

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНЫХ ПРИЧИНАХ АВТОНОМНОЙ АДЕНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

POSSIBLE CAUSES OF ENDEMIC GOITER IN CHUVASHIA

**В.Д. Семенов, Л.А. Сверчкова, Ядав Шаши Кумар,
Чаудхари Субаш Кумар
V.D. Semyonov, L.A. Sverchkova, Yadav Shash Kumar,
Chaudkhari Subash Kumar**

Кафедра лучевой диагностики, Медицинский институт, Чувашский государственный университет, Московский просп. 45, Чебоксары 428015 Россия.

Department of Radiation Diagnostics, Medical Institute, Chuvash State University, Moskovsky Avenue 45, Cheboksary 428015 Russia.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа, эндемичный зоб, йод, Te^{99} - пертехнетат.

KEY-WORDS: endemic goiter, silicon, biogeochemical province, trace elements, manganese, fluorine.

РЕЗЮМЕ: В статье представлена совокупность доказательств, явлений и фактов, подтверждающих высокую эффективность метода биогеохимического районирования региона в изучении причин эндемии зоба. Приведены материалы массового обследования здорового населения, санитарно-гигиенической оценки водоснабжения, питания, труда и жизни населения. Изложены конкретные доводы, способствующие изменению функциональных и морфологических изменений в щитовидной железе. Совокупностью фактического материала статья убеждает в возможности и необходимости метода биогеохимического районирования в изучении этиологических факторов эндемического зоба, в частности автономной аденомы щитовидной железы.

ABSTRACT: High effecivity of biogeochemical zoning in the study of endemic goiter causes is revealed. Results of mass inspection of human population, sanitary and hygienical estimation of its water and food supply as well as life conditions are provided. Factors influencing functional and morphological changes of thyroid are analysed.

Введение

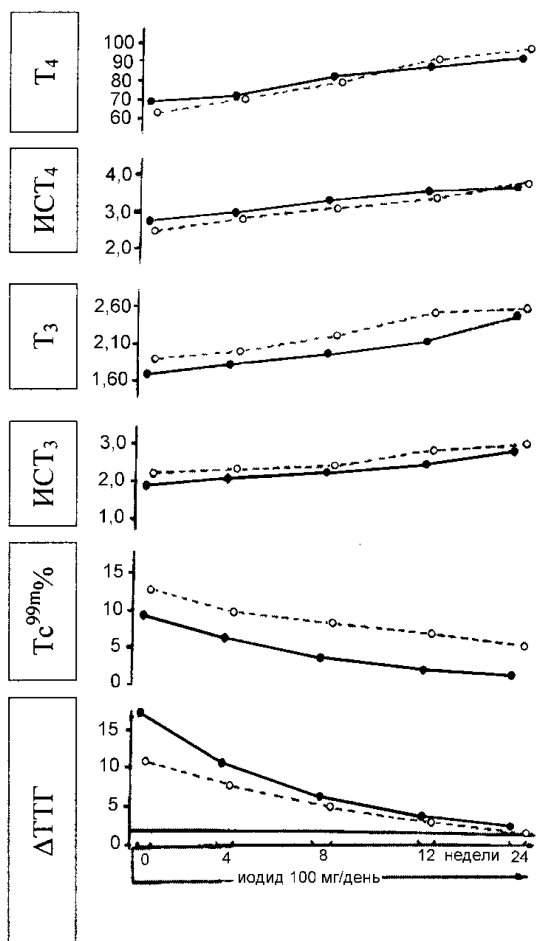
Об этиологических факторах, непосредственно вызывающих появление автономной аденомы, ничего не известно, хотя, впрочем, неизвестны и причины возникновения большинства других заболеваний щитовидной железы. В литера-

туре 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%. Но, так как все члены семьи живут в эндемичном по зобу регионе, нельзя исключать также и недостаток йода как первопричину автономии.

Недостаток йода предохраняет пациентов с нерегулируемой тканью щитовидной железы от гипертиреоза, а введение йода в физиологических количествах, которое еще недостаточно для блокады органического связывания йода, может его вызвать (Joseph et al., 1978; Joseph, Mahlstedt, 1980; Mahlstedt, 1981).

