

УДК 616.441-006.5-008.9

Л.А. ТИМОФЕЕВА, В.Д. СЕМЕНОВ

**КИНЕТИКА ЙОДА И МЕТАБОЛИЗМ ТИРОКСИНА
ПРИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****Ключевые слова:** узловые образования щитовидной железы, метаболизм тироксина, йод.

Изучение кинетики йода было проведено на 10 пациентах с горячими узлами щитовидной железы, 3 – раком щитовидной железы и на 12 практически здоровых лицах (контрольная группа) с применением меченых изотопов (I^{131} и I^{125} -тироксин). Захват йода щитовидной железой и параметры гормональной секреции были увеличены почти в 2 раза по сравнению с контрольным уровнем у пациентов с горячими узлами без клинических проявлений тиреотоксикоза. При автономной аденоме с признаками тиреотоксикоза были обнаружены изменения, аналогичные изменениям при диффузном токсическом зобе. Обменный йодный бассейн был снижен у пациентов с автономными аденомами. T_4 имел склонность к повышению, особенно повышен был метаболизм дейодинатов, наличие которых имеет место при высокой продукции T_4 в нетоксических узлах. Существенное освобождение «не- T_4 -йода», главным образом йодидов, было обнаружено у каждого пациента. Количество потерь йода щитовидной железы через эту «йодную утечку» не имеет отношения к T_4 секреции, но влияет на размеры обменного йодного бассейна.

L.A. TIMOFEEVA, V.D. SEMYONOV
THE KINETICS AND METABOLISM OF IODINE THYROXINE
AT KEY ENTITIES OF THE THYROID GLAND

Key words: nodular lesions of the thyroid gland, metabolism thyroxine, iodine.

Iodine kinetics was studied in 10 patients ill with hot nodes of thyroid gland, 3 - with diffuse toxic goiter and 12 practically healthy persons (control group) using marked isotopes (I^{131} and I^{125} -thyroxine). The capture of iodine by thyroid gland and parameters of hormone secretion were substantially increased, almost 2-fold with comparison of control level, in patients ill with hot nodes without clinical manifestations of tireotoxycosis. In autonomous adenoma with the signs of tireotoxycosis, changes were revealed that were analogous to changes in diffuse toxic goiter. The exchange iodine basin was lower in the patients ill with autonomous adenoma. T_4 had a tendency toward increase, metabolism of deiodinates was especially increased, they being available during high production of T_4 in non-toxic nodes. A considerable release of 'non- T_4 -iodine', mainly iodides, was discovered in each patient. The quantity of iodine loss of thyroid gland via this 'iodine leakage' bears no relationship to the T_4 secretion, but it influences upon the sizes of the exchange iodine basin.

Установлено, что узловые образования щитовидной железы в пределах территории России регистрируются довольно часто – почти во всех республиках и областях. Следует отметить, что даже в отдельных областях имеются районы как с низкими, так и с высокими показателями заболеваемости.

Данная работа посвящена изучению нарушений йодного метаболизма при узловых образованиях щитовидной железы (автономно функционирующие узлы и рак щитовидной железы), возможной эволюции и прогнозу.

Нами обследованы 13 больных с узловыми образованиями области шеи в возрасте от 17 до 78 лет (мужчины – 5, женщины – 8).

Автономная аденома (АА) относится к числу редко встречающихся форм патологии щитовидной железы. Отличительной особенностью ее является наличие в тиреоидной ткани автономно функционирующего узла (АФУ), обуславливающего клинику тиреотоксикоза. Так, по данным [1-5, 7-14, 16, 19], 12,5-90% гипертиреозов в области с эндемичной недостаточностью йода обусловлены АА.

АФУ щитовидной железы – это такие узлы, которые на скintiграмме имеют более высокую концентрацию йода, чем окружающая ткань щитовидной железы, функция которой подавлена тиреоидными гормонами [1, 2, 8, 11,

13, 14]. Горячие узлы щитовидной железы могут быть обнаружены при одноузловом или многоузловом зобе [1-4, 12, 13], при этом пациенты могут быть с явным тиреотоксикозом, с небольшим гипертиреозом или без признаков гипертиреоза [1, 2, 5, 10, 13, 19].

Хотя многие исследователи и описали клинику и лабораторные данные, характерные для АФУ, изучению метаболизма йода посвящено ещё мало работ [2, 7, 16].

Рак щитовидной железы, как правило, одиночный. На скинтиграммах он обычно определяется как «холодный» очаг. Ультразвуковая картина его непроста для интерпретации, так как варьирует в зависимости от структуры опухоли. Чаще на сонограммах виден узел низкой эхоплотности с четкими, но неровными контурами. Однако встречаются опухоли с повышенной эхогенностью. Изображение узла неоднородно: на его фоне выделяются зоны различной эхогенности с мелкими кальцификатами, нет эконегативного ободка.

