

◆ ДИСКУССИЯ

© Э. П. КАСАТКИНА, 2002

УДК 616.441-002-092:612.017.1]-07-08

Э. П. Касаткина

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (ДИСКУССИЯ ПО ПОВОДУ СТАТЬИ В. В. ФАДЕЕВА, Г. А. МЕЛЬНИЧЕНКО, Г. А. ГЕРАСИМОВА "АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ: ПЕРВЫЙ ШАГ К КОНСЕНСУСУ")¹

Вопросы, обсуждаемые в дискуссионной статье "Аутоиммунный тиреоидит: первый шаг к консенсусу", безусловно, актуальны. В первую очередь актуальность обусловлена тем, что в последние годы наблюдается рост заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), в том числе среди детей и подростков. В связи с этим доля АИТ в структуре эндемического зоба увеличивается [2, 6, 7, 12, 16]. Данное обстоятельство, особенно в экологически загрязненных регионах, может быть, помимо отсутствия йодной профилактики, одной из причин нарастания тяжести зобной эндемии во многих регионах России. В то же время рост напряженности зобной эндемии независимо от причины этого явления, несомненно, приводит к увеличению частоты и тяжести тех заболеваний (состояний), которые довольно часто встречаются в регионах зобной эндемии. Главные из них — ухудшение состояния здоровья, нарушение репродуктивной функции женщин и, что особенно важно, снижение интеллектуального потенциала населения данного региона [3].

С учетом этих данных следует признать, что проблема АИТ имеет не только медицинское, но и серьезное социальное значение. Все это свидетельствует о том, что практическому здравоохранению совершенно необходимы четкие рекомендации по диагностике и лечению АИТ. В связи с этим следует поддержать авторов дискуссионной статьи в стремлении сформировать согласованное решение по вопросам диагностики и лечения АИТ. К сожалению, концепция авторов по данному вопросу, изложенная в дискуссионной статье, как мне кажется, не позволяет принять ее как основу консенсуса и требует широкого обсуждения.

Хотелось бы обратить внимание авторов и высказать свое мнение также по поводу манеры изложения данной статьи. На мой взгляд, общий тон статьи не соответствует ни рангу журнала, ни научному характеру статьи. Подобный характер изложения, как мне кажется, может использоваться лишь в популярной литературе.

Итак, в чем же суть представленной на обсуждение концепции? Коротко суммируя мнение авторов, можно выделить следующие вопросы.

1. В настоящее время, по мнению авторов дискуссионной статьи, имеет место значительная гипердиагностика АИТ, что обусловлено отсутствием высокоинформативных методов исследования, позволяющих однозначно установить диагноз данно-

го заболевания. С другой стороны, как считают авторы, до тех пор, пока у пациента нет симптомов клинически выраженного гипотиреоза, вообще нельзя признать АИТ заболеванием. В этом случае тратить средства на диагностику и лечение этого аутоиммунного процесса, который, по мнению авторов дискуссионной статьи, еще не является заболеванием, нецелесообразно.

2. В связи с тем что в настоящее время не существует методов лечения самого аутоиммунного процесса, терапию АИТ, как считают авторы дискуссионной статьи, следует проводить только на стадии клинического гипотиреоза. И в этом случае, по их мнению, уже не важна причина, приведшая к развитию гипотиреоза, т. е. диагноз заболевания, а важна лишь адекватность заместительной гормональной терапии. При этом авторы ссылаются на подобные подходы к лечению и диагностике доклинических стадий других аутоиммунных эндокринных заболеваний: сахарного диабета типа 1 и аутоиммунного гипокортицизма.

Согласиться с подобной точкой зрения наших уважаемых оппонентов не представляется возможным. Это утверждение прежде всего противоречит принципам профилактической медицины. В соответствии с этими принципами в настоящее время в мире проводятся многоцентровые исследования по разработке методов ранней диагностики (на доклинической стадии) сахарного диабета типа 1 с целью определения методов профилактики клинических форм заболевания. Пока предварительные результаты этих исследований нас не удовлетворяют, однако ни у кого не возникает мысли прекратить подобные научные разработки и рекомендовать не диагностировать сахарный диабет на ранних стадиях заболевания, а лечить только манифестные формы.