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. В связи с этим мы поставили задачи:

- 1) исследовать влияние йодной профилактики на состояние одного из “основных” факторов риска гипертиреоза — тиреоидную автономную ткань;
- 2) изучить уровень риска гипертиреоза в зависимости от количества автономно функционирующей ткани;
- 3) изучить безопасность проведения такого рода длительной йодной профилактики.



узел • n = 20, возраст 35,9±2,9 лет
 диссеминация о n=20, возраст 33,0±2,7 лет

Автономная ткань

Рис. 1. ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ТИРЕОИДОЙ АВТОНОМИЕЙ, прошедших 6-месячный курс первичной профилактики зоба.

Материалы, методы и объем исследований

В результате двукратных скринирующих обследований 730 женщин 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 Te^{99} -пертехнетата осуществляли каждые 4 недели. Исходный уровень указанных параметров принимали за контрольный и сравнивали с показателями во время профилактики.

Полученные данные подвергли корреляционному и регрессивному анализу на вычислительной машине ЕС-1035.

Результаты и их обсуждение

Такое лечение, имитирующее профилактику солями йода, не изменяя клиническую картину эутиреоидного состояния, существенно повышало концентрации трийодтиранина (T_3), тироксина (T_4), 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 $p < 0,05$).

Как видно из рис.1, содержание T_3 , T_4 , ИСТ₃ и ИСТ₄ в сыворотке крови, 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 профилактическое 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 Te^{99m} -пертехнетата снизился в обеих группах соответственно на 49,1% и 74,8%.

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 T_3 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 T_3 — $1,647 \pm 0,1872$ нмоль/л по данным *in vitro* диагностики. При сопоставлении величин отмечалась высокодостоверная умеренная теснота коррелятивной связи: $r = +0,675$ $P < 0,001$), уравнение связи: $-y = 0,15318x - 0,37558$ (рис. 2) на котором представлены значения величины объема автономной ткани и ИСТ₃. 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, что согласуется с данными литературы (Joseph et al., 1978; Joseph, Mahlstedt, 1980;