Изучение кинетики йода было проведено на 10 пациентах с горячими узлами щитовидной железы, 3 – раком щитовидной железы и 12 практически здоровых лицах (контрольная группа) с применением меченых изотопов (I^{131} и I^{125} -тироксин). Захват йода щитовидной железой и параметры гормональной секреции были существенно увеличены, почти в 2 раза по сравнению с контрольным уровнем, у пациентов с горячими узлами без клинических проявлений тиреотоксикоза. При автономной аденоме с признаками тиреотоксикоза были обнаружены изменения, аналогичные изменениям при диффузном токсическом зобе. Обменный йодный бассейн был снижен у пациентов с автономными аденомами. T_4 имел склонность к повышению, особенно повышен был метаболизм дейодинатов, наличие которых имеет место при высокой продукции T_4 в нетоксических узлах. Существенное освобождение «не- T_4 -йода», главным образом йодидов, было обнаружено у каждого пациента. Количество потерь йода щитовидной железой через эту «йодную утечку» не имеет отношения к T_4 секреции, но влияет на размеры обменного йодного бассейна.

С целью определения экстратиреоидной концентрации гормонов производился анализ данных, основанный на 3-ступенчатой модели йодного метаболизма (рисунок) в модификации De Groot с применением как меченого I^{131} , так и специфически меченого T_4I^{125} .



Трехступенчатая модель йодного метаболизма

Исследование с мечеными радиофармпрепаратами (РФП) проведено на 10 пациентах. С «горячими» узлами щитовидной железы были обследованы 6 – без гипертиреоза, 4 – с тиреотоксикозом и 12 практически здоровых лиц (контрольная группа). Пациентам внутривенно вводился I^{131} в дозе 2700-7400 кБк. Через 3-9 дней аккумуляция щитовидной железой радиоактивного йода блокировалась введением перхлората калия (400 мг каждые 6 ч) и через 1-2 дня внутривенно вводили T_4I^{125} в дозе 1500-2200 кБк. Радиоактивность щитовидной железы (U_1^*), плазмы (J_1^*) и мочи (E_1^*) определяли через 15, 30, 60 мин, а затем с часовым интервалом в течение 5-7 ч на день введения I^{131} . В последующем I^{131} щитовидной железы определяли 2 раза в день в течение 10-18 дней, плазмы и мочи – с интервалами 1 день. Радиометрию щитовидной железы проводили на гамматиреоратиометре ГТРМ-01Ц. Белково-связанный I^{131} (БС I^{131}) определялся по классической методике с пропусканием плазмы через колонку, заполненную смолой ИРА-400 в хлоридной фазе. I^{125} и I^{131} в плазме и моче определяли гамма-счетчиком системы Гамма-12. Измерение I^{125} корректировалось с учетом помех I^{131} . Необходимые разведения доз определялись непосредственно перед введением пациентам и результаты вычислялись в процентах к введенной дозе. Концентрация тироксина определялась на основе методики конкурентного связывания белков в течение всего периода исследования и выражалась как T_4I . С целью уменьшения межнаборных вариаций все образцы каждого пациента анализировались вместе. Необходимо также принимать во внимание экзогенно введенную активность.

В основу анализов нашей методики были положены методики, описанные De Groot:

U_0 (% доза) – теоретический максимум захвата йода щитовидной железой. Определяется экстраполяцией кривой освобождения щитовидной железой I^{131} при $t = 0$. Выражает часть введенной дозы (U), которая соответствует оптимальной оценке захвата йода щитовидной железой;

$(*I)_0$ (% доза/л) – теоретическая первоначальная концентрация в плазме I^{131} . Определяется экстраполяцией экспоненциальной кривой исчезновения $(*I)$ при $t = 0$. У наших пациентов экспоненциальное уменьшение $(*I)$ кривой было обнаружено в течение первых 4-6 ч с момента введения изотопа после латентного периода продолжительностью 30-60 мин;

$(*T_4)_0$ (% доза/л) – теоретическая первоначальная концентрация в плазме T_4I^{125} . Определяется экстраполяцией экспоненциальной кривой исчезновения БС I^{125} со времени введения T_4I^{125} ;

V_1 (л) – предполагаемое распределение объема йодидов (в пространстве распределения йодидов: плазме, моче, щитовидной железе и почках):

$$V_{11}'' = \frac{100}{(*I)_0}, \quad V_1'' = \frac{(100 - *U_t - *E_t)}{(*I)_t}, \quad V_{13}'' = \frac{0,06C_{II}''}{K_{12}}, \quad V_{14}'' = \frac{0,06C_{RI}''}{K_{10}};$$

T_4IP – примерное распределение объема тироксина (в пространстве распределения T_4). Определяется по формуле:

$$T_4IP = \frac{100}{(*T_4)_0};$$

C_T^{n1} (мл/мин) – тиреоидный клиренс йодидов плазмы:

$$C_T^{n1} = 1000 \frac{(*U_{t2} - *U_{t1})}{(*I)(t_2 - t_1)},$$

где $\overline{(*I)}$ – логарифмическое значение $(I^{131})_{t1}$ и $(I^{131})_{t2}$;

$$C_T^{m2} = \frac{V_1 \cdot K_{12}}{0,06};$$

C_{R1}^n (мл/мин) – почечный клиренс йодидов плазмы. Определяется аналогично:

$$C_R^{n1} = 1000 \frac{(*E_{t2} - *E_{t1})}{(*I)(t_2 - t_1)}, \quad C_R^{m2} = \frac{V_1 \cdot K_{10}}{0,06};$$

