

БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АВТОНОМИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕГИОНЕ С ЛЕГКИМ ЙОДНЫМ ДЕФИЦИТОМ

Л.А. Бугова¹, Л.В. Кондратьева², А.С. Аметов²

¹ Кабардино-Балкарский государственный университет, Нальчик

² ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития России, Москва

Бугова Лариса Абубакировна – ассистент кафедры факультетской терапии, медицинский факультет КБГУ, Республиканская клиническая больница; Кондратьева Лариса Васильевна – доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России; Аметов Александр Сергеевич – профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России

Проведен сравнительный эпидемиологический анализ пациентов с болезнью Грейвса (БГ) и функциональной автономией (ФА) щитовидной железы в йододефицитном регионе Кабардино-Балкарии. В исследование включено 168 пациентов с синдромом тиреотоксикоза, из которых после проведения дифференциальной диагностики отобрано 65 пациентов с БГ и 60 пациентов с ФА. Больные распределены по полу, возрасту, зонам проживания (предгорная, горная, равнина). Пик заболеваемости БГ приходится на 40–50 лет, а ФА, закономерно, на старшие возрастные группы – 60–70 лет. Доля мужчин составляет 24,6%, что отражает относительную редкость развития БГ у лиц мужского пола. Чувствительность определения антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) составляет 96,9%, а специфичность – 91,6%. Учитывая, что у части больных ФА определяются АТ-рТТГ (8,3%), их результаты можно интерпретировать только в комплексе с данными клинических и инструментальных методов.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб, йодный дефицит.

Graves' disease and thyroid functional autonomy in the region of mild iodine deficiency

L. Bugova, A. Ametov L. Kondratieva

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow
Faculty of Medicine KBGU, Nalchik, Kabardino-Balkaria

A comparative epidemiological analysis of patients with Graves' disease (GD) and functional autonomy (FA), the thyroid gland in iodine deficiency region of Kabardino-Balkaria. The study included 168 patients with the syndrome of hyperthyroidism, from which, after the differential diagnosis of selected 65 patients with GD and 60 people with FA. Patients were divided by gender, age, area of residence (piedmont, mountains, plains). The peak of the disease accounts for GD, naturally, for 40–50 years, and FA-in older age groups – 60–70. The proportion of men is 24.6%, which reflects the relative rarity of GD males. Sensitivity of TBII is 96.9% and specificity, 91.6%. Given that some patients with FA is determined TBII (8.3%), the results can be interpreted only in conjunction with clinical data and instrumental methods.

Key words: thyrotoxicosis, Graves' disease, multi nodular toxic goiter, iodine deficiency.

Хронический дефицит йода часто приводит к развитию многоузлового эутиреоидного зоба, а в дальнейшем, по мере формирования и декомпенсации функциональной автономии щитовидной железы (ЩЖ) – многоузлового токсического зоба (МТЗ) [3]. С другой стороны, значительное увеличение потребления йода в регионах йодного дефицита может привести к увеличению заболеваемости тирео-

токсикозом за счет декомпенсации функциональной автономии ЩЖ, а кроме того, может ускорить манифестацию болезни Грейвса (БГ) у предрасположенных лиц [4, 7].

Тиреотоксикоз приводит к нарушению функционирования всех органов и систем организма и является причиной потери трудоспособности, тяжелой инвалидизации пациентов [3].

Для корреспонденции: Бугова Лариса Абубакировна – Нальчик, Затишье, Республиканская клиническая больница. Факс: 8 (866-2) 42-58-72. E-mail: lara_0708@mail.ru

В настоящее время очевидно, что последним этапом патогенеза БГ является выработка антител, стимулирующих щитовидную железу (АТ-сЩЖ), которые связываются с рецептором к ТТГ (рТТГ) и активируют его [4, 7], хотя определение АТ-рТТГ не обладает строгой специфичностью для БГ [14, 15].

Учитывая то обстоятельство, что БГ нередко сопровождается узловым зобом, а клиническая симптоматика заболевания во многом идентична функциональной автономии (ФА), необходимо более тщательно и дифференцированно подходить к выбору метода терапии, поскольку медикаментозная тиреостатическая терапия эффективна только при БГ, в то время как ФА требует более радикального лечения [16].

Целью работы явилось изучение дифференциально-диагностических критериев аутоиммунного (БГ) и йододефицитного (ФА) заболеваний ЩЖ, протекающих с синдромом тиреотоксикоза в Кабардино-Балкарии.