У пациентов с аутоиммунным гипокортицизмом терапия в настоящее время, действительно, проводится лишь на стадии клинически выраженного дефицита гормонов. Однако это обусловлено не позицией врачей относительно сроков начала терапии, а тем обстоятельством, что заподозрить и диагностировать наличие аутоиммунного адреналита на ранних стадиях заболевания чрезвычайно сложно. В тех же случаях, когда имеется реальная возможность ожидать развитие аутоиммунного адреналита и гипокортицизма, как, например, у пациентов с полигландулярным аутоиммунным синдромом, существуют настоятельные рекомендации по выявлению у них специфических антител с целью ранней диагностики и лечения скрытого гипокортицизма. Это позволяет избежать у пациентов, прежде всего на фоне стрессовых ситуаций, летальных исходов.

¹См. Пробл. эндокринол. — 2001. — № 4. — С. 7—13.

Итак, созерцательная позиция авторов дискуссионной статьи относительно ранних форм АИТ (не диагностировать и не лечить) неприемлема. Безусловно, АИТ не является таким тяжелым по течению и прогнозу заболеванием, как сахарный диабет типа I или гипокортицизм. Однако при данном заболевании существует другая не менее серьезная причина, которая заставляет нас активно заниматься вопросами раннего выявления и лечения АИТ на стадии клинически эутиреоидного зоба. Это возможность развития у любого пациента с данным заболеванием асимптоматической хронической гипотироксинемии.

Такая возможность существует у каждого пациента с зобом, так как фактически любой зоб независимо от причины является компенсаторной реакцией организма в ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов (ТГ). При длительном воздействии повреждающего фактора резервные компенсаторные возможности зобно-измененной железы истощаются, и дальнейшее увеличение ее размеров уже не в состоянии ликвидировать гипотироксинемия. В этом случае пациент с зобом длительное время может иметь легкий асимптоматический гипотиреоз, который усиливается в ситуациях, требующих более высокого уровня гормонов: на фоне стресса, пубертата и, что особенно важно, так как грозит серьезными последствиями, — на фоне беременности. Таким образом, длительно существующий зоб имеет тенденцию к развитию более выраженных форм гипотиреоза. Следует подчеркнуть, что у пациентов с АИТ склонность к гипотиреоидным состояниям в связи с деструктивным процессом в щитовидной железе и антитиреоидным эффектом антител к тиреопероксидазе возникает раньше и выражена в большей степени, чем при других вариантах диффузного нетоксического зоба [11–13, 16].

Особое беспокойство по поводу возможной скрытой гипотироксинемии вызывают женщины фертильного возраста с АИТ. Это обусловлено тем, что на фоне возникшей беременности потребность в ТГ и, следовательно, опасность развития гипотироксинемии значительно повышаются. У данной категории женщин, если диагноз АИТ у них не был установлен до наступления беременности и лечение в связи с этим не проводилось, это может быть причиной гипотироксинемии у плода на самых ранних сроках его развития (I триместр). Хорошо известно, что именно на этом этапе развития под контролем материнских ТГ, так как собственная железа еще не функционирует, начинается очень ответственный этап развития мозга будущего ребенка, закладываются основы интеллектуальных возможностей взрослого человека. Следовательно, дефицит ТГ в I триместре беременности, на фоне материнской гипотироксинемии, является причиной нарушения психомоторного развития у ее потомства, а в регионах зобной эндемии, где имеется большой процент подобных женщин, это приводит к снижению интеллектуального потенциала населения [8, 9, 11, 18].

При этом следует помнить, что заместительная гормональная терапия по поводу материнской гипотироксинемии, которая проводится на более

поздних сроках беременности, не в состоянии восстановить интеллектуальные способности ребенка. Следовательно, единственной мерой, способной предупредить дальнейшее снижение интеллектуального потенциала населения в регионах зобной эндемии, является проведение профилактических мероприятий, исключающих возможность развития гипотироксинемии (даже асимптоматической) у беременных. Безусловно, это потребует проведения адекватной йодной профилактики и мер по улучшению экологической обстановки в регионе, а также оптимизации системы тиреоидологической диспансерной службы. Особое внимание при организации тиреоидологической службы следует уделить женщинам фертильного возраста. При этом следует предусмотреть возможность проведения у женщин детородного возраста мероприятий по своевременному выявлению и лечению заболеваний щитовидной железы, прежде всего АИТ, а также скрининга на наличие специфических антитиреоидных антител у всех женщин на ранних сроках беременности.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что АИТ требует лечения на любой стадии заболевания. На стадии клинического гипотиреоза необходимость лечения с целью ликвидации симптомов тяжелого заболевания признают все. Однако и на ранней стадии заболевания (скрытого гипотиреоза) больной АИТ нуждается в лечении с целью исключения отрицательного влияния хронической гипотироксинемии на состояние здоровья, репродуктивную функцию и интеллектуальную активность самого пациента, а также интеллектуальный уровень потомства женщин с данным заболеванием. Итак, если мы признаем необходимость лечения АИТ на ранних стадиях заболевания, то, следовательно, должны признать необходимость и своевременной диагностики заболевания.

