

## ◆ ДИСКУССИЯ

© Н. Т. СТАРКОВА, 2002

УДК 616.441-091.8

Н. Т. Старкова

### СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

#### Причины возникновения, постановка диагноза, методы лечения

Московский государственный медико-стоматологический университет

Развернутая на страницах журнала дискуссия по проблемам тиреологии очень актуальна и своевременна. Число больных с патологией щитовидной железы с каждым годом увеличивается, несмотря на проводимые профилактические и лечебные мероприятия. До настоящего времени остается много нерешенных вопросов, в основном по причинам возникновения заболеваний щитовидной железы и методам их лечения. Это связано прежде всего с тем, что за последние годы в клиническую практику не введены новые диагностические тесты и методы обследования этих больных, что, несомненно, затрудняет трактовку диагноза, а следовательно, и подбор необходимой терапии.

До сих пор понятие "эндемичный зоб" продолжают связывать только с йоддефицитом, хотя возможны и другие причины его возникновения. Можно полностью согласиться с Э. П. Касаткиной, которая в статье "Диффузный нетоксический зоб" [3] указывает на то, что число больных с заболеваниями щитовидной железы, укладывающихся в рамки зобной эндемии, нельзя объяснить только уровнем йоддефицита. Известно, что даже при хорошо налаженной йодной профилактике эутиреоидное увеличение щитовидной железы во многих случаях остается. Следовательно, есть и другие факторы, приводящие к заболеваниям щитовидной железы, изменяющие ее структуру, но в клинической практике многие из них не учитываются и не изучаются.

В последнее время определилось четкое направление по лечению больных с заболеваниями щитовидной железы препаратами йода, так как большинство случаев увеличения щитовидной железы расценивается как йоддефицитное состояние. Стали широко рекламировать пищевые добавки с содержанием йода, без которых, как указывается в информации, задерживаются рост и развитие ребенка, уменьшается работоспособность у взрослых, что привлекает внимание многих потенциальных потребителей, не знающих, что избыточное поступление йода в организм может быть так же вредно, как и его недостаток. Бесспорно, профилактические меры по предупреждению развития зоба должны проводиться, они необходимы, но с учетом определенного региона, со знанием степени тяжести йоддефицита, экологической обстановки. У лиц, имеющих увеличение щитовидной железы, все рекомендации должны даваться только при осмотре больного, а при необходимости и после ультразвукового исследования щитовидной железы.

Степень выраженности тиреоидной трансформации у лиц с увеличением щитовидной железы во многом зависит от наследственной предрасположенности и состояния ферментативных систем в ее тканях. В статье В. И. Кандрора [2] подробно изложены генетические аспекты патологии щитовидной железы, указаны роль рецепторов на всех уровнях функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и их возможное участие в реализации как синтеза гормонов щитовидной железы, так и регуляции их секреции.

Сложные тканевые и функциональные процессы в щитовидной железе при ее патологии приводят к формированию гетерогенных клинических форм заболеваний. Многие причины этих нарушений остаются малоизвестными и заслуживают детального изучения и обсуждения.

*Структурные изменения щитовидной железы и причины их возникновения.* Клиническую картину заболеваний щитовидной железы во многом определяют изменения структуры щитовидной железы. Это касается прежде всего увеличения объема щитовидной железы, что и называется зобом. Этим термином принято называть и другие нарушения ее структуры: появление узловых образований или наличие инфильтрации ткани железы лимфоцитами.

Тиреотоксикоз, как известно, сопровождается структурными изменениями тканей щитовидной железы, если он не вызван введением тиреоидных гормонов или повышением активности гипоталамо-гипофизарной системы, что бывает очень редко. Более сложные механизмы приводят к снижению функции щитовидной железы. Появление гипотиреоза часто связано со структурными изменениями щитовидной железы, в том числе и в результате ее лимфоидной инфильтрации, снижения активности гипоталамо-гипофизарной системы. Нарушение метаболизма тиреоидных гормонов в периферических тканях может также привести к симптомам гипотиреоза, но это, как правило, не отражается на структуре щитовидной железы.