Материал и методы

В исследование для отбора больных с БГ и ФА включено 168 пациентов (123 женщины и 45 мужчин), которые на протяжении 2004–2007 гг. обращались к участковым эндокринологам, в поликлинику эндокринологического центра с различными формами токсического зоба. Пробы крови для определения уровня АТ-рТТГ брали на 2–3-й день после обращения. Все без исключения пациенты находились в состоянии некомпенсированного тиреотоксикоза. Средний возраст участвовавших в исследовании пациентов $46,7 \pm 13,2$ года. В результате комплексного обследования пациентов, включавшего УЗИ ЩЖ, скинтиграфию, гормональное тестирование, отображено 65 (38,7%) пациентов с БГ и 60 (35,7%) пациентов с ФА. Пациентов с БГ было на 3% больше, чем пациентов с ФА, это отчасти объясняется тем, что ФА чаще встречается в старшей возрастной группе (60–70 лет), протекает менее манифестно и часто не диагностируется [8].

При установлении нозологического диагноза исходили из следующего:

1. У пациентов с токсическим зобом и клинически выраженной эндокринной офтальмопатией – ЭОП ($n = 30$) независимо от наличия или отсутствия других проявлений диагностировали БГ.

2. При отсутствии ЭОП:

- у пациентов моложе 40 лет с клиническими проявлениями тиреотоксикоза при отсутствии в ЩЖ узловых образований диагностировали БГ;
- у пациентов старше 40 лет при отсутствии узловых образований в ЩЖ БГ диагности-

ровали при диффузном и гомогенном повышении захвата Тс всей ЩЖ.

3. У пациентов с узловыми образованиями ЩЖ, “горячими” по данным скинтиграфии, а также при выявлении признаков ФА в ЩЖ, не относящихся к узлам (локальное усиление захвата Тс и подавление перинодулярной паренхимы), диагностировали ФА.

Лабораторные и инструментальные методы

Уровни ТТГ, св.Т₃, св.Т₄, антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью анализатора ТЕКАН с фотометром Sunrise (Австрия).

Уровень АТ-рТТГ оценивали с помощью метода 1-го поколения – ИФА с применением набора Medizym T.R.A. (Mediplan Diagnostica, Германия), с использованием свиного рТТГ, связанного с моноклональными мышинными антителами, а в качестве ¹²⁵I-меченого лиганда использовали бычий ТТГ). Рекомендуемая точка разделения (cut-off) для уровня АТ-рТТГ составила 9 Ед/л (1,5 мЕд/л), “серая зона” – 4–9 Ед/л.

Ультразвуковое исследование ЩЖ проводилось с помощью аппарата Aloka-ProSound SSD-5000 с линейным датчиком 7,5 МГц. Увеличенным считался объем ЩЖ, превышающий 18 мл у женщин и 25 мл у мужчин, рассчитанный по формуле J. Brunn (1981 г.). Диффузное увеличение ЩЖ без узловых образований трактовалось как диффузный зоб [7].

Скинтиграфию ЩЖ осуществляли с использованием ^{99m}Tc (100 мБк), в связи с тем что ее проводили не всем пациентам, диагностическая чувствительность и специфичность данного метода в работе не анализируются.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001). Для сравнения независимых выборок использовали критерий Манна – Спирмена (r). Для сравнения относительных показателей использовали критерий χ^2 и двусторонний точный критерий Фишера (критерий p). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Клиническая характеристика пациентов с БГ и ФА

В нашем исследовании принимали участие 168 пациентов с синдромом тиреотоксикоза, из которых после проведения дифференциальной диагностики (УЗИ, скинтиграфия) отобрано 65 пациентов с БГ и 60 пациентов с ФА. Группу пациентов с БГ составили 49 (75%) женщин и 16 (25%) мужчин, средний

Таблица 1. Возрастная и этиологическая структура больных

	Пациенты с БГ, n (%)	Пациенты с ФА, n (%)
Мужчины	16 (24,6)	20 (33,3)
Женщины	49 (75,9)	40 (66,7)
Возраст, годы ($M \pm m$)	42,7 \pm 9,8	56 \pm 3,27
Старше 20 лет	6 (9,23)	—
“ 30 ”	17 (26,15)	—
“ 40 ”	31 (47,7)	21 (35)
“ 50 ”	9 (13,84)	30 (50)
“ 60 ”	2 (3,08)	9 (15)

возраст – 42,7 \pm 9,8 года, средняя длительность заболевания – 3,29 \pm 0,62 года. Вторая группа включала пациентов с ФА, среди которых было 40 (66,7%) женщин и 20 (33,3%) мужчин.

