

© Коллектив авторов, 2014 г.
УДК УДК 616.441-006.4-092

**С. В. Дора, А. Р. Волкова,
Н. Э. Пейкришвили, М. Б. Гудиева**

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ОСОБЕННОСТЯХ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) является аутоиммунным заболеванием, в основе которого лежит врожденный дефект в иммунной системе. В результате происходит синтез стимулирующих аутоантител к рецепторам тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза, расположенных на мембране фолликулярных клеток щитовидной железы. Это приводит к формированию зоба и хронической гиперсекреции тиреоидных гормонов [1, 2].

Реакция иммунной системы на собственный рецептор для ТТГ как основной патогенетический механизм ДТЗ не вызывает сомнений, однако ее причины могут быть различными. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что в большинстве случаев первичный дефект заключается именно в механизмах регуляции иммунной системы, а не в особенностях аутоантигенов, против которых направлена иммунная реакция [2, 4]. Многократно показано, что тиреостимулирующие антитела с высоким сродством связываются с рецептором ТТГ, полностью сохраняющим нормальную первичную, вторичную и третичную структуру. Предполагают, что в результате нарушения иммунологической толерантности аутореактивные лимфоциты (CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, В-лимфоциты) при участии адгезивных молекул (ICAM-1, ICAM-2, E-селектин, VCAM-1, LFA-1, LFA-3, CD44) инфильтрируют паренхиму щитовидной железы, где распознают ряд антигенов, которые презентуются дендритными клетками, макрофагами и В-лимфоцитами [1, 2, 4]. В дальнейшем цитокины и сигнальные молекулы инициируют антигенспецифическую стимуляцию В-лимфоцитов, в результате чего происходит продукция специфических иммуноглобулинов против различных компонентов тироцитов, при этом основное значение в развитии ДТЗ придается образованию стимулирующих антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ). Проведенные исследования свидетельствуют, что генетический дефект в иммунной системе, опосредующий развитие заболевания, тесно связан с системой

HLA — HLA B8, DR3, DR4, DQA1×0501, CTLA 4 [4, 9]. В связи с аутоиммунной природой ДТЗ были предприняты попытки использования различных иммунокорректирующих средств. Однако значимого лечебного эффекта при использовании иммунокорректоров не получено. В настоящее время основным методом лечения больных ДТЗ является консервативная терапия с длительным использованием (в течение 1,5 — 2 лет) антитиреоидных препаратов, которые блокируют синтез тиреоидных гормонов [1, 2, 4, 7, 9]. В последующем оценивают вероятность развития ремиссии заболевания. В настоящее время основной группой препаратов, используемых в лечении гипертиреоза при ДТЗ, являются тионамиды. Механизм действия этих препаратов заключается в подавлении активности ключевого фермента гормоногенеза в щитовидной железе — тиреоидной пероксидазы. В результате блокируется синтез тиреоидных гормонов, и проявления тиреотоксикоза постепенно купируются. Возможно, тионамиды обладают рядом иммунокорректирующих свойств. В частности, предполагается, что они влияют на активность и количество некоторых субпопуляций лимфоцитов, снижают иммуногенность тиреоглобулина за счет уменьшения его йодирования, снижают продукцию простагландинов E₂, IL-1, IL-6 и продукцию белков теплового шока тироцитами [9]. В некоторых работах было показано преимущество комбинированной терапии с использованием больших доз метимазола в комбинации с тироксидом, так называемая схема лечения «блокируй и замещай». По данным работы К. Hashisum (1992), больным назначали метимазол в течение 6 месяцев (30 мг в день), далее метимазол сочетался с тироксидом в дозе 100 мкг в день в течение года, затем лечение тироксидом продолжалось еще 3 года после отмены метимазола. Параллельно наблюдалась группа больных, получающих вместо L-тироксина плацебо. В результате проведенного исследования было показано, что данная схема лечения позволяла уменьшить частоту рецидивов ДТЗ с 35 до 2%. Авторы объясняли такой результат не только значительным подавлением ТТГ, но и самостоятельным иммунокорректирующим действием L-тироксина [12]. Однако результаты дальнейшего наблюдения за больными в отдаленные сроки (более 5-ти лет) показали, что процент рецидивов тиреотоксикоза у пациентов, получавших схему лечения с использованием больших доз тиреостатиков, и у больных, находящихся на стандартной схеме лечения, был одинаков [12, 13].

