

УДК 616.441-006.55  
ББК Р415.120.21

Л.А. ТИМОФЕЕВА, Т.Н. АЛЕШИНА, В.Д. СЕМЕНОВ

## АНАЛИЗ ВОЗМОЖНЫХ ПРИЧИН АВТОНОМНОЙ АДЕНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Ключевые слова:** щитовидная железа, автономная аденома, гипертиреоз.

*Изучена проблема этиологии и патогенеза автономной аденомы щитовидной железы. Проанализировано влияние йодной профилактики на состояние одного из «основных» факторов риска гипертиреоза – тиреоидную автономную ткань. Выявлено, что резервы для раннего выявления и лечения заложены в уточнении этиологических факторов. Приведены собственные данные по установлению этиологии автономной аденомы и автономно функционирующих узлов щитовидной железы, по уточнению наследственных факторов с учетом недостатка йода в окружающей среде.*

L. TIMOFEEVA, T. ALESHINA, V. SEMYONOV

### ANALYSIS OF POSSIBLE CAUSES OF AUTONOMIC THYROID ADENOMA

**Key words:** thyroid gland, autonomic adenoma, hyperthyroidism.

*The article discusses the problem of etiology and pathogenesis of autonomous adenomas of the thyroid gland. The influence of iodine prophylaxis on the status of one of the «major» risk factors for hyperthyroidism – thyroidal autonomic tissue – is analyzed. It is revealed that the reserves for the early detection and treatment are included in detailing the etiologic factors. The article contains our own data on determining the etiology of autonomic adenomas and autonomously functioning thyroid nodes, data on more precise definition of hereditary factors, taking into account the lack of iodine in the environment.*

В последние годы в клиническую практику врачей различных специальностей все больше входит исследование элементного состава биологических сред организма, использование выявляемых данных в разработке новых методов коррекции различных метаболических расстройств. Актуальным является исследование состояния элементного состояния организма при заболеваниях щитовидной железы (ЩЖ) [1, 2, 7].

Несмотря на ведущую роль дефицита йода в развитии йододефицитных заболеваний, зобная эндемия в настоящее время имеет смешанный генез и является результатом сложного взаимодействия эндо- и экзогенных факторов [3, 10]. Анализ литературных данных показал, что йододефицитные заболевания могут быть следствием не только сниженного поступления йода в организм, но и результатом дефицита взаимосвязанных с ним микроэлементов, нарушений захвата, транспорта и утилизации различных микроэлементов, в том числе йода [6, 7, 11].

Этиологические факторы, непосредственно вызывающие появление автономной аденомы, изучены недостаточно, хотя, впрочем, неизвестны и причины возникновения большинства других заболеваний щитовидной железы. В литературе имеются предположения о генетической обусловленности возникновения автономных тканей, так как появление автономной аденомы часто связано с фактом заболеваний щитовидной железы, имевших место ранее у родственников в 50–70% [1, 4, 8, 9]. Но, так как все члены семьи живут в эндемичном по зобу регионе, нельзя исключать и недостаток йода как первопричину автономии.

Как известно, одним из методов проведения первичной профилактики эндемического зоба является йодная профилактика. При осуществлении её как массового мероприятия у лиц с факторами риска, но без признаков гипертиреоза, возникают вопросы о контингенте, нуждающемся в длительной йодной профилактике, возможности проведения многолетнего контролируемого йодного воздействия, его эффективности и безопасности [5, 6, 8].

**Цель исследования** – изучить влияние йодной профилактики на состояние одного из «основных» факторов риска гипертиреоза – тиреоидную авто-

номную ткань, уровень риска гипертиреоза в зависимости от количества автономно функционирующей ткани, а также безопасность проведения такого рода длительной йодной профилактики.

**Материалы и методы исследований.** Функциональную активность щитовидной железы определяли по содержанию в крови свободного тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), базальному уровню тиреотропного гормона (ТТГ), поглощению радиоактивного йода  $^{131}\text{I}$  или  $^{99}\text{Tc}$ -пертехнетата ЩЖ.

