

cidioides spp. представляет интерес в связи с тем, что оценка патогенности штаммов возбудителей кокцидиоидомикоза достаточно сложна, а методы, используемые в микробиологической практике, не вполне применимы к данным возбудителям. В основном это связано с тем, что кокцидиоидомикоз, как правило, хронический инфекционный процесс, в развитии которого значительную роль играют защитные факторы иммунитета макроорганизма [1, 2]. Кроме того, данные, полученные при моделировании заболевания на лабораторных животных не всегда сопоставимы с данными о тяжести заболевания у человека [4]. И, наконец, микроскопические грибы морфологически представлены несколькими структурными элементами, что не дает возможности провести полноценную стандартизацию культур или, по крайней мере, значительно ограничивает возможности исследователей. Штаммы, которые обильно продуцируют артроспоры, являются наиболее вирулентными, а главные инфекционными [4].

Мицелиальная форма возбудителей кокцидиоидомикоза, образующаяся при культивировании на питательных средах, характеризуется значительным полиморфизмом макро- и микроморфологических признаков на различных этапах развития агаровой культуры. Фенотипические признаки не позволяют провести видовое типирование грибов рода *Coccidioides*, что определяет необходимость дальнейших исследований в этом направлении. При идентификации культур микроскопических грибов на принадлежность к *Coccidioides* spp. целесообразно ориентироваться на структурную организацию гриба, которая является постоянной у возбудителей кокцидиоидомикоза, несмотря на различия в размерах отдельных элементов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И. П., Воробьев А. А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. – Л., 1962.
2. Вальков Б. Г., Салеева В. Н. // Материалы Всероссийского совещания по вопросам глубоких микозов. – Волгоград, 1970. – С. 61–63.
3. Кашкин П. Н., Елинов Н. П. Кокцидиоидомикоз и гистоплазмоз. – Л., 1969.
4. Кашкин П. Н., Хохряков А. П. Определитель патогенных, токсичных и вредных для человека грибов. – Л., 1979.
5. Ткаченко Г. А., Гришина М., Савченко С. С. и др. // Материалы 4-го Всероссийского конгресса по медицинской микологии. – 2006. – Т. 8. – С. 103–104.
6. Ткаченко Г. А., Гришина М. А., Антонов В. А. и др. // Молекул. генетика. – 2007. – № 4. – С. 25–31.
7. Щеклаков Н. Д., Леценко В. М., Ройтбурд М. Ф. // Материалы 7-й Ленинградской микологической конференции. – Л., 1988. – С. 102–104.
8. Fiese M. // *Coccidioidomycosis*. – Springfield, 1958.
9. Fisher M. C., Koenig G. L., White T. J., Taylor J. W. // *Mol. Ecol.* – 1999. – Vol. 8. – P. 1082–1084.
10. Fisher M. C., Koenig G. L., White T. J., Taylor J. W. // *Micologia*. – 2002. – Vol. 94, № 1. – P. 73–84.
11. Guarro J., Gene J., Stchigel A. // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1999. – Vol. 12. – P. 454–500.
12. Valley Fever Center for Excellence [Электронный ресурс] – <http://www.vfce.arizona.edu/ValleyFeverPeopele/Default.aspx>
13. Zimmerman C. R., Snedker C. J., Pappagianis D. // *J. Clin. Microbiol.* – 1994. – Vol. 32. – P. 3040–3042.

Поступила 05.04.11

## ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61]-074

Л. М. Фархутдинова<sup>1</sup>, Д. У. Аллабердина<sup>1</sup>, Г. А. Гайсарова<sup>2</sup>, Г. А. Биглова<sup>2</sup>, И. О. Круглова<sup>3</sup>, П. С. Гусева<sup>2</sup>, Л. Я. Мажерина<sup>2</sup>, А. А. Хамитов<sup>2</sup>, М. Ш. Кашаев<sup>2</sup>, И. В. Поляков<sup>2</sup>, И. М. Бакиев<sup>2</sup>

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ДИФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Институт последипломного образования, <sup>2</sup>Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова, <sup>3</sup>Лечебно-профилактический центр «Звездный», Уфа

