

УДК 616.441-07-091-092

DOI: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127092

Ляшук Р.П., Ляшук П.М.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Патоморфоз основних тиреопатій (огляд літератури та власні спостереження)

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(1):51-54. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127092

Резюме. У статті подані дані огляду літератури та власні спостереження з проблеми патоморфозу основних захворювань щитоподібної залози під впливом екологічних, радіаційних, вікових, гормональних і лікувально-профілактичних чинників, що мають міждисциплінарне значення та суттєво утруднюють діагностично-лікувальний процес. Автори провели аналіз даних огляду літератури й власних спостережень з метою виявлення особливостей клінічного перебігу та прогнозу основних тиреопатій під впливом екзо- та ендогенних чинників. На підставі даних огляду літератури та власних спостережень розглянута важлива проблема патоморфозу основних захворювань щитоподібної залози, що відзначаються значною поширеністю, часто мають атипичний перебіг. Інформація про особливості даної патології важлива в першу чергу для лікарів загальної практики — сімейних лікарів, які одними з перших стикаються з різноманітністю патоморфозу основних тиреопатій.

Ключові слова: щитоподібна залоза; патоморфоз; йодний дефіцит; радіація; ятрогенія; гормональна дисфункція; огляд

Вступ

Патоморфоз (грец. *pathos* + *morphosis* — «хвороба» + «формування») — стійка зміна загальної захворюваності, а також анатомо-клінічних форм окремих захворювань під впливом багатьох чинників: екологічних, вірусних, радіаційних, автоімунних, вікових, соціально-побутових, масових санітарних, профілактичних і лікувальних заходів [1]. У поданому огляді літератури з-поміж чинників, що впливають на клінічні прояви тиреопатій, розглянуто вплив йоду (йодний дефіцит і надмірне надходження), оперативних втручань, ендогенної гормональної дисфункції, радіації та похилого віку. Знайомство з різноманітністю клінічних проявів патоморфозу основних тиреопатій має важливе значення для прикладної ендокринології, для лікарів загальної практики, які мають справу з атипичним перебігом згаданої патології.

Оскільки дані літератури різнопланові, автори зробили спробу об'єднати різні аспекти проблеми під фаховим кутом зору, включаючи власні напрацювання.

Було проведено аналіз даних огляду літератури й власних спостережень з метою виявлення особливостей клінічного перебігу та прогнозу основних тиреопатій під впливом екзо- та ендогенних чинників.

Вплив йодного дефіциту на формування тиреопатій

В Україні за умов йодної недостатності, відсутності національної програми з профілактики йододіфіцитних захворювань (ЙДЗ), несприятливої екологічної ситуації створені умови для росту напруженості зобної ендемії.

Спектр ЙДЗ (у різні періоди життя) [2]:

— *у будь-якому віці*: зоб, клінічний або субклінічний гіпотиреоз;

— *плід і новонароджений*: висока перинатальна смертність, природжені вади розвитку, природжений гіпотиреоз, кретинізм;

— *дити й підлітки*: затримка розумового й фізичного розвитку та зниження працездатності, погана успішність; висока захворюваність і схильність до хронічних захворювань; порушення статевого розвитку;

— *дорослі й літні люди*: зниження фізичної та інтелектуальної працездатності;

— *жінки дитородного віку*: безплідність і невиношування вагітності, тяжкий перебіг вагітності, анемія.

Необхідно пам'ятати, що навіть субклінічний гіпотиреоз може справляти негативний вплив на репродуктивну функцію, перебіг вагітності, пологів, опірність до інфекцій, фізичний та інтелектуальний розвиток дітей. Діагноз підтверджується дослідженням гормонів крові (тиреотропний гормон (ТТГ), вТ₄, вТ₃) та ультразвуковим дослідженням щитоподібної залози (ЩЗ).

При хронічному йодному дефіциті збільшення ЩЗ може супроводжуватися підвищеним ступенем мутагенезу. У цих умовах виявляються тиреоцити з різними, у тому числі активуючими, мутаціями, що імітують хронічну гіперстимуляцію ТТГ. Тиреоцити з активуючими мутаціями утворюють клони клітин із формуванням різних за величиною автономних вогнищ — функціональної автономії (ФА) ЩЗ [3, 4], що тривалий час перебігає на тлі еутиреозу. У подальшому під впливом препаратів йоду у фармакологічних дозах (у межах 1 мг/добу), деяких медикаментів (аміодарон) або рентгенконтрастних засобів (йодоліпол, йопагност, урографін, ультравіск) настає декомпенсація й розвивається тиреотоксикоз, частіше моносиндромний, із переважним ураженням серцево-судинної системи. Залежно від величини та розподілу автономних вогнищ у тканині ЩЗ формуються уніфокальна (одинокий «гарячий» вузол), мультифокальна (декілька «гарячих» вузлів) або дисемінована (розсіяні «гарячі» мікровогнища) автономія.

На відміну від хвороби Грейвса, при ФА не розвиваються клінічні прояви автоімунного процесу (ендокринна офтальмопатія) і не визначаються антитіла до антигенів клітин ЩЗ (тиреоглобуліну, тиреоїдної пероксидази, рецептора ТТГ) [3, 4].