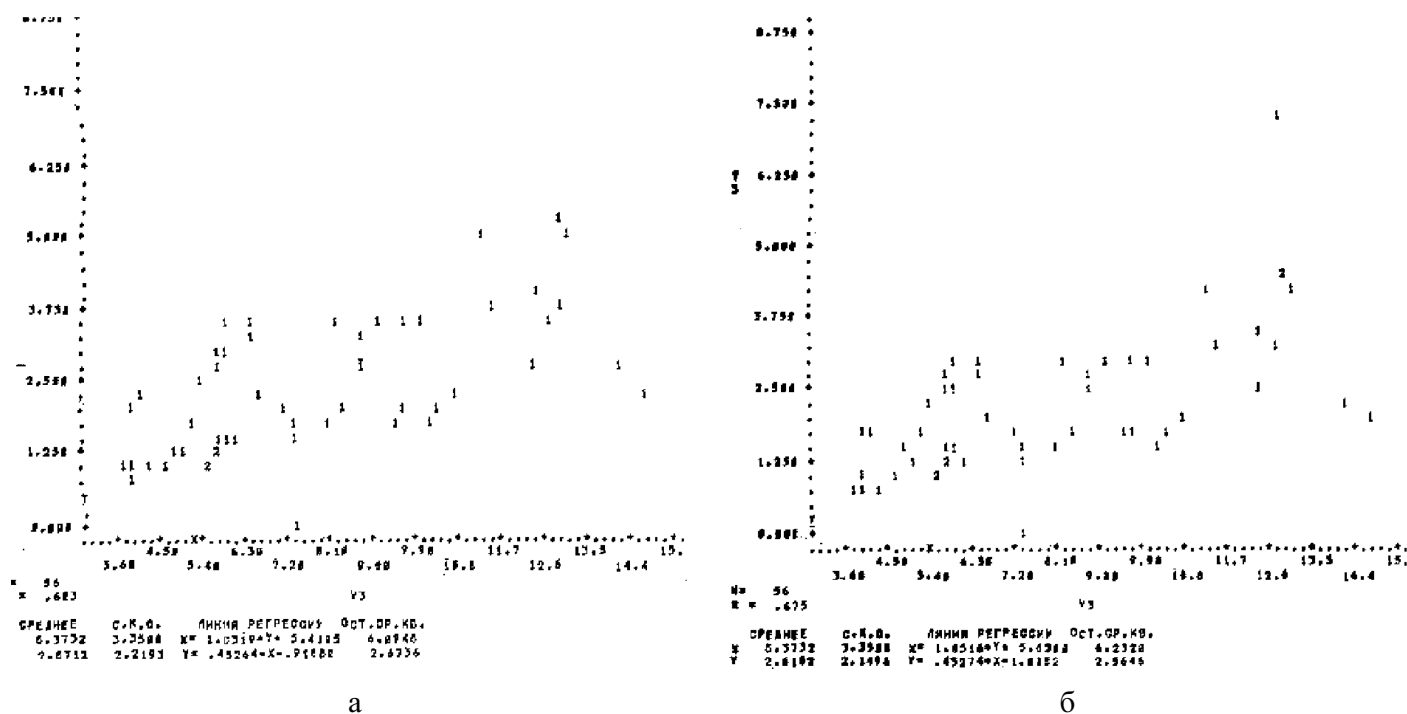


Рис. 2. СКАТТЕР-ДИАГРАММА, ИЛЛЮСТРИРУЮЩАЯ СТЕПЕНЬ СОГЛАСОВАННОСТИ В ИЗМЕНЕНИЯХ ОБЪЁМА АФУ – T_3 (а) И ОБЪЁМ АФУ – ИСТ₃ (б).

ТАБЛИЦА 1. РАЗЛИЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРТИРЕОЗА ПРИ УЗЛОВОЙ И ДИССЕМИРОВАННОЙ АВТОНОМИИ.

Клиническая форма	Автономная ткань щитовидной железы	
	Четко организованная (узел)	Диссеминированная
Пациенты (число)	556	174
Эутиреоидные	177 — 31,8%	122 — 70,1%
Гипертиреоидные	379 — 68,2%	52 — 29,9%

Mahlstedt, 1981). 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 20,9% пациентов с диссеминированной автономной тканью и 68,2% автономно функционирующими узлами становятся гипертиреоидными, подтверждает тезис, что наряду с достаточным приемом йода риск и тяжесть заболеваемости гипертиреозом определяется и объем автономной ткани (табл.1).

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). 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). Постоянным ос-

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

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 не регулируем, следовательно, секреция гормона массой автономной ткани ограничена высотой и продолжительностью потребления йода. Небольшие количества автономной ткани при высокой потребности йода могут 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 T_3 , резко возрастает и ведет к гипертиреозу.

Таблица 2. Отсутствие изменения функциональных показателей у эутиреоидных пациентов с автономной тканью в регионе с недостатком йода в окружающей среде.

Чётко ограниченная (узел) автономная ткань									
Время обследования		T ₄ нмоль/л	T ₃ нмоль/л	ИСТ ₃ в усл. ед.	ИПСТ ₃ в усл. ед.	Положи- тельный ТРГ-тест	Накопление радиоактивного йода в щитовидной железе в %		
							2 ч.	4 ч.	24 ч.
Первоначальное обследование	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 обследование 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

Примечание: в скобках приведено число обследованных.

Таблица 3. Частота узловой и диссеминированной автономной ткани щитовидной железы до и после 40 лет у пациентов с нормальным и повышенным метаболизмом.

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

Таблица 4. Стабильное постоянство накопления Tе⁹⁹ — пертехнетата отражающего количество автономно функционирующей ткани (АФТ) до и после 40 лет.

Возраст	Tе ⁹⁹ — пертехнетата подавления (в%, M±m) у эутиреоидных пациентов	
	чётко ограниченная (узел)	диссеминированная
До 40 лет	9,2±0,59	12,5±0,48
После 40 лет	9,3±0,73	12,4±0,41

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.

Обобщая результаты комплексной методики изучения причинно-следственных связей, мы попытались изобразить этиологию автономной аденомы схематично, как показано на рис. 3. Разумеется, мы считаем эту схему лишь ориентировочной, полагая, что со временем она может быть дополнена и улучшена.

Как видно из схемы, причинно-следственные связи в этиологии автономной аденомы довольно сложны. Материалы наших исследований позволили заключить, что автономная аденома наиболее часто встречается среди населения, посто-



Рис. 3. СХЕМА ВЗАИМОСВЯЗИ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ФОРМИРОВАНИИ АВТОНОМНОЙ АДЕНОМЫ.

