагностике АИТ имеют приблизительно одинаковую чувствительность.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что метод УЗИ не позволяет дифференцировать АИТ с ДТЗ, для которого характерны те же эхографические признаки (т. е. диффузное снижение эхогенности). Поэтому заключение врача, проводящего УЗИ щитовидной железы, не должно содержать в себе диагноза (АИТ или ДТЗ), а только констатацию факта наличия диффузной гипозоногенности ткани, характерного для аутоиммунного заболевания щитовидной железы.

При атрофической форме АИТ на УЗИ в области щитовидной железы определяется очень незначительный объем гипозоногенной ткани (как правило, менее 3 мл), что также может быть дифференциально-диагностическим признаком. Следует еще раз подчеркнуть, что АИТ является клиническим диагнозом и устанавливается врачом на основании совокупности признаков, указанных выше, а не по результатам одного, даже очень информативного исследования.

**Тиреоидные антитела.** АИТ является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, что было впервые доказано работами Doniach и Roitt (1957), обнаруживших антитела к тиреоглобулину. Позже у больных АИТ были обнаружены антитела к микросомальному антигену (Roitt, 1964), к II коллоидному и клеточно-поверхностному антигену (Doniach, 1975). Антиген, против которого направлено действие микросомальных антител, представляет собой фермент — пероксидазу щитовидной железы. Антитела к II коллоидному антигену часто обнаруживаются у больных АИТ и редко — при ДТЗ и других заболеваниях щитовидной железы. Этот антиген является нейодированным белком коллоида и отличается от тиреоглобулина. Клеточно-поверхностные антитела обнаруживаются у большинства больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Установлена высокодостоверная корреляция меж-



Таблица 2

Частота появления антител (в %) при различных заболеваниях щитовидной железы

| Заболевание   | Антитела к тиреоглобулину | Антитела к микросомальной фракции | Антитела к рецептору ТТГ |
|---------------|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| АИТ           | 70                        | 95                                | 10                       |
| ДТЗ           | 30                        | 70                                | 90                       |
| Здоровые лица | 1                         | 5                                 | 2                        |

ду уровнем клеточно-поверхностных антител и антител к микросомальному антигену.

У больных АИТ, как правило, отмечается повышенный уровень антител к тиреоглобулину, микросомальному антигену и редко — повышенный уровень антител к рецептору ТТГ (В. Saller, 1993).

Частота появления антител при различных заболеваниях щитовидной железы представлена в табл. 2.

С целью диагностики АИТ рекомендуется определять одновременно антитела к тиреоглобулину и микросомальной фракции (пероксидазе). Наличие обоих антител в крови в диагностических титрах является указанием либо на наличие, либо на высокий риск развития аутоиммунной патологии.

Значительную роль в возникновении заболевания играют изменения клеточного иммунитета. Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии не столько количественных, сколько качественных дефектов со стороны Т-клеточной системы иммунитета и прежде всего со стороны Т-супрессоров.

Изучение популяции К-лимфоцитов (киллеров) показало, что у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы абсолютное и относительное количество киллеров в периферической крови было значительно ниже нормы и продолжало снижаться с увеличением длительности заболевания. Не выявлено связи между содержанием К-лимфоцитов и титром сывороточных антител. Кроме того, при наличии выраженной лимфоидной инфильтрации в щитовидной железе число К-лимфоцитов в периферической крови было значительно ниже, чем у больных без явлений лимфоидной инфильтрации. Вместе с тем реакции клеточного иммунитета в присутствии тиреоидных антигенов трудоемки, поэтому в практической деятельности используются не часто. Такие показатели, как Т- и В-лимфоциты, субпопуляции Т-клеток, дают лишь общее представление о состоянии иммунной системы и диагностического значения при заболеваниях щитовидной железы не имеют.

Пункционная биопсия также может быть использована с целью дифференциальной диагностики между АИТ и заболеваниями со сходной клинической симптоматикой (S. Takashima и соавт., 1992; I. Taubenberger и соавт., 1992). Вместе с тем цитологическая диагностика АИТ требует достаточного количества пункционного материала и высокой квалификации морфолога, проводящего исследование. Наиболее частым показанием к пункционной биопсии является сочетание АИТ с узловым образованием в щитовидной железе для исключения онкологической патологии. Вместе с тем при типичной клинической симптоматике, данных лабораторных и инструментальных исследований (повышение уровня ТТГ, наличие антити-реоидных антител и т. д.), указывающих на наличие АИТ, в пункционной биопсии щитовидной железы нет необходимости. АИТ является доброкачественным заболеванием щитовидной железы. Трансформация его в злокачественную патологию (за исключением весьма редкой лимфомы щитовидной железы) маловероятна. Более того, лимфоцитарная инфильтрация ткани, прилегающей к очагу рака щитовидной железы, оказывает протективное действие, снижая частоту метастазирования опухоли.