Для оценки состояния транспортно-органической фазы йодного обмена проводилось исследование содержания в периферической крови Т3, Т4 с помощью стандартных коммерческих тест-наборов «Res-0-Mat Т3», «Res-0-Mat Т4», «Res-0-Mat ETR», «Т3-Ria-Mat», «Т4-Ria-Mat», «Spak Т3», «Spak Т4» фирмы «Вук- Mallincrodt» (Германия). Образцы крови были получены из вены натошак.

Помимо определения базального уровня гормонов для решения вопросов, касающихся изучения механизмов нарушения тиреоидного обмена, исследование ТТГ проводили до и в ответ на стимуляцию ТРГ (200 мкг внутривенно).

Уровень сывороточного ТТГ определяли с помощью тест-наборов «ТSH» фирмы «Cea-Ire-Sorin» (Франция) и «ТSH-Ria / TRH-test» фирмы «Cea-Ire-Sorin» (Франция) и «ТSH-Ria / TRH-test» фирмы «Henning» до и через 30 мин после внутривенного введения 200 мкг тиролиберина. Реакцию ТТГ на ТРГ классифицировали по критериям, описанным в паспорте теста «ТSH» фирмы «Henning Berlin GmbH». Ин-витро методы исследования выполняли в соответствии с прилагаемыми к тест-наборам инструкциями по технике определения. Радиометрию проб проводили на гамма-счетчике.

Положительным (исключающим гипертиреоз) считается результат ТРГ-теста, когда стимулированный уровень ТТГ в крови превышает базальный более чем на 2,5 МЕД/л.

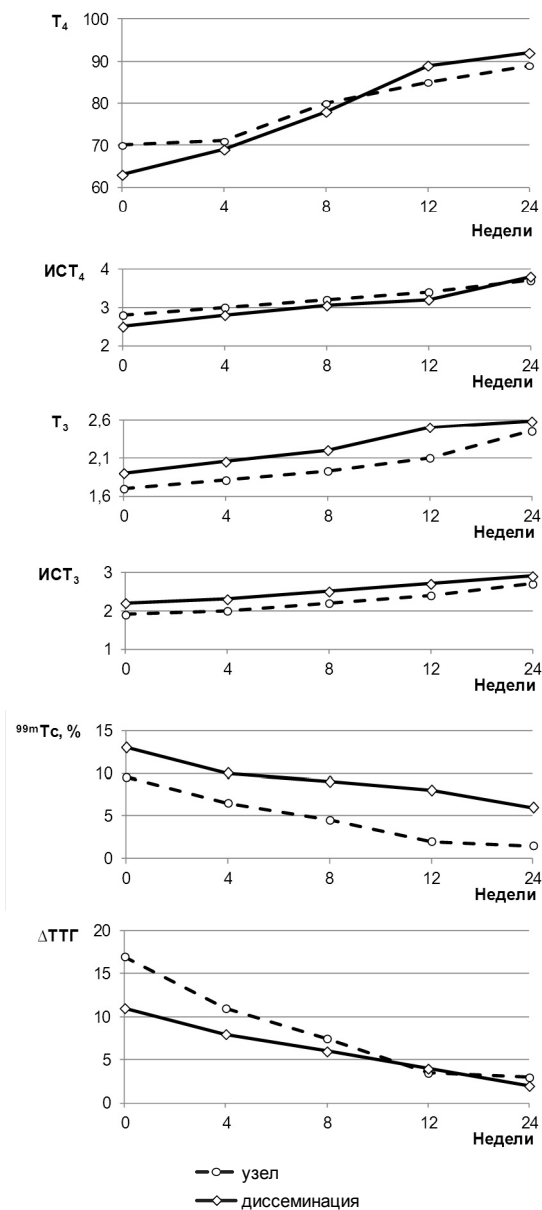
В результате двукратных скринирующих обследований 730 женщин в возрасте 16–60 лет были отобраны лица со стабильными факторами риска: автономно функционирующими тканями щитовидной железы и нормальным уровнем тиреоидных гормонов и тиреотропина до и после стимуляции тиролиберинном ТРГ-тест. Основную группу составили 20 пациентов с диссеминированной и 20 – с четко ограниченной автономной тканью. Лечение проводили в обеих группах непрерывно свыше 24 недель йодистым калием в дозе 130 мкг в день. Динамическое наблюдение за уровнем тиреоидных гормонов и ТТГ до и после стимуляции тиролиберинном и тиреоидного захвата  $^{99}\text{Tc}$ -пертехнетата осуществляли каждые 4 недели. Исходный уровень указанных параметров принимали за контрольный и сравнивали с показателями во время профилактики.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с применением общепринятых методик при помощи приложения «Excel» из программного пакета «Office XP» и «Statistica 6.0», включая определение средней арифметической величины ( $M$ ), стандартной ошибки средней, оценку достоверности различий по Манна – Уитни.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Такое лечение, имитирующее профилактику солями йода, не изменяя клиническую картину эутиреоидного состояния, существенно повышало концентрации трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), индекса свободного тироксина (ИСТ4) в сыворотке крови через 4, 8, 12, 24 недели. Причем ТРГ-тест стал отрицательным уже через 4 недели у лиц с автономной аденомой и через 2 недели — с диссеминированной автономией (соответственно  $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ ).