Следует согласиться с авторами дискуссионной статьи, что диагностика АИТ в условиях практического здравоохранения является довольно сложной задачей. Обусловлено это тем обстоятельством, что наиболее информативный метод диагностики — цитоморфологическое исследование пунктата щитовидной железы — является методом инвазивным и в связи с этим имеет определенные ограничения. Два других метода диагностики — определение уровня антител к щитовидной железе и УЗИ железы — не обладают такой степенью информативности, которая может позволить на основании данных только этих исследований у всех пациентов с подозрением на АИТ окончательно установить или отвергнуть диагноз.

Так, обнаружение у пациента с зобом невысокого титра специфических антител не дает основания установить диагноз АИТ. При повторном обследовании довольно часто антитела у них не обнаруживаются. Вероятнее всего, низкий уровень антител может отражать лишь начало аутоиммунного процесса в железе, который не всегда прогрессирует в истинное аутоиммунное заболевание. В случае прогрессирования аутоиммунного процесса и развития АИТ титр антител, прежде всего к ТПО, значительно повышается. С целью выработки более адекватного отношения к так называемому ан-

тителоносительству хотелось бы обратить внимание специалистов на то, что в регионах с высоким уровнем антителоносительства через несколько лет может наблюдаться "всплеск" аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [6]. Из этих данных следует, что наличие антител не однозначно диагнозу АИТ. Однако наличие диагностически значимого уровня специфических антител к тиреопероксидазе является достаточно информативным методом диагностики заболевания [14].

Сонографические признаки АИТ, определяемые у пациентов с классическими признаками заболевания, также не являются строго специфичными только для данного заболевания. Подобные признаки обнаруживаются и при других заболеваниях щитовидной железы. В то же время у части пациентов, обычно с малыми сроками заболевания, даже при наличии типичных для АИТ цитоморфологических данных эти признаки не выявляются. Можно предположить, что на начальных этапах заболевания отсутствие типичных сонографических признаков свидетельствует о сохранности тиреоидной ткани. При большей давности заболевания усиливаются процессы фиброзирования стромы железы, и это приводит к изменению сонографической картины.

Таким образом, при значительной давности заболевания эти доступные и неинвазивные методы исследования достаточно информативны. Сочетание высокого уровня специфических антител с типичной сонографической картиной позволяет без сомнения установить диагноз АИТ. Во всех остальных случаях, особенно при небольших сроках заболевания, с целью верификации заболевания следует проводить пункционную биопсию и цитоморфологическое исследование пунктата. Наличие выраженной обильной инфильтрации стромы железы лимфоидными элементами различной степени зрелости и плазмочитами, а также образование лимфоидных фолликулов, клеток Ашкенази—Гюртле являются достоверными признаками АИТ. В настоящее время тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия с целью диагностики АИТ используется достаточно широко, в том числе и у детей. Метод высокоинформативен, малотравматичен и в руках профессионалов достаточно безопасен [1, 7, 10, 17].

Дискуссия по вопросам АИТ не ограничивается лишь обсуждением вопросов диагностики и лечения данного заболевания у взрослых пациентов. Довольно часто можно слышать о том, что данная патология у детей и подростков встречается достаточно редко, что заболевание в этой возрастной группе характеризуется частыми спонтанными ремиссиями и имеет вполне благоприятный прогноз. В связи с подобными представлениями о течении заболевания кажется естественным мнение об отсутствии необходимости ранней диагностики и лечения АИТ у детей и подростков. Однако опыт нашей коллектива (Э. П. Касаткина, В. Н. Соколовская, Д. Е. Шилин, Г. А. Рюмин, Л. Н. Самонова), активно занимающегося в течение многих лет вопросами тиреоидологии, не позволяет нам согласиться с подобной точкой зрения. По нашим данным, АИТ в детском и особенно в подростковом возрасте — достаточно распространенное заболевание, склонное к прогрессированию, и доля АИТ в