Средний возраст пациентов составил 56 \pm 3,27 года, средняя длительность заболевания – 1,3 \pm 0,58 года.

В республике, относящейся к регионам с легким йодным дефицитом, подтверждается типичная закономерность возрастной структуры, т.е. пик заболеваемости БГ приходится на 40–50 лет (47,7%), а ФА – на 60–70 лет (65%) (рис.1, табл.1).

Доля мужчин среди больных с БГ составляла 24,6% ($n = 16$), женщин – 75,4% ($n = 49$), что отражает относительную редкость развития БГ у мужчин (см. табл.1) Вместе с тем риск рецидива БГ после тиреостатической терапии у мужчин значительно выше, чем у женщин [10, 11].

При распределении больных по зонам проживания оказалось, что основная часть пациентов с БГ проживает в предгорной зоне – 46,2%, в равнинной зоне – 43% и в горной зоне – 10,8%. При распределении пациентов с ФА по зонам проживания выявлена такая же зависимость (рис.2, а, б). Оба заболевания чаще встречаются у женщин (БГ – 75,9%, ФА – 66,7%).

Эндокринная офтальмопатия в дифференциальной диагностике БГ и ФА

Учитывая данные литературы о том, что ЭОП наиболее часто сочетается с БГ и является 100% критерием этого заболевания [2], в нашей работе мы попытались уточнить это утверждение. Пациентам с клиническими офтальмологическими проявлениями проведено исследование с целью подтверждения или исключения этого заболевания. При этом использовались классификация ЭОП NOSPECS (модификация 2007 г.), УЗИ, компьютерная томография орбит (табл. 2, рис. 3).

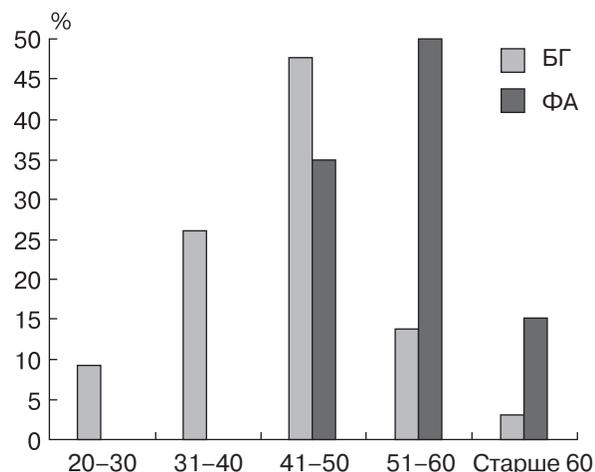


Рис. 1. Распределение пациентов с БГ и ФА по возрасту (в %).

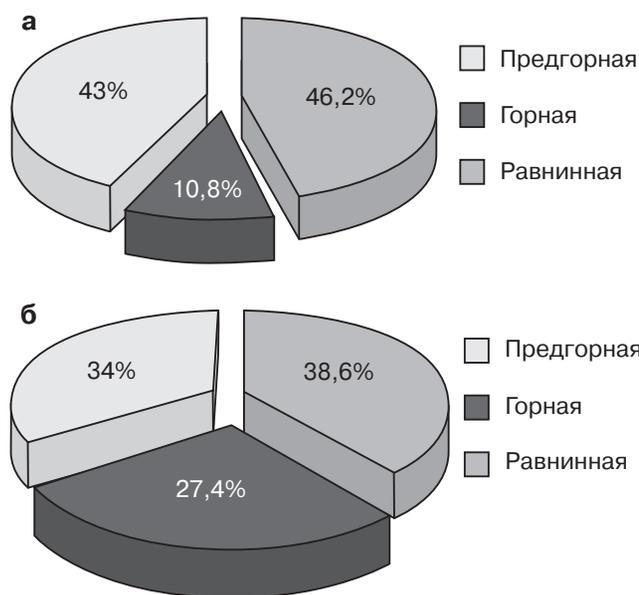


Рис. 2. Распределение пациентов с БГ (а) и ФА (б) по зонам проживания.