На рисунке представлено содержание Т3, Т4, ИСТ3 и ИСТ4 в сыворотке крови. Их содержание, нормальное у всех больных при «стартовых» анализах, резко возросло в обеих группах в процессе лечения, однако не выходило за пределы верхней границы нормы. Как в первой, так и во второй группах профилак-

тическое лечение приводило к достоверному повышению ИСТ3 на 44,0% и 55,8% по сравнению с исходным уровнем, эти показатели находятся за пределами допустимых границ нормы ( $M \pm 2\sigma$ ). За время профилактики уровень тиреоидного захвата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата снизился в обеих группах на 49,1% и 74,8%, соответственно.



Динамика основных параметров функции щитовидной железы у пациентов с тиреоидной автономией, прошедших 6-месячный курс первичной профилактики зоба

Определенный интерес представляет изучение уровня риска гипертиреоза в зависимости от количества автономно функционирующей ткани. Специальные исследования показали, если такие пациенты получают йод довольно долго в достаточных количествах и уровень его в сыворотке крови выше 10 мкг/100 мл, то концентрация Т3 и показатель ИСТ3 в сыворотке крови повышаются пропорционально объему автономной ткани.

Средние значения объема автономной ткани составили  $8,3 \pm 0,4478$  мл по данным сканирования и концентрации Т3 –  $1,647 \pm 0,1872$  нмоль/л по данным *in vitro* диагностики. При сопоставлении величин отмечалась высокодостоверная умеренная теснота коррелятивной связи:  $r = +0,675$  ( $P < 0,001$ ), уравнение связи:  $-y = 0,15318x - 0,37558$ . Средние значения составили  $8,3 \pm 0,4478$  мл и  $1,8075 \pm 0,1966$ , соответственно. Корреляция при этом была достоверной:  $r = +0,736$  ( $p < 0,001$ ), уравнение регрессии  $-y = 0,16576x - 0,43172$ .

ИСТ3 при приеме йода достигает значений выше нормальных колебаний только у тех пациентов, щитовидная железа которых содержит автономно функционирующую ткань в объеме более 4–8 мл. Мы называем это «критическим» объемом автономной ткани. Он соответствует автономно функционирующему узлу диаметром 2–2,5 см. Автономно функционирующие узлы такой величины становятся токсичными в регионах с супраоптимальным приемом йода.

Наблюдение, что только 29,9% пациентов с диссеминированной автономной тканью и 68,2% с автономно функционирующими узлами становятся гипертиреоидными, подтверждает тезис, что наряду с достаточным приемом йода риск и тяжесть заболеваемости гипертиреозом определяет и объем автономной ткани (табл. 1).