янно проживающего в кремниевом биогеохимическом субрегионе, в котором обнаруживается умеренный недостаток йода и высокая концентрация кремнезема в почвах (99,6%), растворенной кремнекислоты 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 дли-

тельном 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, ауто-радиологических и скинтиграфических исследованиях (Miller et al., 1964; Miller, Hamburger, 1965; Riek et al., 1974; Филатов и др., 1976; Dige-Petersen et al., 1976; Emrich, Bahre, 1978; Пешев и др., 1981; Pickardt, Seriba, 1981; Rosenthal, 1981) признается большое сходство между патогенезом автономно функционирующего узла и патогенезом простого и токсического многоузлового зоба. 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 морфологические свойства мембран тиреоцитов и способствует прогрессированию патологического процесса в виде образования небольших ограниченных участков гиперплазии, обеспечивающие интенсивность основного обмена в пределах физиологических колебаний. Вопреки сохранению эутиреоидного состояния, рост зоба продолжается и приобретает характер необратимого патологического процесса (Алешин, Губский, 1983), увеличивается в объеме, претерпевает глубокие сдвиги в гормонообразовательной деятельности и выходит из-под гипофизарного контроля. Повышенное производство тиреоидных гормонов ослабляет чувствительность рецепторов тиротропических 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 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 по 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 сцинтисконограмме (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 экстратов (проба подавления) может затормозить возможную остаточную активность здоровой ткани, но не меняет восприимчивость на уровне автономно функционирующего узла.

По нашим данным 67% гипертиреозов в ЧР имеет именно этот генез, то есть связано как с основными этиологическими факторами (биогехимические факторы), так и с проводимой йодной профилактикой и лечением препаратами йода тогда, когда это вряд ли было показано.

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

- Алешин Б.В., Губский В.И. 1983. Гипоталамус и щитовидная железа. М.: Медицина. С.148–184.
- Пешев Н., Захарина Б., Топалова. 1981. Радиоизотопы провьявания върху промените в йодния метаболизъм при токсичния аденом на щитовидната железезе // Рентг. и радиол. Т.20. No.2. P.121–127.
- Филатов А.А., Кряхтунова И.С., Черняк М.С. 1976. Клинико-радиоизотопная характеристика автономного узлового зоба // Мед. радиол. Вып.6. С.3–6.
- Dige-Petersen H., Clemmensen O.J., Hummer L. 1976. Evolution of Autonomy in Jdiopathic Non-toxic Goiter, Evaluated by Regional Suppressibility of ^{99m}Tc - Untake and TSH Response to TRH // Nucl.-Med. (Stuttd.) Vol.15. № 4. P.197–200.
- Emrich D., Bahre M. 1978. Autonomy in euthyroid goitre. Maladaptation to jodine dexicimcy // Clinical Endocrinology. Vol.8. P.257–265.
- Joseph K. und Mahlstedt J. 1980. Fruherkennung Potentielles Hyperthyreosen im Stmma- endemiegebiet Dtsche. // Med. Wschr. Bd.105. Nr.32. S.1113–1118.
- Joseph K., Mahlstedt J., Welch U. 1978. Die Becinflussung der thyreoidaten ^{99m}Tc -Pertechnetata-ufnahme (^{99m}Tc Tu) durch therapeutische und diagnostische Suppression // Nuc lorn-pact. Bd.10. S.22.
- Mahlstedt J. 1981. Autonomie bei euthyreder struma // Therapiewoche. Bd.30. Nr.10. S.1567–1574.
- Miller J.M., Hamburger J.J. 1965. The thyroid scintigram. // The hat nodule Radiology. Vol.84. P.66.
- Miller J.M., Horn R.C., Block M.A. 1964. The evolution of toxic modular goiter // Arch. Intern. Med. Vol.113. P.122.
- Pickardt C.R., Seriba P.C. 1981. Strumaprophylade // Therapiwoche. Bd.30. Nr.10. S.1550–1551.
- Riek M., Kohler H., Kaning M.P., Burgi H., Studer H. 1974. Zur Pathogenes des Knoten kroples // Therapiewoche. Bd.24. Nr.21. S.2332–2342.
- Rosenthal D. 1981. Kinetic analysis of iodine and thyroxine metabolism in “hat” thyroid nodules // Metabolism. Vol.30. No.4. P.384–392.