C_{T4} (л/доза) – периферический клиренс тироксина. Определяется как

$$C_{T4} = T_4 \text{ПР} \cdot K_{33};$$

$C_{ПТ4}$ (л/день) – дейодинатный клиренс периферического тироксина. Вычисляется из отношения между I^{125} , экскретированным мочой, и BSI^{125} :

$$C_{ПТ4} = \frac{{}^{125}E_{t2} - {}^{125}E_{t1}}{BS * I \cdot (t_2 - t_1)},$$

где $\overline{BS * I}$ – логарифмическое значение BSI^{125}_{t1} и BSI^{125}_{t2} ;

$C_{ПС}$ (л/день) – аналогично $C_{ПТ4}$. Дейодинатный клиренс тиреоидной секреции определяется как отношение между I^{131} мочи и плазмы:

$$C_{ПС} = \frac{{}^{131}E_{t2} - {}^{131}E_{t1}}{BS * I \cdot (t_2 - t_1)},$$

где $\overline{BS * I}$ – логарифмическое значение BSI^{131}_{t1} и BSI^{131}_{t2} ;

$C_{ФТ4}$ (л/день) – фекальный клиренс периферического тироксина. Определяется так:

$$C_{ФТ4} = C_{T4} - C_{ПТ4};$$

K_{11} (%/ч) – фракционный йодный клиренс из йодного пространства: K_{11}^{n1} определяется по экспоненциальной кривой снижения $(*I)$, вычисляется из полученных уравнений путем возведения в квадрат; K_{11}^{m2} – по экспоненциально смещающейся кривой $(*U_0 - *U_t)$ во время периода увеличения захвата I^{131} щитовидной железой (вычисляется в результате возведения в квадрат). У наших больных это были первые 5-7 ч.

K_{12} (%/ч) – фракционный захват йодидов щитовидной железой. Вычисляется из K_{11}^{n1} и K_{11}^{m2} как:

$$K_{12} = U \cdot K_{11};$$

K'_{10} (%/ч) – фракционная экскреция йодидов почками, вычисляется как:

$$K_{10} = K_{11} - K_{12};$$

K_{21} (%/день) – константа выделения йодидов щитовидной железой. Доля выделения йода щитовидной железой, не приходящаяся на T_4 -йод:

$$K_{21} = K_{22} - K_{23};$$

K'_{22} (%/день) – константа выделения йода щитовидной железой. Определяется из полученного $*U_t$ уровня захвата щитовидной железой после блокады перхлоратом;

K_{23} (%/день) – константа уровня «гормональной» секреции щитовидной железы. Доля секреции йода щитовидной железой, приходящаяся на T_4 , определяется из отношения между K_{22} и отношения клиренса дейодинатов BSI^{131} и T_4I^{125} :

$$K_{23} = \frac{K_{22}}{(C_{СП}/C_{ПТ4})};$$

K_{30} (%/день) – доля потери периферического T_4 посредством фекальной экскреции. Уровень экскреции периферического T_4 фекалиями:

$$K_{30} = K_{33} - K_{31};$$

K_{31} (%/день) – константа уровня периферического метаболизма дейодинатов. Доля периферического T_4 , которая тратится на метаболизм дейодинатов. Определяется из отношения дейодинатного клиренса T_4 и уровня исчезновения T_4 :

$$K_{31} = \frac{C_{ПТ4}}{T_4 ПС};$$

K_{33} (%/день) – константа уровня периферического исчезновения тироксина, доля периферического тироксина, которая реализуется на метаболизм дейодинатов или фекальную экстракцию. Определяется экспоненциальной кривой исчезновения T_4I^{125} путем возведения в квадрат полученного уровня BSI^{125} ;

P (мг/день) – уровень продукции тироксина был оценен равным к уровню расположения D , обусловленному условиями постоянного состояния как:

$$D^{n1} = P^{n1} = T_4 ПС \cdot K_{33} \cdot (\overline{T_4 - I}),$$

где $(\overline{T_4 - I})$ – среднее из 3-5 измерений мг/л определяется для непостоянных условий в течение периода $T = (t_2 - t_1)$. Так:

$$P^{n2} = \frac{A_0 \cdot K_C \cdot (e^{(K_C - K_{33}) \cdot T} - 1)}{S_0 (K_C - K_{33}) \cdot T},$$

где K_C – наклон кривой специфической активности $T_4 - I$, A_0 и S_0 , соответственно, общей T_4I^{125} и специфической активности $T_4 - I$ в t_1 ($T = 0$).

С использованием этого же метода уровень имеющегося в распоряжении тироксина может быть определён так:

$$D^{n2} = \frac{A_0 \cdot K_{33} \cdot (e^{(K_C - K_{33}) \cdot T} - 1)}{S_0 \cdot (K_C - K_{33}) \cdot T} = P^{n2} \cdot \frac{K_{33}}{K_C};$$

R (мг/день) – выделение щитовидной железой негормонального нетироксинного йода вычисляется из отношения $C_{СП}/C_{ПТ4}$ и $T_4 - I$ ежедневного уровня (D^{n1} и D^{n2}):

$$R = D \cdot \left(\frac{C_{СП}}{C_{ПТ4}} - 1 \right);$$

M (мг/день) – уровень метаболической дейодинации тироксина вычисляется из D^{n1} и D^{n2} :

$$M = D \cdot K_{31};$$

Φ (мг/день) – уровень фекальной экскреции T_4 определяется так:

$$\Phi = D \cdot K_{30};$$

O_T (мг) – определение обменного йодного бассейна щитовидной железы произведено из $P^{n1} + P^{n1}$ или $P^{n2} + P^{n2}$:

$$O_T = \frac{P + R}{K_{22}};$$

O_{T4} (мг) – периферический тироксин-йодный бассейн определяется как

$$O_{T4} = T_4 \text{ПС} \cdot (T_4 - I).$$

Так как горячие узлы щитовидной железы могут сочетаться с различной степенью активности околоузловой ткани, мы разделили их на 6 групп в зависимости от подавления околоузловой ткани на скинтиграмме. Они характеризуются следующими признаками:

I тип – изображение щитовидной железы нормальных или несколько увеличенных размеров; повышенная интенсивность включения радиоактивного йода в АФУ вне автономной ткани 30% и более активности зоны максимального включения РФП, т.е. распределение интенсивности изображения негетомогенное: на фоне нормального изображения щитовидной железы определяется некоторое количество мелких очагов повышенной интенсивности; тест подавления тиреоидным гормоном оставляет изображение узла и функциональных автономий; тест стимуляции тиреотропным гормоном восстанавливает изображение всей железы, что расценивалось как автономно функционирующий узел или как множественные автономные микроаденомы.

II тип – щитовидная железа увеличена в размерах; изображение функциональной автономии в виде «горячего узла»; включение радиоактивного йода в околоузловую ткань более 20% активности горячего узла; тест подавления оставляет изображение узла; тест стимуляции восстанавливает изображение всей железы, что расценивалось как компенсированная автономная аденома (КАА).

III тип – увеличение изображения «горячего узла» более 2 см в диаметре с небольшим накоплением радиофармпрепарата в околоузловой ткани и в контралатеральной доле (в пределах 8-10% активности горячего узла), тест подавления оставляет изображение узла; тест стимуляции восстанавливает контуры железы, что расценивалось как переходная стадия декомпенсированной автономной аденомы (ДАА).

IV тип – увеличение изображения «горячего узла» до 3 см в диаметре при отсутствии околоузловой ткани и контралатеральной доли; подавленная ткань контурируется только после стимуляции тиреотропным гормоном, что расценивалось как ДАА.

V тип – характер распределения РФП близок к таковому в IV типе. Однако увеличение изображения «горячего узла» здесь более 3 см в диаметре при полном подавлении функции железы, что также расценивалось как ДАА.

VI тип – по периферии пальпируемого узла определяется высокая фиксация РФП в виде краевой полоски, в центральной части «холодная зона», тест подавления оставляет интенсивность краевой полоски без изменения. Такое изображение расценивалось как кистозно измененная автономная аденома.

Клинический статус пациентов сочетался с «диагностическим индексом» для автономно функционирующего узла. Результаты анализировались корреляционными тестами, анализом вариаций и сравнивались с результатами исследований макро- и гистопрепаратов.

Характеристики клинических и лабораторных данных пациентов с горячими узлами и других пациентов, которым проводилось данное исследование, представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у 3 пациентов с горячими узлами (№ 1, 4 и 5) большая часть радиоактивного йода концентрировалась в области узла, вне узловой ткани обнаружено существенно пониженное его накопление. При гистологическом исследовании в двух случаях выявлены одиночная и множественные аденомы, в одном – многоузловой зоб, у других (№ 2, 3 и 6) пациентов – изображение горячего узла более 2 см в диаметре с небольшим накоплением РФП в околоузловой ткани. Гистология показала наличие аденомы в двух случаях и многоузлового зоба – в одном. У всех других пациентов (№ 7, 8, 9, 10) не было околоузлового захвата I^{131} на скинтиграмме и при клиническом осмотре были обнаружены единичные узлы, которые при гистологическом исследовании оказались аденомами.

Таблица 1

Характеристика обследованных по полу, возрасту, функциональному и гистопатологическому состоянию щитовидной железы

№	Пациенты			Накопление I^{131} , %		Т ₄ нм/л	ДИТАА	Тип АА	Макропрепарат
	пол	возраст	масса	2 ч	24 ч				
«Горячие узлы» щитовидной железы КАА (без проявления гипертиреоза)									
1	ж	32	54	32,4	57,6	91,1	8	2	Многоузловое
2	ж	43	61	24,2	56,9	126,7	9	3	Многоузловое
3	ж	54	70	22,1	53,4	140,3	8	3	Одиночная аденома
4	ж	52	63	24,9	58,1	138,5	6	2	Одиночная аденома
5	ж	38	56	20,3	47,4	96,7	8	2	Множественная аденома
6	ж	48	61	18,8	50,2	103,6	7	3	Одиночная аденома
ДАА (с проявлениями гипертиреоза)									
7	ж	51	54	42,7	55,3	181,8	14	5	Одиночная аденома
8	ж	61	57	44,2	54,8	196,7	12	4	Одиночная аденома
9	ж	49	61	45,1	55,9	187,4	13	4	Одиночная аденома
10	ж	66	59	37,5	61,0	203,6	14	4	-
Норма									
11	м	50	60	8,1	34,5	96,1	-	-	-
12	ж	20	55	7,7	33,8	84,6	-	-	-

Примечание. ДИ – диагностический индекс.

Уровень клиренса йодидов плазмы (С_Т, С) и уровни констант (К₁₀, К₁₁, К₁₂) анализировались путем логарифмической трансформации. Не было существенных различий при анализе вариации или корреляции между альтернативными методами, применяемыми для изучения йодного метаболизма в нескольких параметрах, их показатели представлены в табл. 2, 3, 4 и 5.