Таблица 1

**Различные проявления гипертиреоза при узловой и диссеминированной автономии**

Клиническая форма	Автономная ткань щитовидной железы	
	четко организованная (узел)	диссеминированная
Количество пациентов	556	174
Эутиреоидные	177 (31,8%)	122 (70,1%)
Гипертиреоидные	379 (68,2%)	52 (29,9%)

Пациенты с незначительным количеством автономной ткани могут много лет оставаться «эутиреоидными», их параметры функционального состояния щитовидной железы в течение долгого времени остаются постоянными (табл. 2).

Таблица 2

**Динамика функциональных показателей у эутиреоидных пациентов с автономной тканью в регионе с недостатком йода в окружающей среде**

Обследование		Чётко ограниченная (узел) автономная ткань					Накопление радиоактивного йода в щитовидной железе, %		
		Т <sub>4</sub> нмоль/л	Т <sub>3</sub> нмоль/л	ИСТ <sub>3</sub> в усл. ед.	ИПСТ <sub>3</sub> в усл. ед.	Положительный ТРГ-тест	2 ч	4 ч	24 ч
Первоначальное	M	88,21	1,8021	2,1540	2,182	74,3	16,96	28,69	41,52
	±m	3,066	0,0701	0,0731	0,081		0,449	0,619	0,737
Контрольное через 5 лет (60)	M	92,79	1,8443	2,2718	2,326	73,1	16,58	28,50	41,43
	±m	8,077	0,1908	0,2227	0,259		0,7653	1,0427	1,1770

Мы находили автономно функционирующую ткань у эутиреоидных пациентов как в узловой, так и в диссеминированной форме одинаково часто до и после 40 лет жизни, в то время как количество обнаруженных гипертиреозов увеличивается с возрастом (табл. 3).

Таблица 3

**Частота узлов и диссеминированной автономной ткани щитовидной железы до и после 40 лет у пациентов с нормальным и повышенным метаболизмом**

Возраст обследованных, лет	Автономные ткани щитовидной железы			
	четко ограниченная (узел)		диссеминированная	
	эутиреоз	гипертиреоз	эутиреоз	гипертиреоз
Менее 40	147	78	67	8
Более 40	164	301	55	44

Постоянным остается объем автономной ткани, но в любом случае он не увеличивается с возрастом (табл. 4).

Таблица 4

**Стабильное постоянство накопления <sup>99</sup>Tc-пертехнетата, отражающего количество автономно функционирующей ткани (АФТ), до и после 40 лет**

Возраст, лет	<sup>99</sup> Tc-пертехнетата подавления, % (M±m) у эутиреидных пациентов	
	четко ограниченная (узел)	диссеминированная
До 40	9,2±0,59	12,5±0,48
После 40	9,3±0,73	12,4±0,41

При условии недостатка йода автономная ткань продуцирует лишь субнормальные количества гормона, поэтому регулируемые ткани щитовидной железы при ТТГ стимуляции должны вносить свой вклад для достаточного обеспечения гормонами организма. Утверждают, что в автономной ткани щитовидной железы прием йода и синтез гормона нерегулируем, следовательно, секреция гормона массой автономной ткани ограничена высотой и продолжительностью потребления йода. Небольшое количество автономной ткани при высокой потребности йода может секретировать лишь физиологически достаточное количество гормонов, и токсические концентрации в сыворотке у пациентов не достигаются. Но когда пациенты получают йод довольно долго в достаточном количестве (уровень его в сыворотке крови выше 10 мкг/100 мл) и масса автономной ткани начинает пребывать, превышая «критический» объем, содержание тиреоидных гормонов, особенно Т3, резко возрастает и ведет к гипертиреозу.

Автономная ткань должна увеличиваться с увеличением возраста, отсюда появляется возрастающая тенденция к йодзависимому гипертиреозу у пожилых и старых пациентов. В действительности у эутиреоидных пациентов автономные ткани встречаются одинаково часто как до, так и после 40 лет жизни. Кажущееся противоречие становится ясным, если принять во внимание то, что к увеличению концентрации тиреоидных гормонов выше верхних границ нормы молодые пациенты устойчивы, а пожилые ввиду более быстрого наступления дезорганизации эндокринного гомеостаза и появления симптомов гипертиреоза чаще обращаются к врачу, поэтому доля старших пациентов преобладает.