*Описаны современные представления о патогенезе системного аутоиммунного заболевания – диффузного токсического зоба. Проанализировано клиническое наблюдение тяжелой формы диффузного токсического зоба, осложненной системными аутоиммунными проявлениями с характерными изменениями результатов клинических, биохимических, гормональных и иммунологических исследований.*

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, иммунная система

*L.M. Farkhutdinova, D.U. Allaberdina, G.A. Gaysarova, G.A. Biglova, I.S. Kruglova, P.S. Guseva, L.Ya. Madjerina, A.A. Khamitov, M.Sh. Kashayev, I.V. Polyakov, I.M. Bakiyev*

### THE CLINICAL LABORATORY MANIFESTATIONS OF SEVERE FORM OF DIFFUSE TOXIC GOITER

*The article deals with nowadays considerations concerning the pathogenesis of such systemic autoimmune disease as diffuse toxic goiter. The clinical monitoring of severe form of diffuse toxic goiter complicated by systemic autoimmune manifestations with characteristic alterations of results of clinical, biochemical, hormonal and immunologic analyses is analyzed.*

**Key words:** diffuse toxic goiter, immune system

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) в настоящее время, согласно теории Р. Вольпе [2], рассматривается как системное аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением иммунологического контроля над количеством и активностью лимфоцитов. Это приводит к пролиферации лимфоцитов, инфильтрирующих щитовидную железу и инициирующих выработку антител к тиреоидной ткани, среди которых главная роль принадлежит антителам, обладающим способностью стимулировать функциональную активность щитовидной железы, в результате чего развивается ее гиперфункция и гиперплазия [1–7].

Выяснение роли иммунной системы, в частности лимфоцитов, в развитии ДТЗ позволило объяснить характерную для этого заболевания лимфопрлиферацию в виде лимфоцитоза, лимфаденопатии, увеличения селезенки, а в некоторых случаях и тимуса, а также наличие ассоциированной аутоиммунной патологии.

Гиперфункция щитовидной железы в свою очередь поддерживает патологическую активность иммунной системы, направленную против собственного организма, что является причиной неуклонного прогрессирования болезни при отсутствии лечения и вовлечения различных органов и систем в аутоиммунный процесс.

Приводим наблюдение, в котором системный характер аутоиммунного поражения стал причиной затруднений в диагнозе.

Б о л ь н а я , 23 лет. Впервые ДТЗ диагностирован 3 года назад (в 2006 г.), после чего в течение 1,5 года проведено лечение тиреостатиками с хорошим эффектом. В начале 2009 г. после перенесенного стресса стала отмечать появление отеков на ногах, экзофтальм. Обратилась к эндокринологу в декабре 2009 г., когда самочувствие значительно ухудшилось: отеки на ногах усилились, появилась одышка, развилась аменорея. Данные осмотра: экзофтальм, увеличенная щитовидная железа деформирует шею, тахикардия 102 в минуту, выраженные отеки нижних конечностей. В общем анализе крови повышенная СОЭ – 45 мм/ч, анемия – эритроциты  $2,3 \cdot 10^{12}$ /л ( $4,04\text{--}5,90 \cdot 10^{12}$ /л); здесь и далее в скобках указана норма), гипохромия ++, анизоцитоз ++, пойкилоцитоз ++, гемоглобин 75 г/л (120–170 г/л), в лейкоцитарной формуле лимфоцитоз 54% (19–37%) в сочетании с уменьшением количества сегментоядерных нейтрофилов 35% (47–72%). В общем анализе мочи ураты. Биохимический анализ обнаружил гипербилирубинемия 46 мкмоль/л (2,2–19,0 мкмоль/л), повышение активности аспартатаминотрансферазы до 63 Ед/л (5–38 Ед/л) и аланинаминотрансферазы до 46 Ед/л (5–41 Ед/л), низкий уровень холестерина 1,0 ммоль/л (1,0–5,2 ммоль/л). По результатам гормонального анализа клинический тиреотоксикоз: тиреотропный гормон 0,003 мМЕ/л (0,3–4,0 мМЕ/л), свободный тироксин 51 пмоль/л (10–25). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) объем щитовидной железы 70 см<sup>3</sup> (до 18 см<sup>3</sup>), пониженная экзогенность, резко усилены кровотоки – «железа пылает».