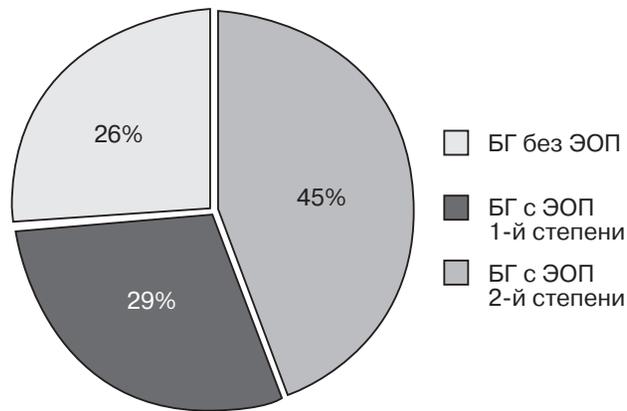


Рис. 3. Распределение больных с ЭОП.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с БГ в сочетании с ЭОП и без нее

	Пациенты с БГ без ЭОП (n = 29)	Пациенты с БГ и ЭОП 1-й степени (n = 19)	Пациенты с БГ и ЭОП 2-й степени (n = 17)	Пациенты с ФА (n = 60)
Мужчины/женщины	8/21	1/18	7/10	20/40
Возраст, годы	41,5 ± 3,1	40,8 ± 1,61	40,9 ± 0,98	56 ± 3,27
Объем ЩЖ, мл	38,92 ± 7,51	37,21 ± 8,03	42,28 ± 6,84	41,36 ± 5,3
Отсутствие зоба, n (%)	3 (10,3)	1 (2,8)	–	1 (1,7)
Диффузный зоб, n (%)	26 (89,7)	18 (97,2)	17 (100)	–
Узловой зоб, n (%)	–	–	–	59 (98,3%)
АТ-рТТГ, Ед/л	32,41 ± 3,6	33,07 ± 3,3	31,92 ± 3,5	n = 3 (5%) 20,8 ± 1,57
				n = 57 (95%) отрицательные

Таблица 3. Макроскопические изменения ЩЖ

	Пациенты с БГ (n = 65)		Пациенты с ФА (n = 60)	
	n	%	n	%
Диффузный зоб	60	92,3	–	–
Узловой и многоузловой зоб	3	4,7	59	98,3
Нет зоба	2	3,0	1	1,7

Таблица 4. Общая характеристика пациентов 1-й группы, проживающих в горной зоне (M ± m)

Показатель	Значение показателя
Количество больных	7
Пол (м/ж)	1/6
Возраст, годы	39,8 ± 1,52
Длительность заболевания, годы	3,17 ± 1,14
Объем ЩЖ, см ³	33,31 ± 9,76
ТТГ, мЕд/л	0,021 ± 0,026
св. Т ₄ , пмоль/л	36,14 ± 10,02
св. Т ₃ , пмоль/л	8,68 ± 2,47
АТ-рТТГ, Ед/л	29,86 ± 4,6

Примечание. Здесь и в табл. 5–6: M – выборочное среднее, m – ошибка среднего.

ЭОП, по результатам нашего исследования, сочетается с БГ у 55% пациентов и отсутствует у пациентов с ФА (табл. 2). Различий между группами пациентов с БГ и наличием ЭОП или ее отсутствием по полу и возрасту не получено. В группе пациентов с ЭОП объем ЩЖ статистически значимо больше, чем в группе без ЭОП. Статистически значимых различий по уровню АТ-рТТГ между группами пациентов с БГ в сочетании с ЭОП и без нее не установлено ($p > 0,05$). Следует отметить, что у 5% больных с подтвержденным диагнозом ФА обнаружены АТ-рТТГ, являющиеся основным критерием диагностики БГ (см. табл. 1) [9, 13]. По-видимому, это объясняется тем, что часть пациентов с БГ и узлообразованием в ЩЖ могла быть ошибочно отнесена к пациентам с ФА.

БГ в йододефицитном регионе проявляется главным образом диффузным зобом, а ФА – узловым и многоузловым зобом. Однако обращает на себя внимание тот факт, что в ряде случаев, а по нашим данным в 1,7% у пациентов с ФА зоб отсутствует (табл. 3).

В зависимости от региона проживания (горная, предгорная и равнинная зоны) все пациенты с БГ были разделены на соответствующие 3 группы с целью более детального изучения.

Как видно из табл. 4–6, в горной зоне проживают 7 пациентов 1-й группы (6 женщин, 1 мужчина), средний возраст которых составил 39,8 ± 1,52 года (от 30 до 50 лет). Длительность заболевания в группе в среднем 3,17 ± 1,14 года (от 12 мес до 6,5 года).

В предгорной зоне проживают 30 пациентов 2-й группы (24 женщины, 6 мужчин), средний возраст которых составил 41,6 ± 4,8 года (от 29 до 55 лет). Длительность заболевания в данной группе 2,93 ± 0,82 года (от 3 мес до 6 лет).