Должны ли профилактические мероприятия у пациентов с автономной тканью обязательно вызывать гипертиреоз? Наши исследования подтвердили, что при ежедневном дополнительном приеме 100 мкг йода, что достигнуто в среднем в обязательной профилактике в СНГ, у пациентов с различным количеством автономной ткани ниже «критического» объема гипертиреоз не вызывается. Продукция гормона обеспечивается исключительно за счет автономной ткани, причем высота инкреции коррелируется с приемом дополнительного количества йода. Увеличение концентрации тиреоидных гормонов подавляет синтез и секрецию ТТГ, поэтому ТРГ-тест становится у всех пациентов с автономной тканью щитовидной железы отрицательным.

Таким образом, можно полагать, что избыток йода играет важную роль в этиологии и патогенезе автономной аденомы.

Причинно-следственные связи в этиологии автономной аденомы довольно сложны. Материалы наших исследований позволили заключить, что автономная аденома наиболее часто встречается среди населения, постоянно проживающего в кремниевом биогеохимическом субрегионе, в котором обнаруживаются умеренный недостаток йода и высокая концентрация кремнезема в почвах (99,6%), растворенной кремниевой кислоты в природных водах (до 26,5 мг/л) и кремния в виде биолитов в растениях (до 2,0 вес %). Эти биогеохимические особенности определяют высокое содержание кремния в питьевых водах и растительных пищевых продуктах. Животные пищевые продукты, поступающие в организм человека в условиях кремниевых биогеохимических провинций, также содержат высокие концентрации кремния. Кроме того, в кремниевых биогеохимических провинциях обнаруживается неблагоприятное соотношение микроэлементов друг к другу по сравнению с такими же продуктами в контрольных биогеохимических провинциях.

В условиях кремниевых биогеохимических провинций человек постоянно находится под действием комплекса биогенно измененных факторов окружающей среды, что со временем приводит к изменениям нейроэндокринных механизмов регуляции постоянства внутренней среды организма. Постоянное напряжение системы «гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа», поддерживаемое биогеохимическими особенностями кремниевых провинций, трансформируется у некоторых индивидуумов в стойкое нарушение щитовидной железы с пролиферацией тиреоидной паренхимы. При этом на фоне измененного белкового синтеза кремний в дозах, встречающихся в пищевых рационах населения, при длительном действии или при повышенных дозах приводит к возникновению узлов в зобно-трансформированной тиреоидной паренхиме. Эта мысль подтверждается ранее описанным фактом: наиболее высокое содержание кремния обнаружено в узловой ткани щитовидной железы людей, проживающих в эндемичном по зобу Присурском кремниевом субрегионе.

В ряде клинических, гистологических, автордиографических исследований признается большое сходство между патогенезом автономно функционирующего узла и патогенезом простого и токсического многоузлового зоба [4, 10]. На основании результатов этих исследований образование автономно функционирующих узлов должно происходить через последовательные фазы. Первоначально должна иметь место диффузная гиперплазия вследствие недостатка йода в щитовидной железе. Недостаток йода создает благоприятный фон для включения в щитовидную железу таких факторов, как повышенное содержание в пищевых продуктах кремния и других микроэлементов (фтор, марганец, стронций, кальций). Кремний, по-видимому, играет роль связующего звена в биополимерах соединительной ткани, оказывает влияние на морфофункциональные свойства мембран тиреоцитов и способствует прогрессированию патологического процесса в виде образования небольших ограниченных участков гиперплазии, обеспечивающих интенсивность основного обмена в пределах физиологических колебаний. Вопреки сохранению эутиреоидного состояния рост зоба продолжается и приобретает характер необратимого патологического процесса, увеличивается в объеме, претерпевает глубокие сдвиги в гормонообразовательной деятельности и выходит из-под гипофизарного контроля [8]. Повышенное производство тиреоидных гормонов ослабляет чувствительность рецепторов тиротропцитов передней доли гипофиза, в результате его аденогипофизарная функция становится ареактивной и расстраивается отрицательная обратная связь между щитовидной железой и гипофизом. В последующем чрезмерное употребление пищи с высоким содержанием йода и введение фармакологических доз йодидов (выше 10 мкг/100 мл) в сыворотке крови в течение

ние продолжительного времени могут приводить к увеличению массы автономной ткани выше «критического» объема и появлению симптомов гипертиреоза.

