© И. А. ВАСИЛЕВСКАЯ, И. О. ТОМАШЕВСКИЙ, 1999

УДК 616.441-002-092:092:612.071.1]-053.2-073.537

И. А. Василевская, И. О. Томашевский

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕИНВАЗИВНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНТРАТИРЕОИДНОГО ЙОДА У ДЕТЕЙ

Московская детская клиническая больница № 13 им. Н. Ф. Филатова (главный врач — канд. мед. наук Г. Н. Лукин), Радиоизотопная лаборатория (зав. — канд. мед. наук И. О. Томашевский) клинической больницы Центральной медико-санитарной части № 119 (главный врач — канд. мед. наук С. Г. Алонов) Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Минздраве Российской Федерации, Москва—Химки

Обследовано 67 детей (55 девочек и 12 мальчиков) в возрасте от 5 до 16 лет, у 28 из которых был диагностирован аутоиммунный тиреоидит (АТ), а у 39 — диффузный нетоксический зоб (ДНЗ). Диагноз ставили на основании анамнеза, результатов осмотра и пальпации щитовидной железы (ЩЖ), данных ультразвукового исследования органа, наличия (при АТ) или отсутствия (при ДНЗ) антител к тиреоглобулину и микросомальной фракции по иммуноферментному методу на наборах фирмы "Boehringer Mannheim". Диагноз АТ был подтвержден у всех больных цитоморфологически. У всех обследованных определяли концентрацию интратиреоидного стабильного йода (ИСЙ) с использованием отечественного неинвазивного рентгенофлюоресцентного анализатора.

У детей с АТ, подтвержденным цитоморфологически, выявлено существенное снижение концентрации ИСЙ (в 46% случаев уровень ИСЙ ниже порога методики, а в 54% — составляет 120 ± 10 мкг/г), определяемой неинвазивно с помощью отечественного анализатора, что доказывает высокую информативную ценность разработанной технологии исследования при названном заболевании.

При увеличенной ЩЖ у детей определение уровня ИСЙ позволяет проводить дифференциальную диагностику между гипертрофической формой АТ и ДНЗ: снижение концентрации ИСЙ ниже 200 мкг/г характерно для АТ; при ДНЗ у детей в Москве концентрация ИСЙ составляет 500 ± 40 мкг/г.

Sixty-seven children (55 girls and 12 boys) aged 5-16 years were examined. Autoimmune thyroiditis (AT) was diagnosed in 28 and diffuse nontoxic goiter (DNG) in 39. The diseases were diagnosed on the basis of case history, results of examination and palpation of the thyroid, ultrasonic findings, presence of antibodies to thyroglobulin (in AT) or their absence (in DNG), and the microsomal fraction detected by enzyme immunoassay using Boehringer Mannheim kits. AT diagnosis was confirmed cytomorphologically in all patients. Intrathyroid stable iodine (ISI) was measured by a Russian noninvasive x-ray fluorescent analyzer. ISI concentration was notably decreased in children with autoimmune thyroiditis confirmed by cytomorphological methods: below the threshold level of the method in 46% cases and 120±10 mcg/g in 54%. This confirms a high informative value of the proposed method in this disease. Measurements of ISI in children with enlarged thyroid helps differentiate the hypertrophic form of AT from DNG: ISI concentration under 200 mcg/g is characteristic of AT, while in DNG the concentration of ISI in Moscow children is 500±40 mcg/g (M±m).

Трудности распознавания аутоиммунного тиреоидита (АТ), особенно у детей, общеизвестны. Минимальная клиническая симптоматика и низкая чувствительность лабораторно-инструментальных методов диктуют необходимость цитоморфологической верификации диагноза. До пункционной биопсии с последующим цитологическим исследованием целесообразно проведение ряда более простых, неинвазивных методов диагностики с целью отбора детей с подозрением на АТ. Такими методами могут быть ультразвуковое сканирование [5] и рентгенофлюоресцентное определение концентрации интратиреоидного стабильного йода (ИСЙ) [2—4].

Следует подчеркнуть, что в типичных случаях АТ может быть выявлен на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ) по диффузному снижению эхогенности в сочетании с неоднородной, слоистой структурой эхо-изображения щитовидной железы (ЩЖ). Однако у детей с АТ основные ультразвуковые признаки в дебюте этого заболевания часто отсутствуют [5], а у взрослых встречаются лишь в 69% случаев [8]. Это, по-видимому, связано с тем, что, кроме классического варианта АТ, имеют место другие формы этого заболевания, при которых гистологическая картина тиреоидной ткани более сохранна [1]. Данное обстоятельство влияет на эхо-сигнал таким образом, что описанные выше ультразвуковые признаки АТ при проведении стандартного исследования отсутствуют. В связи с этим разработаны новые способы ультразвуковой диагностики АТ с использованием доплерометрии [5], которые должны существенно улучшить распознавание этого патологического состояния.