#### Лечение аутоиммунного тиреоидита

Лечение АИТ в подавляющем большинстве случаев проводится консервативно. При гипертиреоидной фазе АИТ возможно следует ограничиться симптоматическими средствами (β-адреноблокаторы, седативные средства). Вместе с тем дифференциальная диагностика гипертиреоидной фазы АИТ и ДТЗ весьма затруднительна. На практике гипертиреоидная фаза АИТ чаще всего расценивается как обычный ДТЗ, и проводится лечение тиреостатиками (мерказолилом). По мнению Г. А. Мельниченко и О. Ю. Серебрянского (1996), применение мерказолила при гипертиреозе на фоне АИТ следует признать вполне допустимым, тем более что при АИТ не исключена

возможность кратковременной продукции тиреостимулирующих иммуноглобулинов.

АИТ является наиболее частой причиной спонтанного гипотиреоза, требующего заместительной терапии. Доза Т<sub>4</sub>, необходимая для заместительной терапии, составляет в среднем 1,6 мкг на 1 кг массы, т. е. при небольшом избытке массы тела (ситуация типичная для гипотиреоза) около 100—150 мкг/сут. Традиционно при подборе индивидуальной дозы Т<sub>4</sub> назначают с относительно малых доз (12,5—25 мкг/сут), постепенно повышая дозу до достижения эутиреоидного состояния. Такой режим лечения показан пациентам с сопутствующей кардиальной патологией и в возрасте старше 60 лет. При плохой переносимости тиреоидных гормонов с целью снижения повышенной чувствительности миокарда к гормонам за счет уменьшения его потребности в кислороде целесообразно назначать β-адреноблокаторы в дозе 10—20 мг/сут. У лиц пожилого возраста с отягощенным кардиальным анамнезом подбор адекватной заместительной терапии может растягиваться на период до 6 мес. Молодым больным можно сразу назначать полную дозу Т<sub>4</sub>.

Адекватность заместительной терапии оценивается по уровню ТТГ, который должен составлять в норме 0,5—5 мед/л. Первый контроль уровня ТТГ следует проводить не ранее чем через 2 мес от начала лечения (Г. А. Герасимов, 1996). У лиц пожилого возраста и больных с коронарной патологией можно довольствоваться умеренно повышенным уровнем ТТГ, но не более 10 мед/л (Г. А. Мельниченко, 1996), тем более что клиническая симптоматика во многих случаях купируется быстрее. Hegedus и соавт. (1991) изучали динамику объема щитовидной железы по данным УЗИ и титр аутоантител к пероксидазе у больных с гипертрофической формой АИТ на фоне лечения левотироксином. Период наблюдения составил 2 года. Результаты исследования показали, что уменьшение объема щитовидной железы у больных гипертрофическим тиреоидитом Хашимото после проведения заместительной терапии левотироксином достигало 32%. Снижения уровня антител к пероксидазе щитовидной железы в крови у больных во время лечения не отмечено, что, однако, не согласуется с данными Mariotti и соавт. (1990).

Существует неоднозначное отношение к использованию тиреоидных гормонов при АИТ в фазе эутиреоза. По нашему мнению, назначение Т<sub>4</sub> в дозе 50—75 мкг/сут (из расчета 1 мкг на 1 кг массы) в указанной ситуации вполне целесообразно. Известно, что препараты тиреоидных гормонов не только компенсируют снижение функции щитовидной железы, но и препятствуют прогрессированию аутоиммунного процесса. Они тормозят секрецию ТТГ гипофизом, что снижает высвобождение антигенов из щитовидной железы (М. И. Балаболкин, 1995). Блокирование даже умеренной избыточной секреции ТТГ приводит к обратному развитию зоба или предупреждает его развитие.