Значительные структурные изменения ткани щитовидной железы происходят при йодной недостаточности. Йод необходим для образования тиреоидных гормонов. При снижении секреции тиреоидных гормонов в результате недостатка йода по системе обратной связи повышается секреция тиреотропного гормона, что и приводит к объемному увеличению щитовидной железы. Введение йода в организм в адекватных дозах усиливает сек-

рецию тиреоидных гормонов, нормализует функцию гипоталамо-гипофизарной системы и способствует уменьшению объема щитовидной железы. Однако йод в больших количествах остро снижает высвобождение тиреоидных гормонов из щитовидной железы, вероятно, за счет подавления протеолиза тиреоглобулина. Также неблагоприятно влияет на структуру и функцию щитовидной железы и быстрый переход от йодной недостаточности к повышенному потреблению йода, так как это может способствовать развитию аутоиммунного тиреоидита.

Структурные изменения в щитовидной железе могут вызываться и другими специфическими и неспецифическими струмогенами, соединениями, повреждающими ткань щитовидной железы и нарушающими ее функцию. Ответная реакция щитовидной железы, т. е. тиреоидная трансформация, часто вызывается техногенными загрязнениями атмосферы и иногда выявляется в большом проценте случаев у населения, что может вполне укладываться в понятие зобной эндемии этого района [5]. Клиническая картина зоба у жителей этих районов очень сходна с таковой при йоддефиците. Есть, по-видимому, и некоторые особенности его течения в зависимости от вида техногенной интоксикации, но данных литературы по этому вопросу практически нет.

Если проводились какие-либо исследования по этой проблеме, желательно опубликовать их результаты на страницах этого журнала.

К струмогенам относят ряд соединений: марганец, хлор, цинк, окись углерода, бензол и др.

Структурная перестройка щитовидной железы под влиянием струмогенов может сопровождаться и лимфоидной инфильтрацией ткани щитовидной железы, что позволяет некоторым исследователям расценивать это состояние не только как эутиреоидный зоб, но и как аутоиммунный тиреоидит. Такое структурное изменение щитовидной железы, доказанное биопсией, сопровождается повышением в крови содержания антител к тиреоглобулину. Хотя последнее не является абсолютным признаком этого заболевания, но в сочетании с другими диагностическими тестами допустима такая трактовка имеющейся патологии.

К струмогенам могут быть отнесены и некоторые лекарственные препараты, которые провоцируют развитие истинной патологии щитовидной железы, влияют на эффективность лечения при тиреотоксикозе и иногда способствуют получению неадекватных результатов при исследовании функции щитовидной железы [7].

Механизмы действия на функцию щитовидной железы различных лекарственных препаратов, используемых для лечения больных с неэндокринными заболеваниями, широко изучаются. Известно, что эти препараты могут влиять на несколько компонентов, участвующих в синтезе, секреции и механизме действия тиреоидных гормонов. Это проявляется снижением секреции тиреотропного и тиреоидных гормонов, вытеснением йодтиронинов из связи с транспортными белками, что отражается на результатах определения уровней свободного тироксина и свободного трийодтиронина в крови.

Известно, например, влияние  $\beta$ -блокаторов на метаболизм тиреоидных гормонов в организме, а также влияние на функцию щитовидной железы кордарона, в молекуле которого содержится 37% йода. Кордарон блокирует функцию щитовидной железы, повышая содержание тиреотропного гормона, влияя к тому же и на рецепторы тиреоидных гормонов. При структурно-измененной щитовидной железе кордарон способен вызвать у больных и тиреотоксикоз.

Литий, используемый в психиатрической практике, может вызвать у больных гипотиреоз в результате подавления протеолиза тиреоглобулина, что уменьшает секрецию тиреоидных гормонов. Это дает возможность использовать литий при лечении больных диффузным токсическим зобом. Однако при определенном состоянии щитовидной железы применение лития может привести к тиреотоксикозу [6].