Установлен диагноз: ДТЗ II степени, тиреотоксикоз тяжелой степени. Осложнения: тиреотоксическое сердце, хроническая сердечная недостаточность II А. Сопутствующий диагноз: анемия сложного генеза (железодефицитная и В<sub>12</sub>-дефицитная) средней степени тяжести. Начата терапия (тирозол 20 мг/сут), мочегонные средства, препарат железа, витамин В<sub>12</sub>, панангин. Через 1 нед, однако, тиреостатические препараты были отменены в связи с повышенным уровнем трансаминаз и билирубина, а также с жалобами больной на

усиление отеков и одышки. Рентгенография легких обнаружила жидкость в плевральной полости, по скорой помощи пациентка госпитализирована в реанимационное отделение, в условиях которого из плевральной полости эвакуировано 1,2 л жидкости, после чего больная направлена на консультацию эндокринолога для решения вопроса о госпитализации в эндокринологическое отделение. Из-за наличия выраженных отеков, связанных, как предполагалось, с почечной патологией, пациентка госпитализирована в нефрологическое отделение. Обследование не выявило заболевания почек, и больная направлена на консультацию сосудистого хирурга, рекомендовавшего тиреоидэктомию после снятия тиреотоксикоза и лечения анемии. В связи с повышением уровня билирубина и печеночных ферментов больная проконсультирована инфекционистом, установлен диагноз «токсический гепатит» и рекомендованы гепатопротекторы. Больная продолжала амбулаторное лечение (препараты железа, витамин В<sub>12</sub>, гепатопротекторы), однако ее самочувствие ухудшалось: отеки усиливались, нарастала слабость, прогрессировала одышка, в вечернее время начала повышаться температура тела до 39°C, появилась выраженная желтизна кожных покровов. В мае 2010 г. больная была госпитализирована в Республиканскую клиническую больницу им. Г. Г. Куватова.

При поступлении состояние тяжелое, анасарка: пастозность лица, отечность стоп, голеней, бедер, брюшной стенки; иктеричность кожи и склер; температура тела 39°C. В легких слева ниже угла лопатки дыхание ослаблено. Тахикардия 120 в минуту, систолический шум с эпицентром на верхушке. Артериальное давление: систолическое 120 мм рт. ст., диастолическое не определяется – симптом «бесконечного нижнего тона». Пальпируются множественные подмышечные лимфатические узлы диаметром до 1,4 см, эластичные, безболезненные, не спаянные друг с другом и с окружающими тканями. Пальпация органов брюшной полости затруднена из-за отека брюшной стенки и асцита. Экзофтальм, видимая пульсация области увеличенной щитовидной железы, деформирующей шею.

В общем анализе крови высокая СОЭ – 73 мм/ч, гиперхромная анемия – эритроциты  $1,0 \cdot 10^{12}$ /л ( $4,04\text{--}5,90 \cdot 10^{12}$ /л), гемоглобин 44 г/л (120–170 г/л); цветовой показатель 1,3 (0,8–1,0), тромбоцитопения  $19,7 \cdot 10^9$ /л ( $142\text{--}424 \cdot 10^9$ /л), лейкоцитоз  $12 \cdot 10^9$ /л ( $4\text{--}9 \cdot 10^9$ /л), в лейкоцитарной формуле увеличенное количество лимфоцитов 44,4% (19–37%) в сочетании со снижением содержания нейтрофилов 43,9% (47–72%). В общем анализе мочи большое количество уратов.

