

22. Gazdar A. F., Carney D. N., Becker K. L. et al. // Recent Results Cancer Res. — 1985. — Vol. 99. — P. 167—174.
23. Geiger J. D., Thompson N. W. // Otolaryngol. Clin. N. Amer. — 1996. — Vol. 29, N 4. — P. 711—719.
24. Gorlin R. J., Sedano H. O., Vickers R. A. et al. // Cancer. — 1968. — Vol. 22. — P. 293.
25. Grauer A., Raue F., Gagel R. F. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Amer. — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 613—635.
26. Graze K., Spiler I. J., Tashjian A. H. Jr. et al. // N. Engl. J. Med. — 1978. — Vol. 299. — P. 980—985.
27. Hazard J., Hawk W., Crile G. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1959. — Vol. 19. — P. 152—161.
28. Hennessey J. F., Wells S. A. Jr., Ontjes D. A., Cooper G. W. // Ibid. — 1974. — Vol. 39. — P. 487—495.
29. Ledger G. A., Khosla S., Lindor N. M. et al. // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P. 118—124.
30. Lips C. J. M., Landsvater R. M., Hoepfener J. W. M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 828—835.
31. Marzano L. A., Porcelli A., Biondi B. et al. // J. Surg. Oncol. — 1995. — Vol. 59. — P. 162—168.
32. Melvin K. E. W., Tashjian A. H. Jr. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA — 1968. — Vol. 59. — P. 1216—1222.
33. Modigliani E., Vassen H. M., Raue K. et al. // J. Intern. Med. — 1995. — Vol. 238. — P. 363—367.
34. Moley F. J. // Surg. Clin. N. Amer. — 1995. — Vol. 75, N 3. — P. 405—420.
35. Mulligan L. M., Kwok I. B. J., Healey C. S. et al. // Nature — 1993. — Vol. 363. — P. 458—460.
36. Norton J., Froome L., Farrell R. E., Wells S. A. // Surg. Clin. N. Amer. — 1979. — Vol. 59, N 1. — P. 109—118.
37. O'Riordain D. S., O'Brien T., Weaver A. L. et al. // Surgery — 1994. — Vol. 116. — P. 1017—1023.
38. Sipple J. H. // Henry Ford Hosp. Med. J. — 1961. — Vol. 31. — P. 163—166.
39. Telander R. L., Zimman D., Van Heerden J. A. et al. // Pediat. Surg. — 1986. — Vol. 21. — P. 1190—1194.
40. Thomas P. M., Gagel R. F. // Endocrinologist. — 1994. — Vol. 4. — P. 140—146.
41. Verdy M., Weber A. M., Roy C. C. et al. // J. Pediat. Gastroenterol. Nutr. — 1982. — Vol. 1. — P. 603—607.
42. Wells S. A., Chi D. D., Toshima K. et al. // Ann. Surg. — 1994. — Vol. 220. — P. 237—247.
43. Williams E. D. // J. Clin. Pathol. — 1966. — Vol. 19. — P. 114—118.
44. Williams E. D., Pollack D. J. // J. Pathol. Bacteriol. — 1966. — Vol. 91. — P. 71—80.
45. Woheek N., Cote G. J., Evans D. B. et al. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Amer. — 1966. — Vol. 25, N 1. — P. 1—25.
46. Wolfe H. J., Melvin K. E. W., Cervi-Skinner S. J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1973. — Vol. 289. — P. 437—441.
47. Wolfe H. J., Voelkel E. F., Tashjian A. H. Jr. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1974. — Vol. 38. — P. 688—694.

Поступила 02.03.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.441-008.61

А. П. Калинин, В. С. Лукьянчиков, Нгуен Кхань Вьет

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТИРЕОТОКСИКОЗА (ЛЕКЦИЯ)

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Среди современных медико-социальных проблем одной из самых актуальных является патология щитовидной железы (ЩЖ). Это связано с тем, что суммарная частота различных форм этой патологии даже вне зон эндемии составляет не менее 20% общей заболеваемости. В эндемичных по зобу регионах, где проживает примерно 1/3 человеческой популяции, эта цифра нередко превышает 50%.