Многочисленными экспериментальными работами доказано наличие существенного дефицита ИСЙ при АТ [6, 7, 9]. Это связано с тем, что при этом заболевании имеется патологический процесс, приводящий к резкому уменьшению уровня тиреоглобулина, а также к снижению функции депонирования йодсодержащих тиреоидных гормонов и, следовательно, к дефициту ИСЙ. В непораженной же ткани ЩЖ 80% всего ИСЙ находится в тиреоглобулине коллоида в связанном с тиреоидными гормонами состоянии и только 20% йода присутствует в основном в тиреоцитах в виде неорганического йода и некоторых органических йодных компонентов [9].

После изобретения в 1968 г. в США прибора, который был назван рентгенофлюоресцентным сканером и позволял получать сканограммы ЩЖ по всему ИСЙ без введения индикаторов, в том числе и радиоактивных изотопов, P. Hoffer и соавт. [6] была показана возможность распознавания АТ с помощью названного устройства.

В 1991 г. нами впервые в России был создан серийный рентгенофлюоресцентный анализатор

(РФА) ИСЙ, который с 1992 г. успешно используется в клинической больнице Центральной медико-санитарной части № 119 Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем. Прибор представляет собой датчик, крепящийся к серийному сканеру, позволяющий измерять концентрацию стабильного йода (в мкг/г) в участках ЩЖ или во всем органе, а также проводить сканирование без введения индикаторов, в том числе радиоактивных изотопов, на основе рентгеновской флюоресценции [2—4]. Применение нами названного анализатора в амбулаторных условиях у 3000 взрослых лиц позволило сделать заключение о том, что эта технология позволяет диагностировать АТ в 96% случаев [4].

Целью настоящей работы было изучить возможности диагностики АТ с использованием неинвазивного рентгенофлюоресцентного определения концентрации интратиреоидного йода у детей.

Материалы и методы

Обследовано 67 детей (55 девочек и 12 мальчиков) в возрасте от 5 до 16 лет, у 28 из которых был диагностирован АТ, а у 39 — диффузный нетоксический зоб (ДНЗ).

Диагноз ставили на основании анамнеза, результатов осмотра и пальпации ЩЖ, данных УЗИ органа, наличия (при АТ) или отсутствия (при ДНЗ) антител к тиреоглобулину (АТГ) и микросомальной фракции (АМФ) по иммуноферментному методу на наборах фирмы "Boehringer Mannheim". Диагноз АТ был подтвержден у всех больных цитоморфологически (см. таблицу).

У всех обследованных была определена концентрация ИСЙ с использованием неинвазивного РФА [4].

Результаты и их обсуждение

Выявлено, что у тех детей, у которых цитоморфологически установлен диагноз АТ, объем ЩЖ был достоверно больше, чем при ДНЗ, в крови имелись АТГ и АМФ, а признаки аутоиммунного процесса при УЗИ отмечены только в 46% случаев (см. таблицу). Именно у этих больных концентрация ИСЙ была ниже порога обнаружения применяемой технологии РФА. Это объясняется тем, что, по-видимому, в этом случае имел место классический АТ с деструкцией коллоида, который является основным хранителем гормонального ИСЙ. Разрушением коллоида тиреоидных фолликулов, изменяющим эхо-сигнал, можно объяснить наличие типичной картины АТ при УЗИ — диффузного снижения эхогенности. В 54% случаев АТ концентрация ИСЙ составляет 120 ± 10 мкг/г, что существенно ниже, чем при ДНЗ (500 ± 40 мкг/г). Это можно объяснить тем, что у этих детей скорее всего имеется лимфаматозный вариант АТ, при котором структура ЩЖ менее изменена патологическим процессом и поэтому не выявляется при УЗИ.