В последние годы вероятность ремиссии ДТЗ под влиянием антитиреоидной терапии значительно сократилась. Так, по данным исследований, проведенных в России в 70 — 90-х гг. прошлого столетия, примерно у 50 — 60 % больных, длительно получавших консервативное лечение, в дальнейшем развивалась стойкая ремиссия заболевания. У 40 — 50 % больных ДТЗ, несмотря на адекватную терапию, ремиссия не

наступала, и примерно в 50 % случаев в дальнейшем проводилось оперативное лечение — субтотальная струмэктомия [1, 2, 4, 7]. Выполнение органосохраняющей операции было направлено на поддержание в последующем эутиреоза, не требующего заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов. У остальных больных, которым в силу различных причин операция не проводилась, продолжалось консервативное лечение поддерживающими дозами анти-тиреоидных препаратов. Такая тактика лечения является общепринятой и в настоящее время [3, 8].

Известно, что на характер течения ДТЗ могут оказывать влияние различные факторы, к которым, прежде всего, относятся генетические особенности популяции, уровень йодобеспечения региона, дефицит селена, стрессовые факторы, воздействие неблагоприятных экологических факторов.

Важным внешним фактором, оказывающим влияние на спектр заболеваний щитовидной железы и характер течения, является уровень йодобеспечения региона [5, 14, 17, 18]. Как известно, йод относится к жизненно важным микроэлементам и необходим для синтеза гормонов щитовидной железы. Наиболее неблагоприятным как для функционирования щитовидной железы, так и для всего организма в целом является недостаточное поступление йода, в результате чего развиваются так называемые йододефицитные заболевания — диффузный эутиреоидный (нетоксический) зоб, узловой эутиреоидный (коллоидный) зоб, автономия щитовидной железы и тиреотоксическая аденома, а также йододефицитный гипотиреоз (при резко выраженном дефиците йода) [5, 6]. В связи с этим начиная с 70-х гг. во многих зарубежных странах и с 1999 г. в России проводятся широкомасштабные мероприятия, направленные на устранение йододефицита [5, 6, 10]. Однако имеются исследования, показывающие, что значительное увеличение потребления йода в регионах йодного дефицита может способствовать манифестации ДТЗ у предрасположенных лиц. В исследовании, выполненном австралийскими учеными, установлено, что на фоне проведения йодной профилактики распространенность ДТЗ увеличилась с 5 до 25,8 %, при этом развитие тиреотоксикоза вследствие автономных узлов, напротив, уменьшилось с 12,5 до 3,9 % [15].

В последние годы появились исследования, свидетельствующие о возможном влиянии селена на особенности течения ДТЗ [14]. Известно, что данный микроэлемент входит в фермент Grx4, участвующий в выведении перекиси водорода, которая образуется в тиреоцитах в процессе органификации йода. В условиях снижения употребления селена с пищей происходит накопление перекиси водорода, что может вызвать повреждение клеток щитовидной железы и индуцировать или поддерживать аутоиммунный процесс в железе.

Обсуждается определенная роль стрессовых факторов в индукции и прогрессии ДТЗ. Как известно, стресс сопровождается усиленной секрецией глюкокортикоидных гормонов, которые подавляют активность супрессорных Т-лимфоцитов. В результате аутореактивные лимфоциты «ускользают» от супрессорного влияния и могут в полной мере проявлять свои свойства. Так, по данным работы, проведенной в Югославии во время военных действий 1994 — 1996 гг., встречаемость ДТЗ возросла с 60 до 160 больных на 100 тыс. населения, несмотря на стабильный уровень йодобеспечения [16].