С точки зрения эпидемиологии главными тиреоидными нозологиями являются эндемический и узловый зоб и аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Однако у клиницистов безупречно ЩЖ ассоциируются с гипотиреозом и тиреотоксикозом с акцентом на последнем. Объясняется это тем, что отдельные симптомы практически всех болезней, точнее имеющиеся при любом заболевании психоэмоциональные и нейровегетативные расстройства, атрибутируют формальные признаки синдрома тиреотоксикоза (СТ). К тому же, как следует из классификации, СТ связан не только с патологией ЩЖ, но может сопровождать дисплазию или неоплазию многих других органов и тканей. Таким образом, диагностика тиреотоксикоза является важной задачей для любого практического врача независимо от специальности.

Определение, номенклатура, эпидемиология и классификация СТ

Тиреотоксикозом называют совокупность патофизиологических, клинко-лабораторных и анатомо-морфологических нарушений, возникающих вследствие избытка тиреоидных гормонов и (или) их усиленного действия на ткани, органы и системы.

Чаще всего (в 75—80%) СТ ассоциируется с диффузным токсическим зобом (ДТЗ). Однако на

практике эта цифра еще больше, поскольку ряд других морфологических и этиопатогенетических вариантов СТ имеют с ДТЗ эволюционную связь или другие общие позиции.

Эпидемиология болезней ЩЖ зависит от многих факторов и условий: геохимических, демографических, социальных, экологических, климатических и др. В наибольшей степени на частоту тиреоидной патологии влияет потребление йода. Например, частота эндемического и узлового зоба повышена в йоддефицитных регионах, а частота ДТЗ, АИТ и других аутоиммунных тиреопатий больше в местах с высоким содержанием и потреблением йода. В силу многочисленных и не всегда понятных влияний на тиреоидную заболеваемость данные разных авторов о частоте СТ значительно различаются. У женщин этот показатель варьирует от 1 до 3%, среди мужчин он на порядок ниже. Заболеваемость составляет 5—6 случаев на 100 000 населения в год.

Этиопатогенетическая классификация тиреотоксикоза¹

А. Тиреотоксикоз вследствие усиленной секреции тиреоидных гормонов ЩЖ

1. ДТЗ (болезнь Грейвса, болезнь Перри)
2. Многоузловой токсический зоб
3. Токсическая аденома ЩЖ (болезнь Пламмера)
4. Йодиндуцированный тиреотоксикоз (йод-Базедов)
5. ТТГ-секретирующая аденома гипофиза

¹Обобщенные и дополненные данные.

6. Синдром неадекватной секреции ТТГ (частичная резистентность ТТГ-секретирующих клеток гипофиза к тиреоидным гормонам)

7. Повышенная чувствительность ТТГ-рецепторов ЩЖ

8. Тиреотоксикоз при раке ЩЖ

Б. Тиреотоксикоз вследствие деструкции ткани ЩЖ

1. Подострый тиреоидит

2. Безболевого (послеродовый) тиреоидит

3. Аутоиммунный тиреоидит

В. Тиреотоксикоз, обусловленный нетиреоидной продукцией тиреоидных гормонов

1. Трофобластические опухоли

2. Struma ovarii

3. Функционирующие метастазы рака ЩЖ

Г. Ятрогенный тиреотоксикоз

1. Передозировка препаратов тиреоидных гормонов

2. Амиадароновый тиреоидит

Этиология и патогенез СТ

По этиологии ДТЗ является классическим органоспецифическим аутоиммунным заболеванием с отчетливой семейной предрасположенностью и полигенным наследованием, с участием генов главной системы гистосовместимости. По патогенезу это морфофункциональная патология, проявляющаяся гиперплазией фолликулярной ткани ЩЖ и хронической гиперсекрецией тиреоидных гормонов.

Многоузловой токсический зоб и токсическая аденома считаются самостоятельными нозоформами, при которых диспластический или неопластический процесс изначально локализуется в самой ЩЖ. Однако есть доказательства того, что многоузловой токсический зоб может возникать на фоне длительно существующего ДТЗ в результате его возрастной или медикаментозной эволюции.

Классическим примером медикаментозного или геохимического тиреотропизма служит йод-Базедов, когда вследствие неадекватной йодной профилактики либо при избыточном поступлении йода с пищей и водой простой зоб становится токсическим.

Остальные этиологические варианты СТ первой группы встречаются редко.

Транзиторный тиреотоксикоз второй группы связан с избыточным выходом в кровь тиреоидных гормонов вследствие разрушения ЩЖ воспалительным процессом. Вместе с тем при АИТ гипертиреоз может быть связан не только с деструкцией фолликулов, но и с появлением тиреоидстимулирующих антител, что отражает этиологическую близость АИТ и ДТЗ и возможность взаимотрансформации.