структуре зоба высока [4—6]. Данные литературы подтверждают наше мнение о значительной распространенности АИТ и что особенно важно о высокой склонности заболевания к гипотиреоидным состояниям. Так, по данным М. Rallison и соавт., при повторном обследовании пациентов, заболевших АИТ в детстве, через 20 лет у большинства из них был вновь подтвержден диагноз и у 33% выявлен гипотиреоз, что свидетельствует о прогрессировании заболевания. Лишь у 27% повторно обследованных диагноз АИТ подтвержден не был, т. е. вероятнее всего, имела место ремиссия заболевания [12, 15]. Следовательно, мнение некоторых специалистов по поводу тенденции к спонтанной ремиссии заболевания у большинства детей и подростков с АИТ оказалось несостоятельным.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что выявление АИТ у детей и подростков с зобом становится очень важной и ответственной задачей практического здравоохранения. В то же время следует подчеркнуть, что именно в этой возрастной группе в связи с малыми сроками заболевания диагностировать АИТ значительно сложнее, чем у взрослых пациентов. Данные литературы и наш собственный опыт подтверждают данный факт. Так, не более чем у 20% пациентов с верифицированным диагнозом АИТ (данные цитоморфологического исследования) выявляются типичные сонографические признаки заболевания и лишь у половины — диагностически значимый уровень специфических антител [4, 12].

Следовательно, именно в этой возрастной группе чаще всего с целью уточнения диагноза приходится прибегать к инвазивному методу исследования — пункционной биопсии с цитоморфологическим исследованием пунктата. К сожалению, и данный метод диагностики АИТ при небольших сроках заболевания имеет низкий уровень информативности. Учитывая данное обстоятельство, целесообразно в сомнительных случаях через 6—12 мес подвергнуть пациента повторному исследованию. Только такой подход к диагностике АИТ в детском и подростковом возрасте позволит своевременно выявить и назначить лечение на доклинической стадии заболевания.

Целесообразность ранней терапии АИТ у детей и подростков обусловлена тем, что ТГ в этом возрасте играют чрезвычайно важную роль: регулируют рост и развитие ребенка, интеллектуальную и физическую работоспособность, поддерживают нормальное функционирование иммунной системы. Снижение функциональной активности щитовидной железы в этот период жизни, безусловно, отразится на состоянии здоровья и осложнит процесс школьного обучения. И еще очень важное обстоятельство требует раннего начала терапии в тех случаях, когда АИТ возникает у девочек в пубертатном периоде. В ближайшие годы эти девочки вступят в фертильный период жизни, и в случае прогрессирования заболевания у них могут иметь место бесплодие, невынашивание беременности или рождение ребенка с дефектами психоневрологического развития.

Итак, АИТ в любой возрастной группе является достаточно распространенным заболеванием, имеющим склонность к развитию и прогрессированию

гипотироксинемии. Рост числа больных АИТ, влияние гипотироксинемии, даже асимптоматической, на состояние здоровья, репродуктивную функцию, интеллектуальную и физическую работоспособность, а также на уровень интеллектуального развития потомства женщин с данной патологией — все это определяет проблему АИТ как чрезвычайно актуальную. Учитывая разноречивый характер мнений относительно вопросов своевременной диагностики и сроков начала терапии, дискуссия по данным вопросам с целью принятия в итоге согласованного решения чрезвычайно необходима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронштейн М. Э. // Пробл. эндокринол. — 1999. — Т. 45. № 5. — С. 34—38.
2. Вольпе Р. // Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана: Пер. с англ. — М., 2000. — С. 140—172.
3. Касаткина Э. П. // Пробл. эндокринол. — 2000. — Т. 47. № 4 — С. 3—6.
4. Рюмин Г. А. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: оптимизация диагностики у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
5. Соколовская В. Н. Ювенильное увеличение щитовидной железы. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидные взаимоотношения. Диагностика. Терапия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986.