Таким образом, несмотря на проведенные исследования, остается до конца не ясным, какие факторы из приведенных выше способствуют значительному уменьшению числа лиц с развитием стойкой ремиссии ДТЗ под влиянием консервативного лечения, что, безусловно, требует дальнейшего изучения. Кроме того, встает вопрос о дальнейшей тактике лечения этих больных: продолжать консервативную анти-тиреоидную терапию или выбрать радикальные методы лечения.

По данным работы, проведенной в Москве в 1997 г., при назначении повторной тиреостатической терапии у больных с рецидивами ДТЗ процент ремиссии заболевания достоверно снижался. Так, после первой попытки лечения тиреостатиками 78 % больных имели ремиссию заболевания, после второй — 14 %, после третьей — 5,5 % и только 2,5 % — после четвертой попытки [8]. В настоящее время процент ремиссий ДТЗ составляет не 78 %, а только 25 %. Можно полагать, насколько неэффективными будут повторные курсы лечения. В связи с этим во многих руководствах по лечению больных ДТЗ назначение повторного курса лечения, при отсутствии ремиссии заболевания, на фоне консервативной терапии, проводимой в течение 18 месяцев, не рекомендуется, и в этих случаях следует рассматривать вопрос об оперативном лечении или радиойодтерапии, проведение которой в нашей стране затруднено ввиду отсутствия достаточного количества центров, выполняющих данный вид лечения.

На кафедре факультетской терапии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова был проведен ретроспективный анализ 522 больных ДТЗ, диагноз которым был верифицирован в период с 1970 по 2010 г. Установлено, что под влиянием консервативного лечения количество ремиссий заболевания с 1980 до 2010 г. постепенно снижалось: до 1990 г. количество ремиссий составило 24,9 %, тогда как за период с 2006 до 2011 г. ремиссии были отмечены у 5,2 % больных диффузным токсическим зобом. Отдельно была проанализирована группа больных с рецидивом заболевания. Среди больных, заболевших до 1990 г., рецидив тиреотоксикоза развился через $207,00 \pm 35,18$ месяца, в группе заболевших в 1990 — 1995 гг. — через $73,00 \pm 13,95$ месяца, в группе сре-

ди заболевших в 1996 – 2000 гг. – $22,86 \pm 3,46$ месяца, в группе 2001 – 2005 гг. – $28,59 \pm 5,19$ месяца, а в 2006 – 2011 гг. – $7,75 \pm 1,21$ месяца.

Таким образом, проведенное исследование показало, что за прошедшие 20 лет отмечается существенное изменение характера течения ДТЗ. Возможно, это обусловлено изменением уровня йодобеспечения Санкт-Петербурга. По результатам обследования школьников в 1999 г., медиана йодурии составила 105 мкг/л, что соответствовало пограничному уровню йодобеспечения региона. На фоне активных мероприятий по массовой йодпрофилактике населения медиана йодурии в 2010 г. составила 148 мкг/л, что свидетельствовало о достаточном потреблении йода [6].