Биохимический анализ: гипопротеинемия 47,4 г/л (66–87 г/л), гипербилирубинемия 175 мкмоль/л (2,2–19,0 мкмоль/л), повышение активности лактатдегидрогеназы 1400 МЕ/л (240–480 МЕ/л), активности аланинаминотрансферазы 82 Ед/л (5–41 Ед/л), аспартатаминотрансферазы 47 Ед/л (5–38 Ед/л), показателей тимоловой пробы – 10,3 Ед (до 4,0 Ед) и уровня мочевого кислоты 567 мкмоль/л (143–339 мкмоль/л), низкий уровень холестерина – 1 ммоль/л (3,0–5,2 ммоль/л). Выявлен относительно высокий уровень С-реактивного белка 6 мг/л (0–6 мг/л). Иммунологический анализ обнаружил увеличение количества В-лимфоцитов: относительно – 49% (7–17%) и абсолютного  $1,7 \cdot 10^9$ /л ( $0,1\text{--}0,4 \cdot 10^9$ /л), уменьшение циркулирующих иммунных комплексов – 10 усл. ед. (20–90 усл. ед.), высокий уровень антител к тиреоглобулину – 357,92 Ед/мл (до 65 Ед/мл) и к тиреопероксидазе – 555,42 Ед/мл (до 30 Ед/мл).

Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови выявило моноклональную пролиферацию В-лимфоцитов с фенотипом CD19 (hi) + CD20(hi) + CD22(hi) + HLA-R(hi) + CD38 + FMC7 + CD11c + CD25-CD5-CD103 при низком содержании атипичных лимфоцитов (1,7%). Иммунофенотипирование лимфоцитов костного мозга обнаружило преобладание лимфоцитов с цитотоксическими свойствами (CD8+ и NK-клеток). В-лимфоциты составили 19%, атипичные В-лимфоциты и их моноклональная пролиферация не

Для корреспонденции:

Аллабердина Диана Ураловна, канд. мед. наук, ассистент каф. терапии

Адрес: 450005, Уфа, ул. Достоевского, 132

Телефон: (347) 273-46-24

E-mail: rcb@mail.ru

выявлены. Отмечается раздражение клеток миелоидного и эритроидного ряда.

Гормональное исследование подтвердило наличие тиреотоксикоза: тиреотропный гормон 0,03 мМЕ/л (0,3–4,0 мМЕ/л, свободный тироксин 46,51 пмоль/л (10,0–25,0), общий Т3 11,4 нмоль/л (1,0–2,8). По данным УЗИ, объем щитовидной железы 71,3 см<sup>3</sup>, экзогенность снижена, кровоток резко усилен. По данным ЭКГ, тахикардия 120 в минуту, диффузные нарушения реполяризации. Эхокардиография: пролапс митрального клапана I степени, размеры камер сердца не увеличены, систолическая функция левого желудочка удовлетворительная, фракция выброса 65% (56–70%), сепарация листков перикарда 6–8 мм (гидроперикард). По данным УЗИ органов брюшной полости, в воротах селезенки лимфатические узлы до 12 · 6 мм, жидкость в брюшной полости (500–600 мл). Компьютерная томография органов грудной клетки: двусторонний (больше выраженный слева) гидроторакс, единичные (диаметром до 0,7 см) паратрахеальные, параортальные, подмышечные лимфоузлы.

Установлен диагноз: ДТЗ II степени (по классификации ВОЗ), тиреотоксикоз тяжелой степени. Осложнения: тиреотоксическое сердце, миокардиодистрофия, пролапс митрального клапана I, хроническая сердечная недостаточность II А, функциональный класс III, тиреотоксический гепатит (гипопротеинемические отеки). Сопутствующий диагноз: аутоиммунная офтальмопатия I, аутоиммунная гемолитическая анемия тяжелой степени, аутоиммунная тромбоцитопения, полисерозит (гидроторакс, гидроперикард).

Начата глюкокортикоидная терапия: преднизолон перорально (60 мг/сут), β-блокаторы (анаприлин 120 мг/сут); тиреостатики больной не были назначены из-за выраженных изменений показателей печени и крови. На 3-й день стационарного лечения у больной развилось носовое кровотечение, купированное с помощью гемостатической губки. На фоне лечения в течение первой недели наблюдалось выраженное улучшение самочувствия: нормализовалась температура тела, значительно уменьшились отеки, одышка, слабость, через 3 нед отеки, одышка и слабость полностью купировались, нормализовались уровень гемоглобина, СОЭ, биохимические показатели, восстановились месячные, однако сохранилась тромбоцитопения – 37 · 10<sup>9</sup>/л. С достижением уровня тромбоцитов 60 · 10<sup>9</sup>/л больная направлена на тиреоидэктомию.