Справедливость этой концепции подтверждается результатами тестов по стимулированию с помощью тиротропина и подавлению с помощью трийодтиронина или тироксина, а также другими данными:

- применение экзогенного ТТГ постоянно восстанавливает функциональную способность нормальной тиреоидной ткани, что можно визуально проследить на скинтисканограмме (проба стимуляции);

- после хирургического удаления автономно функционирующего узла либо его разрушения с помощью радиоактивного йода тиреоидная ткань также восстанавливает свою нормальную функцию;

- применение тиреоидных гормонов либо экстрактов (проба подавления) может затормозить возможную остаточную активность здоровой ткани, но не меняет восприимчивость на уровне автономно функционирующего узла.

**Выводы.** 1. Избыток йода играет важную роль в этиологии и патогенезе автономной аденомы.

2. По нашим данным, 67% гипертиреозов в Чувашской Республике связаны как с основными этиологическими факторами (биогеохимические факторы), так и с проводимой йодной профилактикой и лечением препаратами йода тогда, когда это вряд ли было показано.

3. Отсюда следует, что йодная профилактика эндемического зоба несовершенна и нуждается в коррекции. При определении потребности в йодных добавках необходимо исходить от состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, особенно у лиц старше 40 лет.

#### Литература

1. Аристархов В.Г., Пузин Д.А., Аристархов В.В. К вопросу об аденомах щитовидной железы // Диагностика и лечение узловых зобов: материалы III всерос. тиреологического конгресса. М., 2004.
2. Ветшев П.С., Чилингарида К.Е., Габаудзе Д.И. Аденомы щитовидной железы // Хирургия. 2005. № 7. С. 4–8.
3. Герасимов Г.А., Циммерман М. Решенные и нерешенные проблемы профилактики йоддефицитных заболеваний // Проблемы эндокринологии. 2007. Т. 53, № 6. С. 31–33.
4. Гостимский А.В., Скороход Ю.Л., Дитковская Л.В. Токсические аденомы щитовидной железы у детей // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2007. Т. 166. С. 89–90.
5. Квиткова Л.В., Зинчук С.Ф., Затолокина Е.Н. Проблема йодного дефицита у жителей сельского региона // Сибирский медицинский журнал. 2009. № 1. С. 70–72.
6. Кочергина И.И. Профилактика и лечение дефицита йода и эндемического зоба // Русский медицинский журнал. 2009. № 24. С. 11–16.
7. Рустембекова С.Л., Аметов А.С., Тлиашинова А.М. Элементный дисбаланс при патологии щитовидной железы // Русский медицинский журнал. 2008. № 16. С. 17–24.
8. Asvold B.O., Vatten L.J., Midthjell K., Bjoro T. Serum TSH within the reference range as a predictor of future hypothyroidism and hyperthyroidism: 11-year follow-up of the HUNT Study in Norway // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P. 93–99.
9. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / D.S. Cooper, G.M. Doherty, B.R. Haugen et al. // Thyroid. 2009. Vol. 19. P. 1167–1214.
10. Dean D.S., Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 22, № 6. P. 901–911.
11. Zagrodzki P., Nicol F., Arthur J.R., Slowiaczek M. Selenoprotein in human thyroid tissues // Biofaktors. 2001. Vol. 14, № 1. P. 223–227.

---

**ТИМОФЕЕВА ЛЮБОВЬ АНАТОЛИЕВНА. См. с. 377.**

**АЛЕШИНА ТАТЬЯНА НИКОЛАЕВНА. См. с. 377.**

**СЕМЕНОВ ВАЛЕРИЙ ДМИТРИЕВИЧ** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары.

**SEMYONOV VALERYI** – doctor of medical sciences, professor of chair of the propedeutics of internal medicine with a course of radiation diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

---