К струмогенам могут быть отнесены и сульфаниламидные препараты, широко используемые для лечения больных сахарным диабетом типа 2. Эти препараты тормозят синтез и секрецию тиреоидных гормонов [4]. Клинически это проявляется гипотиреозом. Выявлено, что у больных сахарным диабетом типа 2 значительно реже диагностируют аутоиммунный тиреоидит, если им не проводят данную терапию. Следовательно, лекарственные препараты, как и другие струмогены, вызывают и структурные, и функциональные нарушения щитовидной железы.

На функцию щитовидной железы влияют и эндогенные факторы, причем следствие этих влияний не укладывается в самостоятельную нозологическую форму. Известно, что некоторые эндогенные факторы, исключая иммунные нарушения, редко изменяют структуру щитовидной железы, но вызывают снижение или повышение ее функции. Так, глюкокортикоиды, экзогенные или эндогенные, например при стрессе, являются мощными ингибиторами секреции ТТГ и уменьшают его выделение на ТРГ. У больных с надпочечниковой недостаточностью могут появляться симптомы тиреотоксикоза.

При гиперэстрогении у больных повышается содержание общего тироксина в крови за счет увеличения содержания тироксина, связывающего глобулина, при этом уровень свободного тироксина остается нормальным. Известно также, что эстроген-прогестероновая терапия с целью контрацепции увеличивает титр антител к тиреоглобулину и пероксидазе. У женщин с аутоиммунным тиреоидитом при приеме данных препаратов титр антител значительно выше, чем у лиц с аутоиммунным тиреоидитом, не принимающих эти лекарственные средства.

Выявляются структурные изменения в щитовидной железе и у многих больных с акромегалией. Интересно отметить, что при этом степень увеличения щитовидной железы, как показали проведенные исследования, зависит не от повышенного содержания ТТГ, а от уровня в крови инсулиноподобных ростовых факторов, что указывает на их особую роль в этом процессе.

К эндогенным факторам, влияющим на функцию щитовидной железы, могут быть отнесены и другие менее изученные механизмы. Известно, что симптомы гипотиреоза возникают при хронических неэндокринных заболеваниях, у лиц пожилого возраста, при нарушении энергетического обмена: голодании, нервной анорексии, белковой недостаточности. Это не связано с первичным поражением щитовидной железы, и структура ткани щитовидной железы при этом не изменяется.

Таким образом, взаимосвязь структурных изменений щитовидной железы и проявления ее функциональных нарушений не всегда прослеживается, что необходимо учитывать при постановке диагноза.

**Постановка диагноза.** Формулировка диагноза заболеваний щитовидной железы во многих случаях представляет большие трудности, учитывая гетерогенность зоба и многофакторность его возникновения.

Несомненно, преимущество в выборе диагноза следует отдавать симптомам, характеризующим функцию щитовидной железы, т. е. прежде всего следует указать наличие тиреотоксикоза, эутиреоза или гипотиреоза.

Лабораторные методы диагностики позволяют уточнить диагноз заболевания, но без учета клинических симптомов могут быть ошибки в их трактовке. Так, при климаксе в крови может наблюдаться повышение содержания ТТГ при интактной щитовидной железе. Повышенный титр антител к тиреоглобулину и к пероксидазе тироцитов может быть получен у больных с неэндокринными заболеваниями при приеме препаратов, влияющих на характер иммунного ответа.

Необходимо учитывать некоторые трудности при оценке симптомов как тиреотоксикоза, так и гипотиреоза. Например, при тиреотоксикозе у больных может быть претибиальная микседема. Вместо снижения массы тела, что характерно для этой группы больных, может определяться ее прибавка. У больных гипотиреозом вместо брадикардии могут быть тахикардия и артериальная гипертензия, нормализующиеся при назначении этим больным тиреоидных гормонов. При аутоиммунном тиреоидите, чаще протекающем с гипотиреозом, возможно появление и признаков тиреотоксикоза. Все эти симптомы имеют известные патогенетические механизмы, но во многом усложняют постановку диагноза и создание классификации заболеваний щитовидной железы с учетом всех особенностей их течения.