После длительных дискуссий большинство специалистов пришли к мнению, что терапию левотироксином следует назначать больным не только с явным, но и субклиническим гипотиреозом (I. Franklin и соавт., 1993). Основанием для этой рекомендации послужило то, что уровень липидов крови у больных субклиническим гипотиреозом повышен, а лечение левотироксином способно нормализовать их концентрацию. Так, T. de Bruijn и H. van Barlingon (1993) изучали влияние терапии левотироксином на уровень липопротеида А и аполипротеина В. Показано, что во время заместительной терапии левотироксином у обследованных больных гипотиреозом уже при суточной дозе 25 мкг выявлено уменьшение концентрации исходно повышенного липопротеида А в сыворотке крови на 55%, концентрация аполипротеина В тоже уменьшилась с увеличением уровня свободного Т<sub>4</sub>.

Мы в своих исследованиях также показали, что у больных с аутоиммунным гипотиреозом происходит изменение фосфолипидного спектра мембран эритроцитов. Достижение медикаментозной компенсации гипотиреоза посредством терапии левотироксином в средней дозе 77,5 мкг/сут сопровождалось тенденцией к нормализации изученных показателей (М. И. Балаболкин, Н. А. Петунина, 1996). Полученные результаты представлены в табл. 3.

Учитывая тот факт, что АИТ является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, при котором отмечается выраженная гиперактивность гуморального иммунитета, проводились попытки его лечения иммунодепрессивными средствами и прежде всего глюкокортикоидами (Н. Т. Старкова, 1983). Однако большинство авторов подтвердили неэффективность умеренных суточных доз глюкокортикоидов (20—30 мг), а длительное применение более высоких доз (40—80 мг) приводило к выраженным побочным реакциям. К тому же после отмены глюкокортикоидов отмечен прогрессирующий рост зо-



Таблица 3

**Структурная организация фосфолипидного состава мембран эритроцитов у больных с гипотиреозом на фоне лечения левоти-роксином**

| Показатель             | Норма   | До лечения | На фоне лечения |
|------------------------|---------|------------|-----------------|
|                        | %       |            |                 |
| Фосфатидилхолин        | 25—30   | 37,5       | 35              |
| Фосфатидилсерин        | 10—15   | 10,1       | 10,8            |
| Сфингомиелин           | 10—14   | 19         | 13              |
| Холестерин/фосфолипиды | 0,7—1,5 | 2,15       | 1,8             |
| Лизофосфатидилхолин    | 7—8     | 9,5        | 7,8             |
| Фосфатидилэтаноламин   | 25—30   | 24,8       | 25              |

ба на фоне АИТ. Все это послужило основанием для того, что в настоящее время глюкокортикоиды при лечении АИТ не используются.

Х. Фюнденберг в 1971 г. выдвинул гипотезу, согласно которой аутоиммунные болезни рассматриваются не как результат повышенной активности иммунной системы, а как иммунодефицит. Вот почему применение для лечения АИТ иммунокорригирующих средств, таких как левамизол, продигозан, тактивин (И. Д. Левит, 1987; Н. А. Сакаева, 1989), казалось столь заманчивым. Однако отсутствие убедительных данных об их эффективности, наличие осложнений при лечении и высокая стоимость препаратов привели к тому, что широкого применения в лечении АИТ они не нашли. Не существует веских доказательств полезности и таких методов лечения АИТ, как плазмаферез, гемосорбция, лазерная терапия.

Гипотиреоз и АИТ не являются противопоказанием к беременности. Поскольку случаи развития АИТ во время беременности встречаются чрезвычайно редко, данные литературы по этому вопросу немногочисленны. Показано, что титр антител во время беременности снижается, а в послеродовой период вновь повышается (К. Негманн, 1993). Развитие врожденного гипотиреоза у плодов матерей, заболевших во время беременности тиреоидитом аутоиммунного генеза, отмечается крайне редко. Эти случаи связывают с наличием в крови матерей антител, блокирующих рост и функцию щитовидной железы, проникающих через плаценту в кровообращение плода и индуцирующих гипотиреоз. Но ввиду того что эти антитела выявляются не более чем у 10% матерей новорожденных, болеющих врожденным гипотиреозом, большой роли в этиологии этой врожденной патологии они не играют. Следует напомнить, что неадекватное снижение дозы или отмена лечения  $T_4$  при беременности на фоне гипотиреоза недопустимы.

Таким образом, единственным общепризнанным методом лечения АИТ является терапия препаратами тиреоидных гормонов.

В большинстве случаев лечение АИТ носит консервативный характер. Показаниями к оперативному лечению больных с гипертрофической формой АИТ являются большие размеры зоба с объективными признаками сдавления окружающих анатомических структур в случае, если терапия тиреоидными гормонами неэффективна или невозможна; сочетание АИТ с неопластическими процессами в щитовидной железе.