Следует подчеркнуть, что наблюдавшиеся у больной изменения показателей лабораторно-инструментального исследования, выраженные отеки, ставшие причиной поиска печеночной, почечной, гематологической патологии были связаны с ДТЗ. Повышение уровня билирубина и активности печеночных трансаминаз свидетельствовало о тиреотоксическом поражении печени, что подтверждается появлением указанных изменений на фоне декомпенсации тиреотоксикоза. Выраженный отечный синдром обусловлен, во-первых, нарушением белково-синтетической функции печени с развитием гипопротеинемии, во-вторых, полисерозитом и в-третьих, миокардиодистрофией. Отсутствие увеличения размера камер сердца и удовлетворительная фракция выброса, по данным эхокардиографии свидетельствуют о том, что миокардиодистрофия не была основной причиной отеков и накопления жидкости в полостях.

Тяжелая анемия у больной имела аутоиммунный генез,

с гемолизом эритроцитов связано значительное повышение уровня лактатдегидрогеназы и высокое содержание уратов в моче. Следует предостеречь от переливания эритроцитарной массы при отсутствии жизненных показаний (быстрое снижение уровня гемоглобина до 30–40 г/л с гипоксией головного мозга и миокарда) в этих случаях. При аутоиммунной гемолитической анемии на фоне ДТЗ такая манипуляция наряду с гемолитическим кризом провоцирует тяжелую декомпенсацию тиреотоксикоза, надпочечниковой недостаточности, агранулоцитоз, что обусловлено истощением функциональных возможностей надпочечников при тяжелой форме ДТЗ и его аутоиммунной природой. В одном из наших наблюдений переливание эритроцитарной массы при некомпенсированном тяжелом тиреотоксикозе повлекло за собой клиническую смерть. К счастью, реанимационные мероприятия, инфузия вазопрессоров и глюкокортикоидов позволили восстановить сознание и впоследствии больная была благополучно прооперирована.

Наблюдавшиеся в представленном случае увеличенное количество лимфоцитов в крови в сочетании с нейтропенией, что известно как симптом Кохера, характерный для ДТЗ, моноклональная пролиферация В-лимфоцитов, по данным иммунофенотипирования периферической крови, и преобладание лимфоцитов с цитотоксическими свойствами, по результатам иммунофенотипирования лимфоцитов костного мозга, а также лимфаденопатия (увеличенные подмышечные, паратрахеальные, параортальные лимфатические узлы и др.) отражают лимфолифферативную основу этого аутоиммунного заболевания.

Температурная реакция, полисерозит, высокая СОЭ, увеличение количества С-реактивного белка, нейтропения и тромбоцитопения были следствием системного аутоиммунного процесса при ДТЗ. Более длительный срок нормализации уровня тромбоцитов по сравнению с эритроцитами, что наблюдалось у нашей больной, связан со способностью антитромбоцитарных антител частично разрушать мегакариоциты костного мозга за счет их антигенной идентичности с тромбоцитами, поэтому последние восстанавливаются через 3–6 мес после купирования симптомов тиреотоксикоза.

Авторы надеются, что современные сведения о патогенезе ДТЗ и предложенный клинический разбор будут дискуссионным для врача в своевременной диагностике и лечении этого серьезного заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамова Н. А.* // Эндокринология. – М., 2008. – С. 523–534.
2. *Вольпе Р.* // Болезни щитовидной железы. – М., 2000. – С. 140–172.
3. *Дрометр Д. А., Тузанкина И. А., Кияев А. В.* // Клини. и эксперим. тиреодол. – 2007. – Т. 3, № 1. – С. 18–23.
4. *Кандрор В. И.* // Клини. и эксперим. тиреодол. – 2008. – Т. 4, № 1. – С. 26–43.
5. *Кэттайл В. М., Арки Р. А.* Патофизиология эндокринной системы. – СПб.; М., 2007.
6. *Петунина Н. А.* // Избранные лекции по эндокринологии. – М., 2009. – С. 255–282.
7. *Шагарова С. Н., Мацынина В. П., Догадин С. А.* и др. // Клини. и эксперим. тиреодол. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 42–47.

Поступила 07.02.11