Э. П. Касаткина [3] дала удачную характеристику нетоксического зоба. Действительно, зоб может быть йоддефицитным, йоднедефицитным и смешанным, что, несомненно, определяет тактику лечения больных, но для этого надо быть уверенным в том, что одному больному надо назначить только препараты йода, а другому они не показаны.

Термин "йоднедефицитный зоб" лучше заменить "струмогенным зобом". Это тоже общее название, но оно все же указывает на возможную роль струмогенов в развитии зоба.

Следует, по-видимому, термин "нетоксический зоб" заменить термином "эутиреоидный зоб", так

как он более четко характеризует данное функциональное состояние. В расшифровке диагноза, на наш взгляд, следует указывать на йоддефицитный, струмогенный и йоддефицитно-струмогенный зоб, если к этому есть определенные показания. При обнаружении в щитовидной железе лимфоидной инфильтрации и при выраженном диффузном или узловом зобе на данном этапе знаний выявить первичность или вторичность этого патологического процесса не представляется возможным. Тактика ведения таких больных зависит от клинической картины заболевания.

Таким образом, представленный материал показывает, что существует еще много нерешенных вопросов по характеристике заболеваний щитовидной железы ввиду их гетерогенности, что, несомненно, затрудняет подбор адекватной терапии.

**Методы лечения.** Лечение больных с заболеваниями щитовидной железы при функциональных ее нарушениях обычно дает хорошие результаты. Широко используется медикаментозная терапия, а при тиреотоксикозе — и оперативное лечение. Хороший эффект в лечении больных диффузным токсическим зобом можно получить при лечении радиоактивным йодом, но, к сожалению, в последнее время этот метод незаслуженно забыт и используется редко.

При гипотиреозе любой этиологии применяют заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов. Только правильно подобранные доза и вид препарата могут дать хороший лечебный эффект. Следует учитывать не только степень выраженности гипотиреоза, но и возможные нарушения метаболизма тиреоидных гормонов в периферических тканях, поэтому назначение больным только тироксина, как это часто делается, может не привести к желаемому результату. Мы наблюдали больных с симптомами гипотиреоза, у которых назначение тироксина не уменьшало явления гипотиреоза даже при увеличении дозы препарата. Таким больным необходима комбинированная терапия тироксином и трийодтиронином в адекватных дозах, при этом тироксин следует назначать 1 раз в день в утренние часы, а трийодтиронин — дважды в день, учитывая быстрое выведение препарата из организма.

Наибольшие трудности представляет, конечно, подбор лекарственных препаратов при эутиреозе и структурных изменениях щитовидной железы. При йоддефицитном зобе больным назначают йодсодержащие препараты. При эутиреоидном зобе и структурных изменениях щитовидной железы назначение йодистых препаратов должно проводиться, как уже было указано, только с учетом степени тяжести йоддефицита, особенно детям и подросткам в период полового созревания, беременным женщинам, учитывая тот факт, что йод проходит через плаценту и поэтому может неблагоприятно влиять на функцию щитовидной железы плода. Детям при йоддефицитном зобе лучше рекомендовать назначение комбинированной терапии тироксином и йодидом калия.

Врожденные дефекты структуры щитовидной железы могут отмечаться на уровне этапов синтеза тиреоидных гормонов, что может приводить к фор-

мированию зоба по аналогичным механизмам, т. е. за счет дефицита йодной ауторегуляции (вследствие врожденного дефицита йода и стимуляции ТТГ). Назначение этим больным йодистых препаратов нецелесообразно. Больным назначают терапию тиреоидными препаратами, если выявляют признаки гипотиреоза. Такое лечение проводится и при струмогенном зобе, так как пока нет других подходов к лечению таких больных.

Следует учитывать, что хороший терапевтический эффект при лечении узлового или многоузлового зоба может быть получен при назначении тиреоидных препаратов только больным при явном клиническом и субклиническом гипотиреозе. В других случаях такое лечение может оказаться неэффективным. Этим больным показано оперативное лечение прежде всего ввиду возможного развития злокачественного образования. Кроме того, показано, что при рецидиве узлового зоба его структура не всегда соответствует морфологической картине основного заболевания, так как мо-

жет возникать и новый вид патологии, в том числе рак щитовидной железы [1].