Как следует из табл. 2, величина объема распределения йода V_1 дала значительные вариации между индивидуумами. Эти вариации заметно не уменьшались, когда йодное пространство было выражено как функция массы. Не было существенных различий между средними уровнями V_1^1 , V_1^2 , V_1^4 в 4 группах, и их уровни колебались от 21 до 28,1. Средний V_1^3 для диффузно токсического зоба был выше, чем для других групп ($P < 0,05$). Но это противоречие может быть вызвано недостаточно умелой оценкой этого метода.

Таблица 2

Метаболизм йода

Параметры метаболизма йода	Контрольная группа (12)	Клиническая группа		
		КАА (6)	ДАА (4)	диффузный токсический зоб (3)
V_1	18,2	22,2	18,8	25,7
(л)	16,7-19,6	16,3-29,7	16,1-22,6	17,5-32,4
C_T	11,6	27,2	88,1	156,6
(мл/мин)	9,8-13,4	13,8-44,3	65,0-111,3	138,0-173,8
C_R	32,7	28,6	52,1	44,2
(мл/мин)	27,1-38,3	13,2-50,4	43,8-61,4	24,7-71,1
K_{11}	13,8	15,2	48,6	49,9
(%/ч)	10,4-17,2	10,3-23,7	41,6-51,7	20,0-88,4
K_{12}	3,4	7,3	27,6	41,9
(%/ч)	2,1-4,7	3,6-13,7	20,8-36,0	14,9-76,8
K_{10}	10,1	7,5	19,8	8,8
(%/л)	8,4-11,8	3,4-10,3	18,9-21,0	6,4-13,5

Примечание. В скобках указано число обследованных.

Существенные различия в уровне тиреоидного клиренса йодидов плазмы (C_T) и уровней захвата щитовидной железой йодидов (K_{12}) обнаружены в 4 группах. Средний уровень C_T и K_{12} для нетоксических горячих узлов КАА существенно выше, чем у эутиреоидных субъектов ($P < 0,001$), и ниже, чем у пациентов с токсическими узлами ДАА ($P < 0,001$) или с диффузным токсическим зобом ($P < 0,001$). Наиболее высокие уровни C_T и K_{12} в группе КАА обнаружены у пациентов с единичными аденомами. Разница между средними уровнями эутиреоидных субъектов и с ДАА или диффузным токсическим зобом существенна ($P < 0,001$). Низкий уровень достоверности выявлен при сравнении C_T уровня при ДАА и диффузном токсическом зобе $P < 0,005$.

Уровень клиренса фракционных йодидов плазмы K_{11} существенно выше у пациентов с тиреотоксикозом ДАА и диффузным токсическим зобом, чем таковой у пациентов без тиреотоксикоза (эутиреоз и КАА) ($P < 0,001$), но не обнаружено различий между средним уровнем этого показателя у эутиреоидных пациентов и у пациентов с нетоксическими горячими узлами или между аналогичными показателями у пациентов с токсическими горячими узлами и пациентов с диффузным токсическим зобом (ДТЗ). Не обнаружено существенных различий среди 4 групп между кинетическими параметрами почечного клиренса йодидов (C_R и K_{10}).

Величина констант (табл. 3) выделения йода щитовидной железой и предположительной (K_{22}), и реальной (K_{22}) у пациентов с тиреотоксикозом ДАА и ДТЗ существенно выше, чем у лиц без тиреотоксикоза ($P < 0,01$). Па-

циенты с КАА имели более высокие показатели, чем пациенты с эутиреозом, но разница была статистически недостоверной.

Таблица 3

Регулирование метаболизма йода щитовидной железой

Параметры метаболизма йода	Контрольная группа (12)	Клиническая группа		
		КАА (6)	ДАА (4)	диффузный токсический зоб (3)
K_{22} (%/день)	1,68 0,94-2,42	3,27 0,7-5,48	8,52 7,6-9,32	7,56 2,91-10,92
K_{22} (%/день)	1,46 0,56-2,36	4,10 0,83-8,46	12,48 8,15-15,64	9,89 7,84-12,59
R_{23} (%/день)	0,40 0,35-0,46	2,69 0,18-7,06	10,24 7,96-14,78	12,14 4,78-17,08
K_{21} (%/день)	0,64 0,58-0,70	1,77 0,43-2,54	2,70 2,27-4,25	1,87 0,78-2,99
P (мг/день)	46,5 37,8-55,2	77,4 44,0-97,7	164,90 138,2-196,4	140,5 118,8-201,7
R (мг/день)	101,8 98,7-104,9	100,3 18,0-170,0	54,6 38,7-86,97	23,5 15,0-26,2
O_T (мг)	15,89 13,87-17,91	8,42 1,19-24,54	1,61 1,32-3,16	1,87 0,82-4,16

Примечание. В скобках указано число обследованных.

Существенное повышение уровня T_4 продукции (P) обнаружено в группе с КАА ($P < 0,05$), но их средний уровень существенно ниже, чем у пациентов с ДАА ($P < 0,01$). Уровень фракционной секреции гормонов щитовидной железы (K_{23}) имел аналогичную тенденцию.

Уровень выделения «не- T_4 -йода» щитовидной железой (R), кроме величины (K_{21}), был выше у пациентов с КАА по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с ДАА, и разница оказалась статистически достоверной ($P < 0,01$).