С учетом возможного рецидивирования зоба после оперативного вмешательства в качестве операции выбора рекомендована тиреоидэктомия (П. С. Ветшев, Г. А. Мельниченко, 1995).

#### Послеродовой тиреоидит

Особая форма АИТ (скрытый, молчаливый, "silent thyroiditis") развивается после родов. Первое сообщение о ПТ относится к 1948 г., когда Н. Robertson, терапевт из Новой Зеландии, описал клинические симптомы гипотиреоза у больной, развившиеся в послеродовом периоде. Сообщение оставалось незамеченным до 70-х годов, когда вновь появились сообщения из Японии и Канады о существовании послеродовой тиреоидной дисфункции. К этому же периоду относятся наблюдения, доказывающие аутоиммунную природу заболевания. ПТ развивается примерно у 5—10% всех беременных независимо от величины поступления йода с продуктами питания и генетического предрасположения. Вместе с тем имеются сведения об ассоциации ПТ с антигенами HLA DR3, DR4, DR5 и DQ7 и отрицательной связи с HLA DR2 (I. Lasarus, 1996).

Одним из доказательств аутоиммунной природы ПТ является наличие в крови больных аутоантител к ткани щитовидной железы (к тиреоглобулину и/или к микросомальному ан-

тигену). Анализ подклассов IgG показал, что на фоне возрастания титра антител к микросомальной фракции отмечается повышение содержания IgG1, IgG2,3,4 и IgG6. Изменения уровней IgM, IgA и IgE не происходило. Биопсия щитовидной железы при этом синдроме обнаруживает лимфоидную инфильтрацию ткани, подобную той, которая наблюдается при тиреоидите Хашимото.

Нарушения тиреоидной функции при ПТ носят фазовый характер: как правило, заболевание манифестирует через 8—12 нед после родов транзиторным гипертиреозом, который затем обычно переходит в гипертиреоидную фазу. Примерно через 6—8 мес после начала гипотиреоидной фазы у больных вновь восстанавливается эутиреоидное состояние. Переход в стойкий гипотиреоз наблюдается чрезвычайно редко. Функциональные нарушения щитовидной железы у больных ПТ не всегда являются клинически выраженными. Они могут проявляться лишь незначительным изменением показателей уровня гормонов щитовидной железы внутри границ нормы. В результате 3 проспективных исследований женщин, заболевших ПТ, выявлено, что примерно у 1/3 из них развивалась только транзиторная гипертиреоидная фаза, у 45% — транзиторная гипотиреоидная фаза и у 20% — сначала гипертиреоидная, а затем — гипотиреоидная фаза (R. Gartner, 1992). У женщин со стойким гипотиреозом после ПТ выявлена большая частота беременностей и аборт в анамнезе (S. Othman и соавт., 1990). Повышенный риск развития гипотиреоза отмечен у женщин с ПТ на фоне приема избытка йода (K. Roti и соавт., 1991). Длительное (в течение 9 лет) наблюдение за женщинами, у которых в период беременности (с 16 нед) отмечалось повышение титра антител к тиреопероксидазе, показало высокий риск развития у них в последующем гипотиреоза (48% против 8%) по сравнению с женщинами без нарушения иммунного статуса в период беременности. ПТ развился у 30,3% беременных, в крови которых были определены антитела к ткани щитовидной железы (Rasmussen и соавт., 1990). При этом ПТ манифестировал независимо от типа антител, определенных при первоначальном обследовании: в крови 20 женщин были обнаружены антитела к микросомальной фракции, 4 из них заболели ПТ; в крови 5 женщин были определены антитела к тиреоглобулину, 2 из них заболели ПТ; у 11 были найдены оба типа антител, 6 из них заболели ПТ. По данным литературы, у 40—70% женщин, перенесших ПТ, имеется риск его рецидива на фоне повторных беременностей; 25% риск возникновения ПТ имеют женщины на фоне повторных родов, если в период первой беременности у них определялся повышенный титр антител к пероксидазе (I. Lasarus, 1996). В 3 раза более высокий риск развития ПТ имеют женщины, страдающие сахарным диабетом I типа по сравнению с больными диабетом II типа.