6. Шилин Д. Е. Заболевания щитовидной железы у детей и подростков в условиях йодной недостаточности и радиационного загрязнения среды: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2002.
7. Fukino O., Tamai H., Kumai M. et al. // Acta Endocrinol. — 1982. — Vol. 100, N 2. — P. 231—236.
8. Glinioer D. // Endocrinol. Rev. — 1995. — Vol. 18. — P. 404—431.
9. Glinioer D. // The Thyroid and Environmental Merk European Thyroid Symposium. — Budapest, 2000. — P. 121—133.
10. Godinho-Matos L., Kocjan G., Kurtz A. // J. Clin. Pathol. — 1992. — Vol. 45, N 5. — P. 391—395.
11. Haddow J. E., Polomaki G. E., Allan W. C. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 549—555.
12. Marwaha R. K., Tandon N., Korak A. K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3798—3802.
13. Mizukami Y., Michigishi T., Kawato M. et al. // Human Pathol. — 1992. — Vol. 23, N 9. — P. 980—988.
14. NACB. International Thyroid Testing Guidelines. Implication for Clinical Practice. — Los Angeles, 2001.
15. Rallison M. L., Dobins B. M., Meikle W. A. et al. // Am. J. Med. — 1991. — Vol. 91. — P. 363—370.
16. Roth C., Scortea M., Stubbe P. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 105. — P. 66—96.
17. Sakurada N. // Bul. Tokyo Med. Dent. Univ. — 1979. — Vol. 26, N 4. — P. 279—286.
18. Wasserstrum N., Anania C. A. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 43. — P. 353—358.

Поступила 03.01.02

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.154:577.175.328]-008.61-092:612.017.1]-078.33

И. А. Иловайская, И. В. Крюкова, Ю. М. Кеда, Е. Е. Макаровская, В. И. Кандрор, Е. И. Марова

РОЛЬ АНТИГИПОФИЗАРНЫХ АНТИТЕЛ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

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

С целью оценки возможной роли аутоиммунных нарушений в патогенезе гиперпролактинемии изучались показатели гуморального иммунитета — антитела к поверхностным антигенам клеток аденогипофиза (АПАГ) и антитела к пролактину (Пrl) — у 26 больных с идиопатической гиперпролактинемией (1-я группа), у 32 больных с пролактиномами (2-я группа), а также у 12 беременных с физиологической гиперпролактинемией (3-я группа). АПАГ были выявлены у 38,5—76,9% пациенток в 1-й группе, у 18,7—29% — во 2-й и не найдены ни у одной пациентки в 3-й группе (с использованием клеток аденогипофиза крыс — клеток пролактиномы человека соответственно). Преобладание АПАГ-позитивных пациенток в группе идиопатической гиперпролактинемии по сравнению с пролактиномами было статистически достоверным ($p < 0,001$). При использовании лактотрофов по сравнению с клетками аденогипофиза крыс у больных с идиопатической гиперпролактинемией АПАГ обнаруживались также достоверно чаще ($p = 0,011$). У подавляющего большинства пациенток присутствие антител к Пrl не совпадало с наличием АПАГ, т. е. обнаруживаемые АПАГ и аутоантитела к Пrl являются различными видами антител. Присутствие антител к поверхностным антигенам лактотрофов, выявленное в нашем исследовании у значительного числа пациенток 1-й группы, позволяет предположить, что одной из причин идиопатической гиперпролактинемии могут быть аутоиммунные нарушения.

For evaluating the probable role of autoimmune disorders in the pathogenesis of hyperprolactinemia, humoral immunity parameters (antibodies to surface antigens of adenohypophysis cells - ASAG - and to prolactin - Prl) were studied in 26 patients with idiopathic hyperprolactinemia (group 1), 32 with prolactinomas (group 2), and 12 pregnant women with physiological hyperprolactinemia (group 3). Using rat adenohypophysis and human prolactinoma cells, respectively, ASAG were detected in 38.5-76.9% patients in group 1, 18.7-29% in group 2, and in none of the women in group 3. The predominance of ASAG-positive patients in the idiopathic hyperprolactinemia group in comparison with prolactinoma patients was statistically significant ($p < 0.001$). Using lactotrophs instead of rat adenohypophysis cells, ASAG were also detected significantly more often in the patients with idiopathic hyperprolactinemia ($p = 0.11$). The presence of antibodies to Prl in the overwhelming majority of patients did not coincide with the presence of ASAG, which means that ASAG and autoantibodies to Prl are different antibody types. The presence of antibodies to surface lactotroph antigens detected in many patients of group 1 suggests that autoimmune disorders can be one of the causes of idiopathic hyperprolactinemia.