Вероятно, повышение потребления йода в Санкт-Петербурге в определенной степени способствует уменьшению числа ремиссий ДТЗ, и оптимизация лечебной тактики у таких больных представляется актуальной и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. – М.: Медицина, 1999. – 415 с.
2. Болезни щитовидной железы / под ред. Л. И. Бравермана; пер. с англ. – М., 2000. – 432 с.
3. Бондаренко В. О. Методика хирургического лечения диффузно-токсического зоба // Хирургия. – 2001. – №6. – С. 4–7.
4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. – М., 2008. – 432 с.
5. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Платонова Н. М. и др. Результаты мониторинга йододефицитных заболеваний в Российской Федерации (2000–2005 гг.): рук-во для врачей. – М., 2005. – 124 с.
6. Дора С. В., Красильникова Е. И., Волкова А. Р. и др. Результаты эпидемиологического исследования по оценке йодного обеспечения Санкт-Петербурга // Клин. и эксперим. тиреодол. – 2011. – Т. 7. – № 3. – С. 37–41.
7. Кондратьева Л. В. Лечение тиреотоксикоза // Лечащий врач. – 2005. – № 5. – С. 42–44.
8. Мельниченко Г. А., Петрова Н. Д. Современные подходы к лечению тиреотоксикоза // Клин. фармакол. и терапия. – 1997. – № 6. – С. 60–65.
9. Петунина Н. А. Консервативное лечение диффузного токсического зоба: возможности, проблемы, пути решения // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2009. – № 3. – С. 14–20.
10. Постановление правительства РФ от 5 окт. 1999г. № 1119 «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода». URL: //bestpravo.ru/fed1999/data03/tex14665.htm.
11. Harrison's Endocrinology / eds. by J. Larry Jameson, Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald. – McGraw-Hill Medical; Revised edition edition, 2006. – 400 p.
12. Hashizume K., Ichikawa K., Sakurai A. et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease. Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism // New England Journal of Medicine. – 1991. – Vol. 14. – № 324. – P. 947–953.
13. Tamai H., Nakagawa T., Fukino O. et al. Thionamide therapy in Graves' disease: relation of relapse rate to duration of therapy // Annals of Internal Medicine. – 1980. – Vol. 4. – № 92. – P. 488–490.
14. Triggiani V., Tafaro E., Giagulli V. A. et al. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders // Endocrine, Metabolic & Immune Disorders, Drug Targets. – 2009. – Vol. 9. – № 3. – P. 277–294.
15. Riccabona G., Ladurner D., Steiner E. Changes in thyroid surgery during iodine prophylaxis of endemic goiter // World Journal of Surgery. – 1983. – Vol. 2. – № 7. – P. 195–200.
16. Paunkovic N. et al. The significant increase in incidence of Graves' disease in eastern Serbia during the civil war in the former Yugoslavia (1992 to 1995) // THYROID. – 1988. – Vol. 1. – № 8. – P. 37–41.
17. Zatelet K. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization // Croat. Med. J. – 2011. – Vol. 52. – № 5. – P. 615–621.
18. Vanderpump M. P. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey // Clin. Endocrinol. – 1995. – Vol. 43. – P. 55–68.

РЕЗЮМЕ

С. В. Дора, А. Р. Волкова, Н. Э. Пейкришвили, М. Б. Гудиева

Современные представления о патогенезе и особенностях клинического течения диффузного токсического зоба

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) является аутоиммунным заболеванием, в основе которого лежит врожденный дефект в иммунной системе. В результате происходит синтез стимулирующих антител, направленных к рецепторам ТТГ. Постепенно формируется зоб и развивается тиреотоксикоз. В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост числа новых случаев диффузного токсического зоба, и резко снижается вероятность ремиссии заболевания. Спектр тиреоидной патологии и характер течения заболевания в определенной степени зависят от уровня йодобеспечения того или иного региона. В последние десятилетия в Санкт-Петербурге проводятся активные мероприятия по массовой йодпрофилактике населения. Так медиана йодурии увеличилась с 105 (1999) до 148 мкг/л (2010). Вероятно, повышение потребления йода в Санкт-Петербурге способствует уменьшению числа ремиссий ДТЗ и оптимизация лечебной тактики у таких больных представляется актуальной и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, экстирпация щитовидной железы, анти тиреоидная терапия.

SUMMARY

S. V. Dora, A. R. Volkova, N. E. Peykrishvili, M. B. Gudieva

Modern concepts of pathogenesis and clinical features of diffuse toxic goiter.

Diffuse toxic goiter (DTG) is an autoimmune disease, which is based on a congenital defect in the immune system. As a result of stimulating the synthesis of antibodies directed to the TSH receptor. Goiter forms gradually and then hyperthyroidism develops. For the last decades it has been pointed out a steady increase in the number of new cases of diffuse toxic goiter and drastic reduction of likelihood of remission. To some extent the spectrum of thyroid disease and the nature of the disease depend on the level of iodine provision in the particular region. Active iodine preventive measures were implemented among the population in Saint-Petersburg for the last decades. So the median urinary iodine increased from 105 (1999) to 148 mg/l (2010). Probably the growth of the iodine intake in Saint-Petersburg reduces the incidence of DTG remission and thus optimization of the treatment in these patients seems to be relevant and requires further study.

Key words: diffuse toxic goiter, thyroid, antithyroid therapy.