Причина эктопии тиреоидной ткани, в том числе в яичники, не вполне понятна и, очевидно, обусловлена дефектом эмбриогенеза и иммунологических механизмов элиминации мутантных клеток. Гипертиреоз при опухолях трофобласта связан с перекрестным влиянием ХГТ на ТТГ-рецепторы. Природа других, приведенных в классификации форм СТ в пояснении, очевидно, не нуждается.

Диагностика СТ

Широкий спектр метаболических и регуляторных влияний, присущий тиреоидным гормонам, служит причиной того, что патофизиология СТ исключительно многогранна, реализуется полисистемными нарушениями. Этим объясняются яркость и разнообразие клинико-лабораторных проявлений СТ. Известно, что синдромы с многоплановой патогенетической структурой часто не имеют патогномной, т. е. четко очерченной и узнаваемой клинической картины. Поэтому диагностика СТ, а тем более дифференциальная диагностика его форм на клинической основе трудна. Клинические симптомы СТ обычно служат лишь поводом к комплексной лабораторно-инструментальной диагностике, которая позволяет подтвердить наличие синдрома, а затем верифицировать его этиопатогенетический вариант. При этом эффективность диагностики определяется не количеством методов и тестов, а их правильным подбором и рациональной последовательностью выполнения. Алгоритм диагностики представлен на схеме. Основные этапы диагностики следующие: 1) клинический скрининг, т. е. предположительный диагноз тиреотоксикоза на основе характерных клинических симптомов; 2) сонография ЩЖ, позволяющая объективно оценить ее размеры и анатомическую структуру; 3) лабораторно-инструментальная диагностика и пункционная биопсия, с помощью которых можно верифицировать большинство приведенных в классификации форм СТ; 4) уточняющие иммунологические, иммуногистохимические и функциональные тесты, преимущественно используемые с исследовательскими целями.

Лечение ДТЗ

Формально существует 3 самостоятельных метода лечения тиреотоксикоза: комплексная медикаментозная терапия, резекция ЩЖ или удаление очагов эктопической секреции тиреоидных гормонов, лечение радиоактивным йодом. Вместе с тем хорошо известно, что медикаментозная терапия обеспечивает стойкое излечение ДТЗ лишь в 20—25% случаев. У большинства больных через 2—5 лет после прекращения приема тиреостатиков развивается рецидив. Более того, при таких формах СТ, как смешанный токсический зоб, болезнь Пламмера, эктопическая струма, неадекватная секреция ТТГ, гипертиреоидный рак ЩЖ, тиреостатическая терапия используется лишь как подготовка к хирургическому лечению или к радиоiodтерапии.

В России и Вьетнаме значительная часть таких больных подвергается хирургическому лечению. Между тем все больше исследователей рассматривают такой подход скорее как традиционный, чем как обоснованный, особенно когда речь идет о ДТЗ.

Несомненно, хирургический и радиоизотопный методы имеют свои достоинства и недостатки. Радиоiodтерапию не без оснований считают самым простым, удобным и эффективным способом лечения ДТЗ. При этом высказывается мнение о том, что радиоiodтерапия еще и наименее рискованный из трех методов лечения тиреотоксикоза. Однако это утверждение далеко не бесспорно, как и тезис о том, что единственным специфическим осложнением радиоiodтерапии является гипотиреоз, кото-

СХЕМА ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Жалобы и клинические симптомы, позволяющие предположить тиреоидную патологию

Пальпация ЩЖ и УЗ-исследование

ЩЖ не увеличена или атрофирована	ЩЖ диффузно увеличена (I—II—III степень), УЗС-структура нормальная	Диффузная или парциальная гиперплазия, ЩЖ плотная, болезненная (безболезненная), УЗС-структура неровная	Пальпаторно и на УЗС определяются "узлы"
----------------------------------	--	---	--

Клинический и биохимический анализ крови

Анемия, повышены холестерин и КФК, гипонатриемия, гипогликемия	Эритроцитоз, лимфоцитоз, повышение СОЭ, гипоchoлестеринемия, гипер- или гипогликемия	Анемия, нейтрофилез или лимфоцитоз, повышение СОЭ	Анемия, нейтрофилез, повышение СОЭ
--	--	---	------------------------------------

Радиоизотопное сканирование, T₃, T₄, ТТГ и антитела в крови, пункционная биопсия ЩЖ