Концентрация интратиреоидного йода у детей с АТ и ДНЗ ($M \pm m$)

Показатель	АТ	ДНЗ
Число обследованных	28	39
Концентрация интратиреоидного йода, мкг/г	У 13 — ниже 50, у 15 — 120 ± 10*	У 39 — 500 ± 40*
Результаты УЗИ ЩЖ	Увеличение объема до 186 ± 16%**, признаки аутоиммунного процесса у 13	Увеличение объема до 125 ± 7%**, нет признаков аутоиммунного процесса
АТГ	Есть	Нет
АМФ	Есть	Нет
Цитологическое заключение	Картина АТ	Не проводилось

Примечание. Звездочки — достоверность различий между показателями: одна — при $p < 0{,}001$, две — при $p < 0{,}01$.

Таким образом, выявлено, что при АТ у детей уровень ИСЙ во всех случаях существенно снижен, хотя ультразвуковые признаки этого заболевания выявляются только у 46% больных. Надо отметить, что концентрация ИСЙ в нормальной ткани для Москвы составляет 380 ± 30 мкг/г [4]. Как видно из таблицы, при АТ у детей этот показатель снижен по сравнению с представленной нормой более чем в 3 раза, а по сравнению с ДНЗ — более чем в 4 раза.

Полученные нами результаты полностью совпали с данными Y. Imanishi и соавт. [7], которые определили концентрацию ИСЙ во фрагментах удаленной ЩЖ 7 больных АТ с помощью самого точного метода — нейтрон-активационного анализа. Полученный показатель составлял 138 ± 24 мкг/г с колебаниями от 41 до 220 мкг/г и был в 4 раза ниже, чем в нормальной ткани (565 ± 75 мкг/г).

Возникает вопрос о минимальном значении концентрации ИСЙ, при которой можно заподозрить АТ у детей. Математическая обработка полученных нами результатов позволяет сделать заключение о том, что у детей и взрослых это значение равно 200 мкг/г. Такой же минимальный уровень йодирования тиреоглобулина был получен рассчетным путем и другими исследователями [9]. Нами также выявлено, что при концентрации ИСЙ от 100 мкг и ниже надежность диагностики АТ составляет 96%.

Таким образом, возможно, при диагностике АТ неинвазивное определение уровня ИСЙ с помощью отечественного РФА имеет приоритетное значение и позволяет распознавать это заболевание на ранних этапах, когда в крови еще не выявляются АТГ и АМФ, а также отсутствуют признаки аутоиммунного процесса при ультразвуковой диагностике. Исследования в этом направлении продолжаются для уточнения чувствительности, специфичности и точности неинвазивного определения ИСЙ.

Практическая значимость настоящей работы состоит в том, что при увеличенной ЩЖ у детей определение уровня ИСЙ позволяет проводить дифференциальную диагностику между гипертрофической формой АТ и ДНЗ: снижение концентрации ИСЙ ниже 200 мкг/г характерно для АТ. При ДНЗ у детей в Москве концентрация ИСЙ составляет 500 ± 40 мкг/г.

Выводы

1. У детей с АТ, подтвержденным цитоморфологически, выявлено существенное снижение концентрации ИСЙ (в 46% случаев уровень ИСЙ ниже порога методики, а в 54% — составляет 120 ± 10 мкг/г), определяемой неинвазивно с помощью отечественного анализатора, что доказывает высокую информативную ценность разработанной технологии исследования при названном заболевании.

2. При увеличенной ЩЖ у детей определение уровня ИСЙ позволяет проводить дифференциальную диагностику между гипертрофической формой АТ и ДНЗ: снижение концентрации ИСЙ ниже 200 мкг/г характерно для АТ; при ДНЗ у детей в Москве концентрация ИСЙ составляет 500 ± 40 мкг/г.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бронштейн М. Э.* // Пробл. эндокринол. — 1991. — № 2. — С. 6—10.
2. *Томашевский И. О., Томашевский Д. И.* / Мед. радиол. — 1991. — № 3. — С. 19—22.
3. *Томашевский И. О., Томашевский Д. И.* // Там же. — № 6. — С. 17—20.
4. *Томашевский И. О.* // Пробл. эндокринол. — 1996. — № 3. — С. 29—32.
5. *Шилин Д. Е., Касаткина Э. П., Пыков М. И.* и др. // Актуальные проблемы эндокринологии. Тезисы докладов 3-го Всероссийского съезда эндокринологов. — М., 1996. — С. 173.
6. *Hoffer P. B., Bernstein J., Gottschalk A.* // Semin. Nucl. Med. — 1971. — Vol. 1, N 3. — P. 379—389.
7. *Imanishi Y., Ehara N., Mori J.* et al. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1991. — Vol. 15, N 2. — P. 287—290.
8. *Kasagi J., Kobe I.* // Thyroid int. — 1995. — N 5/6. — P. 3—5.
9. X-ray Fluorescent Scanning of the Thyroid / Eds M. H. Jonckheer, F. Deconinck. — Boston, 1983.