Критерии диагностики ПТ следующие:

1. Связь заболевания с родами.
2. Умеренно увеличенная, уплотненная, безболезненная щитовидная железа.
3. Транзиторный тиреотоксикоз, носящий деструктивный характер, для которого характерно низкое поглощение радиоактивного йода на фоне повышения уровня свободного  $T_4$  и/или  $T_3$  в крови. Отсутствие в крови высокого титра тиреостимулирующих антител в комплексе с вышеперечисленными критериями отличает транзиторный тиреотоксикоз на фоне ПТ от ДТЗ.
4. Высокий титр антимикросомальных антител.
5. Диффузные или мультифокальные гипозонные изменения при УЗИ щитовидной железы.
6. Лимфоидная инфильтрация при гистологическом и цитологическом исследовании.
7. Возрастные экскреции йода с мочой в период тиреотоксикоза вследствие деструкции ткани железы.
8. Раннее повышение в крови уровня тиреоглобулина (индикатора тиреоидной дисфункции) способно выявить женщин с повышенным риском развития ПТ.

Подобно тиреотоксикозу на фоне подострого тиреоидита транзиторное увеличение выделения гормонов щитовидной железы при ПТ не требует назначения тиреостатиков. При гипотиреоидной фазе ПТ показано назначение  $T_4$  для заместительной терапии в дозе, нормализующей уровень ТТГ в крови. Однако в отличие от АИТ снижение функции щитовидной железы при ПТ обычно носит обратимый характер. В связи с этим заместительную терапию рекомендовано назначать на срок до 6 мес, после чего  $T_4$  желательно отменить. Если уровень ТТГ остается нормальным, в дальнейшем лечении  $T_4$  нет необходимости. Если уровень ТТГ вновь повышается, то следует назначить лечение  $T_4$  дополнительно на 6 мес.

Имеются сообщения о связи послеродовой депрессии с тиреоидной дисфункцией. Показано, что у женщин с повышением титра антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе в



период беременности риск развития послеродовой депрессии значительно выше по сравнению с контрольной группой. Убедительного объяснения этой зависимости пока не существует. Возможно, что антитела модулируют нейротрансмиттерную функцию в головном мозге; не исключается также, что тиреоидные антитела — это маркеры специфического генотипа, связанного с депрессией. Назначение  $T_4$  на протяжении 16 нед у женщин с повышенным титром антитиреоидных антител (без гипотиреоза) не влияло на частоту и тяжесть депрессивной симптоматики в послеродовом периоде.

В заключение следует упомянуть об одной из последних работ, посвященной наблюдению за детьми, родившимися от матерей с повышенным титром антител к пероксидазе/микросомальной фракции, определенным с 32-й недели беременности. Контролем служили дети, рожденные от матерей без нарушения тиреоидного статуса. В основной группе обнаружено достоверное снижение коэффициента интеллекта (IQ) на 10 пунктов по сравнению с детьми, рожденными от антителонегативных матерей. Механизм, посредством которого антитела влияют на умственное развитие детей, пока неясен. Возможно, имеет место снижение концентрации  $T_4$  в крови у женщин в ранние сроки беременности (I. Lasarus и соавт., 1996). Это соображение служит дополнительным аргументом в пользу необходимости проведения скрининга всех беременных женщин на тиреоидные антитела в ранние сроки беременности, на что указывают многие авторы (Rasmussen и соавт., 1990; I. Lasarus, 1996).

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Балаболкин М. И. // Тер. арх. — 1995. — № 10. — С. 15—18.  
Бронштейн М. Э. // Пробл. эндокринолог. — 1991. — № 2. — С. 6—10.  
Ветшев П. С., Мельниченко Г. А. Заболевания щитовидной железы. — М., 1995. — С. 50—52.  
Герасимов Г. А., Петунина Н. А. // Пробл. эндокринолог. — 1993. — № 3. — С. 52—54.  
Герасимов Г. А. // Там же. — 1996. — № 1. — С. 30—33.  
Дедов И. И., Герасимов Г. А., Александрова Г. Ф. и др. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения щитовидной железы. — М., 1994.  
Касаткина Э. П. // Всероссийский съезд эндокринологов, 3-й: Тезисы докладов. — М., 1996. — С. 238.  
Мельниченко Г. А., Серебрянский О. Ю. // Новый мед. журн. — 1996. — № 3—4. — С. 3—7.  
Сакаева Н. А. Состояние иммунологического статуса организма при аутоиммунном и подостром тиреоидите и возможность его коррекции применением иммуномодулятора тактивина: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989.  
Langer P. // The Thyroid Gland. Clinical and Experimental. — 1996. — N 1. — P. 7—17.  
Tomer Y., Davies T. F. // Endocrine Rev. — 1993. — Vol. 14. — P. 107—120.  
Volpe R. // Thyroidology. — 1988. — N 1. — P. 13—20.  
Weetman A. P. // Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 36. — P. 307—323.