Обменный йодный бассейн щитовидной железой (O_T) был уменьшен у всех пациентов с тиреотоксикозом, как и у пациентов с КАА с одной или несколькими аденомами. Только 2 пациента из этой группы (оба с многоузловым зобом) имели O_T уровни, близкие к нормальным.

Обнаружена существенная положительная корреляция между уровнем T_4 продукцией (P) и степенью гипертиреоза, определяемой по диагностическому индексу ($r = 0,868$, $P < 0,005$), когда была рассмотрена вся группа, но не было найдено существенной корреляции между O_T и диагностическим индексом (или P). Уровень выделения «не- T_4 -йода» не коррелировал с уровнем продукции T_4 ($P < 0,2$), но была существенная положительная связь между обменным бассейном йода щитовидной железой ($r = 0,845$, $P < 0,01$) и незначительная существенная корреляция с диагностическим индексом ($r = 0,70$, $P < 0,05$).

Пространство распределения T_4 (T_4 ПС) менялось от индивидуума к индивидууму, но не было связи с функцией щитовидной железой (табл. 4). Пациенты с диффузно токсическим зобом имели существенно более высокий уровень клиренса тироксина C_{T_4} , чем пациенты с эутиреозом ($P < 0,05$), но не было обнаружено статистически значимых различий для группы с горячими

узлами. Аналогичные результаты были получены для дейодинатного клиренса тироксина ($C_{ПСТ4}$).

Таблица 4

Метаболизм тиреоидных гормонов

Параметры метаболизма йода	Контрольная группа (12)	Клиническая группа		
		КАА (6)	ДАА (4)	диффузный токсический зоб (3)
T_4 ПС (л)	11,5 9,2-13,8	9,3 5,7-12,3	10,7 8,6-14,3	9,3 7,0-11,2
S_{T4} (л/день)	1,13 0,92-1,34	1,28 0,84-1,85	1,59 1,06-1,87	1,93 1,41-2,33
$S_{ПСТ4}$ (л/день)	0,84 0,74-0,94	1,01 0,69-1,45	0,95 0,87-1,08	1,67 1,20-1,95
$S_{ФТ4}$ (л/день)	0,29 0,21-0,37	0,27 0,10-0,46	0,64 0,57-0,73	0,25 0,08-0,47
$S_{ПСС}$ (л/день)	3,06 1,87-4,25	2,40 1,23-3,57	1,20 0,86-3,01	1,93 1,45-2,17
$S_{ПСС}/S_{ПСТ4}$ (фракция)	2,86 2,01-3,71	2,23 1,21-3,46	1,26 0,89-2,04	1,16 1,11-1,21

Примечание. В скобках указано число обследованных.

Хотя пациенты с токсическими горячими узлами имели более высокий фекальный клиренс $T_4(S_{ФТ4})$, существенных различий аналогичного показателя в других группах не обнаружено. $S_{ПСС}$ так же, как и отношение $S_{ПСС}/S_{ПСТ4}$, отличалось существенно у пациентов с КАА и ДАА, хотя наиболее низкие уровни были выявлены у последних. Уровень констант периферического разрушения тироксина (K_{33}) и константа дейодинатного уровня K_{31} были существенно выше у пациентов с горячими узлами, чем у пациентов с эутиреозом, но ниже, чем при диффузном токсическом зобе ($P < 0,05$) (табл. 5). Уровень у пациентов с ДАА не отличался от уровня пациентов с КАА. Не обнаружено существенных различий между группами по константе фекальной экскреции T_4 (K_{30}).

Таблица 5

Периферический метаболизм гормонов щитовидной железы

Параметры метаболизма йода	Контрольная группа (12)	Клиническая группа		
		КАА (6)	ДАА (4)	диффузный токсический зоб (3)
K_{33} (%/день)	9,8 8,9-10,7	14,3 10,9-20,8	14,6 9,3-16,9	20,9 20,2-21,8
K_{31} (%/день)	7,6 6,8-8,4	11,4 7,3-16,4	8,9 7,8-11,5	18,2 16,6-20,9
K_{30} (%/день)	2,5 2,3-2,7	2,9 1,0-4,9	6,2 4,9-7,4	2,7 0,9-4,2
Д (мг/день)	48,6 43,1-54,7	79,5 44,0-104,3	168,9 151,4-184,2	150,5 122,1-182,1
М (мг/день)	36,7 34,1-39,3	63,9 36,4-82,0	101,6 96,3-111,5	130,2 104,0-145,8
Ф (мг/день)	12,4 10,8-14,0	15,6 7,5-24,9	67,8 59,8-76,3	20,3 6,0-30,8
O_{T4} (мг)	501,8 316,8-685,8	551,6 271-746	111,4 864,3-1368,5	913,6 605-1254

Примечание. В скобках указано число обследованных.

Уровень метаболизма T_4 дейодинатов (М) был существенно повышен у пациентов с КАА ($P < 0,05$), средний уровень у этих пациентов почти в 2 раза отличался от эутиреоидных субъектов, но они не достигали таких высоких уровней, как в группе ДАА. Уровень фекальной экскреции T_4 (Ф) был увеличен при КАА и диффузном токсическом зобе, но это увеличение было несущественным. Заметное увеличение Ф обнаружено у пациентов с ДАА.