В 3-ю группу вошли 28 пациентов (19 женщин, 9 мужчин), проживающих в равнинной зоне, средний возраст пациентов составил 43,6 ± 7,6 года (от 27 до 62 лет). Длительность заболевания в группе 4,12 ± 1,01 года (от 1 мес до 6 лет).

Таким образом, в горной зоне выявлено меньшее количество пациентов с БГ, что связано, вероятно, с меньшим количеством населения в этой зоне. Не выявлено корреляции между объемом ЩЖ, уровнем АТ-рТТГ и тяжестью тиреотоксикоза во всех трех зонах.

Таблица 5. Общая характеристика пациентов 2-й группы, проживающих в предгорной зоне ($M \pm m$)

Показатель	Значение показателя
Количество больных	30
Пол (м/ж)	6/24
Возраст, годы	41,6 ± 4,8
Длительность заболевания, годы	2,93 ± 0,82
Объем ЩЖ, см ³	35,16 ± 4,73
ТТГ, мЕд/л	0,039 ± 0,019
св. Т ₄ , пмоль/л	62,28 ± 13,22
св.Т ₃ , пмоль/л	10,41 ± 1,59
АТ-рТТГ, Ед/л	34,21 ± 3,65

Таблица 6. Общая характеристика пациентов 3-й группы, проживающих в равнинной зоне ($M \pm m$)

Показатель	Значение показателя
Количество больных	28
Пол (м/ж)	9/19
Возраст, годы	43,6 ± 7,6
Длительность заболевания, годы	4,12 ± 1,01
Объем ЩЖ, см ³	45,18 ± 8,9
ТТГ, мЕд/л	0,034 ± 0,018
св. Т ₄ , пмоль/л	68,87 ± 12,85
св.Т ₃ , пмоль/л	9,17 ± 1,17
АТ-рТТГ, Ед/л	31,87 ± 2,72

Выводы

1. В регионе с легким йодным дефицитом Кабардино-Балкарии БГ выявляется несколько чаще, чем ФА (на 3%), что связано с менее манифестным течением и поздней диагностикой ФА.

2. Выявлена ассоциативная связь заболеваний с возрастом. В старших возрастных группах чаще диагностируется ФА, в то время как БГ чаще встречается в возрасте 40–50 лет.

3. Одни и те же макроскопические изменения ЩЖ (диффузный, узловой зоб) выявлены как при БГ, так и при ФА, что наряду с менее манифестным течением ФА требует проведения более тщательной дифференциальной диагностики этих заболеваний. Результаты определения АТ-рТТГ необходимо ин-

терпретировать только в комплексе с данными клинической картины и инструментальных методов, что предопределяет тактику лечения больных.

4. Распространенность БГ и ФА независимо от зоны проживания (предгорная, горная, равнинная) идентична.

Список литературы

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. М.: Медицина, 2002.
2. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. М., 2004.
3. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. Изд. 3-е. СПб.: Питер, 2006.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Гэотар-медиа, 2007.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пронин В.С. и др. Клиника и диагностика эндокринных нарушений. М., 2005.
6. Дразнин Н.М. Радиоактивный йод в клинике. Минск, 1961.
7. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Юшков П.В., Солдатова Т.В. Заболевания щитовидной железы. Ультразвуковая и морфологическая диагностика. М., 2008. 50–52.
8. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита. М.: Видар, 2005. 14–15.
9. Eckstein A.K., Plicht M., Lax H., Neuhauser M. et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves, ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91: 3464–3470.
10. Davies T.F. Newer Aspects of Graves' Disease. Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 11: 431–601.
11. Davies T.F., Roti E., Braverman L.E., DeGroot L.J. Controversy-Thyroid stimulating antibodies. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; 83: 3777–3785.
12. Hedley A.J., Yong R.E., Jones S.J., Aleksander W.D. Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves, disease: long-term follow-up of 434 patients. Clin. Endocrinol. 1989; 31: 209–218.
13. Prummel M.F. Recent Developments in Graves, Ophthalmopathy. Kluwer Academic Publishers. Boston, USA, 2000.
14. Rapoport B., McLachlan S.M. Graves' Disease: Pathogenesis and Treatment, Kluwer Academic Publishers. Boston, USA, 2000.
15. Smith Rees B. Hall R. Thyroid –stimulating immunoglobulins in Graves, disease. Lancet 1974; 2: 427–431.
16. Pedersen I.B., Knudsen N., Perrild H. et al. TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves, disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays. Clin. Endocrinol. 2001; 55: 381–390.