Таким образом, краткое изложение некоторых актуальных вопросов, касающихся структурных и функциональных изменений щитовидной железы при ее патологии в плане трактовки диагноза и подходов к лечению, несомненно, может вызвать желание специалистов принять участие в обсуждении этой сложной проблемы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акинчев А. Л., Романчишен А. Ф. Актуальные проблемы современной эндокринологии. — СПб., 2001. — С. 256.
2. Кандрор В. И. // Пробл. эндокринол. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 3—10.
3. Касаткина Э. П. // Там же. — № 4. — С. 3—6.
4. Сингер П. // Эндокринология / Под ред. Н. Левина. — М., 1999. — С. 529—533.
5. Талантов В. В. // Пробл. эндокринол. — 1989. — Т. 39, № 4. — С. 43—45.
6. Algune F., Kosem M., Topa L. C. // 5-th European Congress of Endocrinology: Abstract Book. — Turin, 2001. — P. 747.
7. Stockigt J. R. // Thyroid Intern. — 2000. — N 2.

Поступила 21.09.01

## ◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.379-008.64-092-078.33

Л. Е. Панин, О. Н. Потеряева, О. С. Воронова, О. П. Шевкопляс, Л. М. Поляков

### ФРАГМЕНТ АПОЛИПОПРОТЕИНА В С ИНСУЛИНОПОДОБНОЙ ИММУНОРЕАКТИВНОСТЬЮ

Институт биохимии (дир. — акад. РАН Л. Е. Панин) СО РАН, Новосибирск

Целью данного исследования являлось иммунохимическое изучение фрагмента аполипопротеина В, обладающего инсулиноподобной иммунореактивностью. В статье его именовали как "пептид В". Пептид, выделенный методом электрофоретического элюирования, был использован для получения специфических антител. Антитела к пептиду В реагировали с аполипопротеином В-100, цельной сывороткой, сывороткой после осаждения  $\beta$ -липопротеинов и с супернатантом, полученным после удаления всех липопротеинов путем ультрацентрифугирования. Был оптимизирован метод ИФА для определения пептида В в сыворотке крови после осаждения  $\beta$ -липопротеинов. По сравнению со здоровыми донорами содержание пептида В в сыворотке крови больных СД типа 2 было достоверно выше. С увеличением индекса массы тела и длительности заболевания содержание пептида В возрастало.

The purpose of this study was immunochemical analysis of a fragment of apolipoprotein B with insulin-like immunoreactivity. We denoted it as peptide B. The peptide isolated by electrophoretic elution was used to obtain specific antibodies. Antibodies to peptide B reacted with apolipoprotein B-100, whole serum, serum after precipitation of  $\beta$ -lipoproteins, and with supernatant after removal of all lipoproteins by ultracentrifugation. Enzyme immunoassay was optimized for evaluation of serum peptide B after precipitation of  $\beta$ -lipoproteins. Serum concentrations of peptide B were increased in patients with type 2 diabetes mellitus in comparison with donors. The content of peptide B increased with increase of body weight index and disease duration.

Подавляющее большинство больных сахарным диабетом — СД (около 85%) страдают СД типа 2. В настоящее время полагают, что в патогенезе СД типа 2 основную роль играет не нарушение образования инсулина, а нарушение контроля инсулиновой секреции при действии естественных стимуляторов освобождения гормона [1]. Некоторые инсулиннезависимые формы диабета прямо связаны с преобладанием в крови веществ с контринсулярным эффектом [6]. Многие из этих веществ до сих

пор не идентифицированы и природа их остается неизвестной. Недавно нами было показано, что атерогенные фракции липопротеинов (ЛП) плазмы крови дают контринсулярный эффект, связанный со снижением поглощения глюкозы периферическими тканями, в первую очередь мышцами [3]. Показано, что ЛП низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности могут снижать продукцию инсулина  $\beta$ -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы [2]. Носителем контринсуляр-