Средний уровень периферического T_4 -йод бассейна (O_T) для нетоксических горячих узлов не отличался от такового у эутиреоидных персон, но у обеих этих групп был существенно ниже ($P < 0,02$), чем аналогичный показатель у пациентов с токсическими горячими узлами. Индивидуальные уровни среди группы пациентов с нетоксическими узлами дали большие колебания, несмотря на это, была хорошая корреляция между диагностическим индексом и O_{T4} ($r = 0,736$, $P < 0,05$) во всех группах.

Было бы несправедливо пытаться получить окончательное заключение из немногочисленных и разнородных образцов, которые мы изучали. Тем не менее наши данные показали, что пациенты с горячими узлами щитовидной железы, даже пока ещё нетоксичные клинически и по лабораторным данным, уже имеют нарушения функциональной активности щитовидной железы и метаболического расположения тиреоидных гормонов, которые могут колебаться от нормальных уровней до уровней, обнаруженных при диффузном токсическом зобе. Мы проводили исследование на 10 пациентах с горячими узлами щитовидной железы и нашли существенное увеличение тиреоидного клиренса как при КАА, так и при ДАА. Аналогичные показатели были обнаружены в захвате I^{131} щитовидной железой. Средний уровень C_T (27,2 мл/мин) получен у пациентов с нетоксическими горячими узлами, а при токсических горячих узлах он был в несколько раз больше.

Существенное уменьшение обменного йодного бассейна щитовидной железы обнаружено при токсических горячих узлах. Мы ориентировались при определении O_T на методику [17], которая позволяет определить реальное удовлетворение йодом щитовидной железы, которое изменялось под влиянием блокады захвата йода. Однако не было заметных различий между уровнем O_T , определяемым для полной уверенности в «состоянии равновесия», и уровнем в «неравновесном состоянии». Мы уверены, что захват йода, блокируемый перхлоратом на период 8-15 дней, достаточно заметно истощает йодный бассейн щитовидной железы.

Средний уровень продукции тироксина у эутиреоидных субъектов 46,5 мг/день, а при диффузном токсическом зобе (140,5 мг/день) он сравним с аналогичными данными других авторов. Группа пациентов с горячими узлами КАА (77,4 мг/день), ДАА (164,50 мг/день) имеет значительно более высокий уровень продукции тироксина, чем лица с эутиреоидным состоянием.

У каждого пациента было обнаружено освобождение «не- T_4 -йода», хотя и в различной степени выраженное. Так как не была изучена T_3 -секреция, мы не имеем представления о вкладе T_3 в освобождение «не- T_4 -йода». Если предположить, что имеет место повышение концентрации T_3 в узлах, T_4 -йод/ T_3 -йод отношение должно быть 9/11, вместо 15/17 в нормальной щитовидной железе.

Из этого отношения и уровня продукции T_4 можно оценить уровень ежедневной T_3 -йод секреции, который составляет 10% от выделения «не- T_4 -йода» при КАА и менее 35% при ДАА и приближается к 54% от R при ДТЗ. Что касается горячих узлов, то уровни T_4 при них совпадали приблизительно с данными [17], которые показали, что при КАА и ДАА имеют место снижение концентрации T_3 и увеличение отношения T_4 -йод/ T_3 -йод до 17-26. Уровень R не соответствовал уровню T_4 -секреции или оцененному уровню T_3 -секреции, но был хорошо скоррелирован с размерами обменного йодного бассейна щитовидной железы. Таким образом, по крайней мере, при КАА T_3 -секреция не присутствует в большом количестве в «не- T_4 -йод» выделении. Увеличение интратиреоидного обменного йода удовлетворяется усилением выделения негормонального йода. Из этого следует, что даже в щитовидной железе отношение T_4/T_3 снижено так же, как при ДТЗ. Эта «йодная утечка» может играть существенную роль в выделении «не- T_4 -йода». Изучение большой серии нетоксических горячих узлов показало, что некоторые пациенты с КАА могут иметь повышенный уровень циркулирующего T_3 . При этом большинство из них имеют нормальную концентрацию T_3 и T_4 . Отсутствие или нарушение ответа ТТГ на стимуляцию тироллиберинном обнаруживается в тех случаях, когда снижено содержание ТТГ в плазме, что может быть стимулировано излишками продукции и (или) метаболизма гормонов щитовидной железы. Увеличение секреции T_3 горячими узлами может вызвать увеличение концентрации T_3 в плазме, что не исключает образования периферического T_3 из T_4 .

Экстратиреоидные параметры метаболизма гормонального йода у наших пациентов сравнимы с данными других аналогичных групп [17, 18]. В КАА метаболизм дейодинатов T_4 существенно выше, чем у эутиреоидных субъектов. По всей видимости, имеет место увеличение продукции T_4 . Это объясняет, почему пациенты этой группы не имеют явных признаков гипертиреоза и имеют уровень T_4 в пределах нормы, хотя у них и повышена продукция тироксина (иногда так же, как и у гипертиреоидных пациентов). На основании наших данных мы не можем быть уверены в том, что деградация T_4 , обнаруженная в данном случае, есть прямой результат увеличения гормональной продукции щитовидной железы. Однако это весьма вероятно – аналогичные явления наблюдались у тиреотоксикозных и гипотиреоидных пациентов, которые лечились большими дозами T_4 . Подобные случаи наблюдались при гипертиреозе [18]. Эти пациенты имеют также повышенную деградацию T_3 . Таким образом, можно предположить, что при горячих узлах процесс деградации T_3 аналогичен снижению скорости деградации T_4 .