Накопление РФП*, T ₃ , T ₄ снижены, ТТГ повышен	Накопление РФП повышено, T ₄ или T ₃ высокие, ТТГ снижен	Накопление РФП слегка повышено, T ₃ , T ₄ и ТТГ умеренно повышены	Накопление РФП снижено, T ₃ , T ₄ и титр антител повышены, ТТГ снижен	Накопление РФП неравномерное, лимфоцитарная инфильтрация	Признаки злокачественности
---	--	---	---	--	----------------------------

ГИПОТИРЕОЗ	ДТЗ	РЕАКТИВНАЯ ТИРЕОПАТИЯ	ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ	АИТ	РАК ЩЖ
------------	-----	-----------------------	---------------------	-----	--------

Тесты для уточнения диагноза

Пробы с KCl ₃ ** рифотироином, ТТГ	Определение ТТГ-стимулирующих антител, проба с T ₃	Выраженный лечебный эффект преднизолона	Иммунологические, цитологические и иммуноморфологические методы
--	---	---	---

*РФП — радиофармпрепарат.

**KCl₃ — перхлорат калия.

рый через 2—10 лет после лечения возникает практически у всех пациентов. В связи с этим гипотиреоз после радиоiodтерапии является не осложнением, а скорее, следствием радиоiodтерапии, точнее ее ожидаемым результатом.

По традиции гипотиреоз считается сравнительно безобидным и легко устранимым синдромом. К сожалению, такое представление не соответствует действительности. Катамнестические исследования показали, что среди больных, подвергнутых радиоiodтерапии по поводу ДТЗ, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза на 13—15% выше, чем в общей популяции.

Причина кроется в неадекватной заместительной терапии гипотиреоза. Показано, что даже незначительная, но хроническая передозировка тиреоидных гормонов, не сопровождаемая клиническими симптомами, вызывает гипертрофию миокарда, ишемическую болезнь сердца, предсердную фибрилляцию и тромбоэмболию. С другой стороны, недостаточная доза тиреоидных гормонов и субклинический гипотиреоз, проявляющийся лишь небольшим повышением уровня циркулирующего ТТГ, также достоверно увеличивают риск кардиоваскулярной смерти. Одновременно было установлено, что и то и другое состояние, точнее, недостаточная доза или передозировка тиреоидных препаратов, вызывают остеопеническую дистрофию

скелета с повышенной частотой переломов позвоночника и шейки бедренной кости.

Нужно сказать, что гипотиреоз и последствия его неадекватной компенсации — главный, но не единственный недостаток радиоiodтерапии СТ. После нее значительно чаще, чем после медикаментозного или хирургического лечения, у больных ДТЗ возникает или усугубляется инфильтративная офтальмопатия. Наконец, неоднократно сообщалось о случаях тиреотоксического криза, возникавшего в начальной стадии радиоiodтерапии СТ. Таким образом, это грозное осложнение отнюдь не "прерогатива" хирургов.

Складывается впечатление, что с учетом изложенного и принимая во внимание ряд других обстоятельств, применительно к лечению ДТЗ и других форм тиреотоксикоза хирургический метод является предпочтительным. Например, это по сути единственный метод лечения СТ при *Struma ovarii* и метастазах нетиреоидного рака в ЩЖ, а также самый радикальный метод лечения рака ЩЖ. К числу преимуществ следует отнести и меньшую частоту послеоперационного гипотиреоза (60—70%) по сравнению с практически 100% пострадиационным.

Вместе с тем имеется ряд позиций, по которым хирургический метод уступает лучевой терапии. Прежде всего существует много сугубо хирургических осложнений: интра- и послеоперационное кровотечение, внезапная смерть в связи с наркозом

или рефлекторной остановкой сердца, стойкий парез глоточных нервов, послеоперационный гипопаратиреоз. Однако основным осложнением, а точнее, неблагоприятным исходом тиреоидной хирургии является рецидив СТ, частота которого, по данным разных авторов, варьирует от 0,3 до 28%. Столь значительный разброс этих данных отчасти связан с разными критериями диагностики СТ, а также с неодинаковой продолжительностью послеоперационного наблюдения. Показано, что в первые 5 лет после операции доля рецидивов составляет 5—10% от их общего количества, а в следующие 10—15 лет — более 50%. Несомненно и то, что число рецидивов реципрокно связано с частотой гипотиреоза. Здесь нельзя не сказать о том, что стойкий эутиреоз после хирургического лечения ДТЗ имеется только у 20—25% пациентов, это не намного больше, чем в результате медикаментозной терапии.