Поступила 03.03.98

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.441-006.5-053.2-08

Т. Е. Таранушенко, А. Я. Панфилов, С. А. Догадин

ЛЕЧЕНИЕ ДИФФУЗНОГО ЭУТИРЕОИДНОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ

Красноярская государственная медицинская академия, Краевая детская клиническая больница, Краевой эндокринологический центр

Высокая распространенность диффузного эутиреоидного зоба и недостаточная эффективность консервативной терапии, направленной на нормализацию тиреоидного объема, определяют необходимость анализа и поиска оптимальных методов лечения. Проведен анализ результатов лечения тироксином и йодидом калия (антиструмином) 110 детей с диффузным эутиреоидным зобом, проживающих в регионе с йодным дефицитом средней степени тяжести. Диагноз верифицирован клиническими данными, ультразвуковым и гормональным исследованиями. Установлено, что на фоне приема тироксина и антиструмина динамика тиреоидного объема может быть разнонаправленной, т. е. зобно-измененная щитовидная железа может уменьшаться в размерах, увеличиваться, достигать нормы или оставаться без изменений. Терапевтическое воздействие тироксина и антиструмина на степень снижения тиреоидного объема и частоту положительных результатов при длительности лечения до 6 мес достоверно не различается. Тироксин в дозе 2—2,5 мкг/кг в сутки способствовал уменьшению и нормализации объема щитовидной железы. Эффективность использования тироксина достоверно возрастала при назначении препарата более чем на 6 мес. Йодид калия (антиструмин) в дозе 2000 мкг в неделю (что эквивалентно 200 мкг йода в сутки) приводил к уменьшению размеров зоба и нормализации объема железы. Наиболее благоприятные результаты достигнуты при лечении антиструмином сроком до 6 мес. При более продолжительном приеме препарата отмечена тенденция к увеличению частоты нежелательных эффектов лечения (увеличение тиреоидного объема).

High prevalence of diffuse euthyroid goiter and inefficiency of conservative treatment aimed at normalization of thyroid volume necessitate search for optimal methods of treatment.

Results of thyroxin and potassium iodide (antistrumin) therapy of 110 children with diffuse toxic goiter, living in a region with medium-grave iodine deficiency, are analyzed. The diagnosis was verified by clinical data, ultrasonic examinations, and hormone measurements.

Changes in the volume of the thyroid under the effect of thyroxin and antistrumin therapy could be variously directed: the involved thyroid might enlarge, shrink, or not change at all. Therapeutic effects of thyroxin and antistrumin on the degree of thyroid decrease and incidence of positive results after 6-month therapy were virtually the same.

Thyroxin in a daily dose of 2.0-2.5 μg/kg promoted a decrease and normalization of the thyroid size. Efficacy of thyroxin significantly increased if it was used longer than for 6 months.

Potassium iodide (antistrumin) in a weekly dose of 2000 μg (equivalent to daily 200 μg iodine) led to decrease of goiter size and normalization of the thyroid volume. The best results were observed after a no more than 6-month course of treatment. A longer course brought about a tendency to a higher incidence of untoward effects (enlargement of the thyroid).

До настоящего времени отсутствует единый подход к консервативной терапии диффузного эутиреоидного зоба у детей. Варианты лечебной тактики различны: монотерапия тироксином (T_4), монотерапия физиологическими дозами йода, комбинация левотироксина с йодом. Каждый из указанных методов лечения имеет как преимущества, так и недостатки.

Положительный эффект T_4 при зобе связывают с прекращением стимулирующего влияния тиреотропного гормона (ТТГ) на щитовидную железу, нормализацией интратиреоидального кровотока и восстановлением морфологической структуры (уменьшением размеров фолликулярных клеток). Однако после прекращения приема препарата за относительно короткий срок (несколько недель) может развиться "синдром отмены" с увеличением объема щитовидной железы из-за снижения уровня интратиреоидального йода на фоне лечения T_4. К недостаткам монотерапии T_4 относят также возможность индуцирования гипертиреоза и необходимость коррекции дозы вследствие различных обстоятельств (присоединение других заболеваний, прием лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм тиреоидных гормонов и т. д.) [2, 3, 6, 7, 9, 13].

Применение препаратов йода с лечебной целью также оказывает положительное влияние на тиреоидную структуру (предупреждает гипертрофию и гиперплазию щитовидной железы, которые