Похоже, что у пациентов с КАА экстратиреоидный гормональный бассейн и, следовательно, метаболическая активность организма находятся в пределах нормального уровня в результате увеличения метаболической деградации гормонов.

Таким образом, можно сказать, что КАА щитовидной железы показывает увеличение тиреоидного клиренса йодидов, продукции гормонов и их метаболической деградации. Этот процесс вызван уменьшением интратиреоидного обменного йодного бассейна. Обычно периферический T_4 бассейн в

пределах нормы или слегка повышен. Выделение негормонального йода щитовидной железой зависит от размеров интратиреоидного йодного пространства и продукции гормонов. Кажется, что эти пациенты находятся на границе между эутиреозом и тиреотоксикозом. Это неустойчивое равновесие может изменяться в любом направлении в зависимости от активности тиреоидной ткани, поддерживающей высокий уровень гормональной продукции и взаимоотношения между гормональной продукцией и уровнем деградации тиреоидных гормонов.

Литература

1. Семенов В.Д. Роль биохимических факторов в развитии автономной аденомы и значение комплексного радионуклидного исследования для диагностики и оценки эффективности лечения: дис. ... докт. мед. наук. Чебоксары, 1990. 347 с.
2. Филатов А.А. Токсическая аденома щитовидной железы: дис. ... канд. мед. наук. М., 1973. 180 с.
3. Blum M., Shenhman L., Hollander C.S. The autonomous nodule of the thyroid: Correlation of patient age, nodule size and functional status // *Am. J. Med. Sci.* 1975. Vol. 269. P. 43-50.
4. Campbell W.L., Santiago H.E., Perzin K.H. et al. The autonomous thyroid nodule: Correlation of scan appearance and histopathology // *Radiology.* 1973. Vol. 107. P. 133-138.
5. De Groot L.J. Kinetic analysis of iodine metabolism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973. Vol. 26. P. 149-173.
6. Evered D.C., Clark F., Peterson V.B. Thyroid function in euthyroid subjects with autonomous thyroid nodules // *Clin. Endocrinol.* 1974. Vol. 3. P. 149-154.
7. Ferraz A., Medeiros-Neto G.A., Toledo A.C. et al. Autonomous thyroid nodules. I. A clinical classification and the use of a diagnostic index // *J. Nucl. Med.* 1972. Vol. 13. P. 733-737.
8. Ferraz A.R., Kiffer J., Medeiros-Neto G.A. et al. Conceituacao fisiopatologica e historia natural dos nodulos tireoideanos autonomos // *Rev. Ass. Med. Bras.* 1972. Vol. 18. P. 285-292.
9. Koutras D.A., Livadas D., Rigopoulos G.A. et al. Iodine metabolism in autonomous hot nodules of the thyroid // *Clin. Endocrinol.* 1973. Vol. 2. P. 249-253.
10. Lobo L.C.G., Rosenthal D., Fridman J. Evolution of autonomous thyroid nodules // *Current Topics in Thyroid Research* / Ed. by C. Cassano, M. Andreotti. Rom: Academic, 1965. P. 892-899.
11. McKensie J.M. Hyperthyroidism caused by thyroid adenomata // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1966. Vol. 26. P. 779-781.
12. Miller J.M., Block M.A. Functional autonomy in multinodular goiter // *JAMA.* 1970. Vol. 214. P. 535-540.
13. Miller J.M., Block M.A. Relative function of the «hot» autonomous thyroid nodule: Double and single isotope autoradiographic studies // *J. Nucl. Med.* 1969. Vol. 10. P. 691-696.
14. Miller J.M., Block M.A. The autonomous functioning thyroid nodule // *Arch. Surg.* 1968. Vol. 96. P. 386-393.
15. Pickardt C.R., Erhardt F., Gruner H. et al. Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch TRH bei autonomen Adenomen der Schilddruse // *Detsch. Med. Wschr.* 1973. Vol. 98. S. 152-157.
16. Rosenthal D. Kinetic Analysis of Iodine and Thyroxine Metabolism in «Hot» Thyroid Nodules // *Metabolism Clinical and Experimental.* 1981. Vol. XXX, № 4. P. 384-391.
17. Rosenthal D., Ribeiro H.B., Fridman J. et al. Captacao de radioiodo pela tireoide. Reavaliacao dos valores // *J. Bras. Med.* 1972. Vol. 23. P. 110-117.
18. Sterling K., Chodos R.B. Radiothyroxine turnover studies in myxedema, thyrotoxicosis, and hypermetabolism without endocrine disease // *J. Clin. Invest.* 1956. Vol. 35. P. 806-813.
19. Vague J., Simonin R., Miller G. et al. Diagnosis and evolution of autonomous secreting thyroid nodules // *Current Topics in Thyroid Research* / Ed. by C. Cassano, M. Andreotti. Rome: Academic, 1965. P. 883-891.

ТИМОФЕЕВА ЛЮБОВЬ АНАТОЛИЕВНА. См. с. 473.

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

SEMYONOV VALERYI DMITRIEVICH – doctor of medical sciences, professor of Department of Internal Medicine Propaedeutics of course Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.