С учетом значительных трудностей в лечении послеоперационного рецидива СТ и упомянутых выше последствий неадекватной терапии гипотиреоза довольно трудно решить, какой из двух исходов операции "предпочтительней". Тем не менее большинство исследователей высказываются в том смысле, что из двух зол меньшим все-таки является послеоперационный гипотиреоз.

В свете изложенного особенно актуален вопрос прогнозирования и предупреждения неблагоприятных исходов хирургического лечения именно ДТЗ. На эту тему имеется множество работ, в которых изучалось прогностическое значение возраста и пола, длительности болезни и продолжительности дооперационной терапии, дозы тиреостатиков, массы или объема оставляемой ткани ЩЖ, степени выраженности и послеоперационной динамики клинических, гормональных, иммунологических, морфологических и других признаков ДТЗ.

Предпринятый нами анализ тематических публикаций за последние 15 лет позволяет сделать вывод о том, что в настоящее время нет абсолютно надежных критериев для такого прогноза, хотя опре-

деленные возможности и перспективы здесь, очевидно, есть. Мы полагаем, что многое зависит от желания и умения хирурга учесть максимум факторов, влияющих на исход операции. С этой целью мы провели катamnестическое исследование с рейтинговой оценкой маркеров послеоперационного гипотиреоза и рецидивного зоба в связи с хирургическим лечением ДТЗ, смешанного многоузлового токсического зоба и токсической аденомы ЩЖ. На этой основе разработана количественная шкала прогностической значимости ряда маркеров неблагоприятных исходов хирургического лечения СТ. Полученные данные будут опубликованы.

В заключение необходимо сказать о том, что успех лечения СТ зависит от точной этиопатогенетической диагностики синдрома, что позволяет из трех существующих методов — медикаментозной терапии, радиойодтерапии и хирургического лечения — выбрать адекватный.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Аристархов В. Г., Кириллов Ю. Б., Строев Е. А. Проблема выбора лечения при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. — Рязань, 1998. — С. 121.
 Бронштейн М. Э. // Тезисы докл. 2-го Всероссийского съезда эндокринологов. — Челябинск, 1991 — С. 221—222.
 Бурса Т. Р. // Пробл. эндокринолог. — 1998. — № 5. — С. 47—54.
 Герасимов Г. А., Мельниченко Г. А., Петунина Н. А., Федак И. Р. // Там же. — 1997. — № 1. — С. 28—31.
 Дедов И. И., Герасимов Г. А., Гончаров Н. П. и др. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы: Пособие для врачей. — М., 1994.
 Палеев Н. Р., Краснов В. Н., Подrezова Л. А. и др. // Вестн РАМН. — 1998. — № 5. — С. 3—7.
 Федак И. Р., Герасимов Г. А., Кузнецов Н. С., Шаталова Л. Д. // Пробл. эндокринолог. — 1999. — № 2. — С. 28—30.
 Adlin E. // Терапия: Пер. с англ. / Под ред. А. Чучалина. — М., 1996. — С. 537—616.
 Chiovato L., Santini F., Pinchera A. // Тироид. Россия. — 1997. — С. 19—30.
 Franklin J., Maisonneuve P., Shepard M. et al. // New Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339, N 11. — P. 712—718.
 Henneman G. // Thyroid Intern. — 1999. — N 1. — P. 3—11.
 Ingbar S. // Внутренние болезни / Под ред. Е. Браунвальда и др.: Пер. с англ. — М., 1997. — Т. 2. — С. 94—134.

Поступила 03.12.99

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2000
 УДК 616.432-006.55-053.9-079.4

Е. В. Аверкиева, Л. К. Дзеранова, А. В. Воронцов, В. П. Владимирова, Е. И. Марова

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АДЕНОМ ГИПОФИЗА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

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

Состояние гипофиза — центральной железы эндокринной системы — подвержено влиянию многих факторов. Несмотря на то что локализация гипофиза в "индивидуальном" костном "футляре" (ни одно анатомическое образование в человеческом организме не защищено столь механически надежно) указывает на необходимость ограничить внешние воздействия на состояние гипофиза, феномен

"пустого турецкого седла" (ПТС) — частая находка при компьютерно-томографическом и магнитно-резонансном исследовании пациентов эндокринологического и неврологического профиля. Диагноз ПТС часто обсуждается в связи с дифференциальным диагнозом аденом гипофиза. Диагностика аденомы гипофиза у пациентов пожилого возраста имеет свои особенности: симптоматика аденомы