Поступила 11.03.97

## ◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.432-006.55+616.441-008.64]-06:616.441-007.41-032:611.313]-036.1

Л. К. Дзеранова, Е. И. Марова, Т. М. Атаманова, Н. К. Ахкубекова

### ДИСТОПИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КОРЕНЬ ЯЗЫКА У БОЛЬНОЙ С ГИПОТИРЕОЗОМ И АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов), РАМН, Москва

Патология эмбрионального развития щитовидной железы включает в себя дистопии щитовидной железы, обусловленные нарушением миграции срединного зачатка, различные виды незаращения щитовидно-язычного протока, приводящие к образованию кист и свищей, развитие добавочной тиреоидной ткани по ходу щитовидно-язычного протока.

Клиническая картина при дистопии щитовидной железы в корень языка складывается из состояния функции и железы и механических проявлений увеличения ее размеров [4]. Функция дистопированной щитовидной железы варьирует от тяжелых форм гипотиреоза (ГТ) до гипертиреоза, причем последний встречается значительно реже [1]. Из нарушений функции у больных с язычной щитовидной железой преобладает ГТ, причем часто таким больным ставят диагноз врожденного ГТ. При нормальном уровне тиреоидных гормонов заболевание проявляется лишь при развитии зоба из дистопированной железы: появляются признаки нарушения глотания, дыхания, кровотока, больные могут жаловаться на ощущение инородного тела и боли в горле, сухой кашель, гнусавость [10]. Иногда из дистопированной щитовидной железы может развиться рак, хотя вероятность малигнизации невелика и не превышает таковую для нормально расположенной щитовидной железы [3].

Гиподиагностика дистопий щитовидной железы связана с тем, что при эутиреоидном состоянии эта патология никак себя не проявляет и дистопия может быть выявлена случайно. Поэтому частоту встречаемости этой формы эмбриопатии трудно оценить, однако зоб в области языка составляет 2,3% всех случаев доброкачественных опухолей глотки [2].

Дистопированная щитовидная железа обычно представляет собой центрально расположенную в области слепого отверстия языка опухоль круглой или сферической формы с гладкой или дольчатой поверхностью, покрытую слизистой оболочкой, ее диаметр составляет в среднем 2—3 см, но может достигать 6—8 см. Цвет красный с цианотичным оттенком и зависит от васкуля-

ризации. Основание опухоли, как правило, широкое, реже она может иметь ножку.

Дифференциальный диагноз проводится с доброкачественными и злокачественными опухолями заднего отдела языка. Однако биопсия дистопированной щитовидной железы небезопасна из-за вероятности кровотечения. Применение скенирования позволяет определить размеры железы, характер поглощения изотопа, точное местоположение тиреоидной ткани и ее функцию.

При отсутствии каких-либо жалоб больные нуждаются только в наблюдении, а показаниями к оперативному удалению дистопированной щитовидной железы являются наличие другой функционально активной ткани щитовидной железы; рост железы, вызывающий затруднения речи, глотания и дыхания; повторные тяжелые кровотечения; не поддающийся терапии декомпенсированный тиреотоксикоз, дегенерация ткани с некрозом и подозрение на малигнизацию. Удаление язычной щитовидной железы в большинстве случаев приводит к ГТ, так как язычная железа чаще бывает дистопированной, а не добавочной [1]. ГТ, свойственный дистопированной щитовидной железе, лечится по обычным схемам лечения ГТ при нормально расположенной железе, если он не сопровождается другими вышеперечисленными проявлениями.

Приводим наблюдение.

Больная С., 23 лет, находилась на обследовании и лечении в нейроэндокринологическом отделении Эндокринологического научного центра РАМН. При поступлении предъявляла жалобы на головную боль, сонливость, слабость, нарушение менструального цикла. Из анамнеза: с раннего детства отмечалось отставание в росте и физическом развитии, впервые обратилась к врачу в возрасте 6 лет, в 12 лет был поставлен диагноз врожденного ГТ, тогда же больная была обследована в Институте нейрохирургии, данных, свидетельствующих об объемном процессе в головном мозге, не получено. Для исключения генетической причины отставания в росте и разви-