Ятрогенні чинники

Покращання діагностики вузлових (багатовузлових) зобів, карцином, гіпертрофічних форм автоімунного тиреоїдиту (АІТ), хвороби Грейвса, ФА ЩЗ призвело до збільшення хірургічних втручань (резекція ЩЗ, тиреоїдектомія). Оскільки при резекції залишок паренхіми ЩЗ (кукса) буває основою рецидиву захворювання, то в останні роки все частіше практикується тиреоїдектомія з довічним застосуванням L-тироксину під контролем рівня ТТГ [5, 6]. Зрозуміло, що L-тироксिन повністю замінити діяльність ЩЗ неможливо. Тим паче що замісна терапія не враховує циркадіанну діяльність і продукцію парафолікулярних клітин ЩЗ, що належать до APUD-системи.

Викликати дисфункцію ЩЗ може надмірне надходження йоду в організм, що відзначається при лікуванні фібриляції передсердь аміодароном. У пацієнтів, які приймають цей препарат, рівень йоду у плазмі крові збільшується в 40 разів. Період його напіввиведення становить від одного до п'яти місяців. Відомо, що в таких хворих функціональні порушення ЩЗ проявляються симптоматикою гіпотиреозу

або (частіше) тиреотоксикозу на тлі вузлового зоба або внаслідок деструктивних процесів у ЩЗ без попередньої патології. Фармакологічні дози препаратів йоду можуть спровокувати також розвиток АІТ в осіб із генетичною схильністю. Найчастіше дисфункція ЩЗ, індукована аміодароном, розвивається на тлі попередньої патології залози, що може призвести до погіршення перебігу основного захворювання. Тому до призначення препарату необхідно визначити функціональний стан ЩЗ і виключити тиреоїдну патологію. Під час лікування слід періодично контролювати рівень тиреоїдних гормонів та ТТГ і у випадку розвитку гіпотиреозу або тиреотоксикозу проводити відповідну патогенетичну терапію [7].

Вплив ендогенної гормональної дисфункції

При первинному гіпотиреозі зниження продукції тиреоїдних гормонів викликає підвищену секрецію гіпоталамусом тиреоліберину, який, крім впливу на продукцію ТТГ, виконує функцію додаткової стимуляції секреції пролактину, що дозволяє пояснити генез галактореї. Підвищений рівень пролактину в крові знижує секрецію прогестерону яєчниками або, порушуючи циклічне виділення гонадотропінів, перешкоджає їх впливу на яєчники. Це зумовлює порушення менструального циклу, розвиток опсо- й аменореї, безпліддя. Ця патологія в літературі відома як синдром Van Wyk — Ross Hennes [8].

Однією з рідкісних причин розвитку центрального (вторинного) гіпотиреозу може бути гіперандрогенія. Оскільки гіперандрогенія блокує секрецію ТТГ [9], адекватно знижується рівень тиреоїдних гормонів у крові. За цих умов активується тиреоліберин, що, за вищезгаданою версією, призводить до порушення менструального циклу та репродуктивної функції [10].

Основними продуцентами андрогенів, крім сітчастої зони кори надниркових залоз, є яєчники. Метаболічні зміни при синдромі полікістозних яєчників супроводжуються інсулінорезистентністю [11], що лежить в основі розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу з усіма можливими його наслідками.

Слід також мати на увазі загальнотерапевтичні, неврологічні та гінекологічні маски гіпотиреозу [12].

Вплив радіації у зв'язку з аварією на ЧАЕС

26 квітня 1986 р. унаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції стався викид величезної кількості радіоактивних речовин у довкілля. Особливу небезпеку для людини становить радіоактивний йод, який надходить аліментарним або інгаляційним шляхом та інтенсивно накопичується у ЩЗ, викликаючи порушення в її роботі. Найчутливішою до негативного впливу радіоїоду є ЩЗ дітей і підлітків [13, 14]. В Україні постраждали в основному жителі Житомирської, Київської, Рівненської та Чернігівської областей. Радіоактивного забруднення зазнали й території окремих районів Чернівецької області, куди випали 1–2 травня 1986 року разом з опадами радіоактивні речовини.

Радіоактивні ізотопи йоду становили 30 % усіх викинутих вибухом радіонуклідів. ЩЗ, як відомо, поглинає 30–35 % йоду, який надійшов у організм (він необхідний для синтезу тиреоїдних гормонів). Це свідчить, що основну дозу радіації прийняла на себе ЩЗ. Збільшилась, особливо серед дітей, кількість компенсаторних гіперплазій цієї залози, що сформувало групу ризику для розвитку в ній патологічних змін. Радіоізотопи йоду діють головним чином бета-випромінюванням, що призводить до часткової загибелі клітин залози, зниження продукції гормонів, появи аутоантігенів. Уже помітно зросла кількість захворювань на АІТ, вузлові форми зоба та злоякісні пухлини [13–20]. Отримані незалежні дані про те, що вплив малих доз іонізуючої радіації на тиреоїдну систему дітей спричинив очевидний патоморфоз зобної ендемії [17]. У хворих на ЦД 2-го типу, потерпілих унаслідок аварії на ЧАЕС, частота гіперпластичних процесів у ЩЗ перебільшує показник у неопромінених осіб [21].

Вивчення молекулярно-біологічних особливостей радіогенного раку ЩЗ — пріоритетна фундаментальна проблема сьогодення. Розкриття механізмів канцерогенезу ЩЗ розширить можливості оцінки ризику виникнення захворювання ще до клінічної його маніфестації [22, 23].

Віковий чинник

Захворювання ЩЗ в осіб літнього віку трапляються вдвічі частіше, ніж серед населення інших вікових груп [24]. За фізіологічних умов у процесі старіння організму відбуваються певні порушення в тиреоїдному статусі, що визначає особливості клініки та перебігу основних тиреопатій. Патоморфоз ендемічного зоба проявляється в значному переважанні вузлових форм над дифузними, що свідчить про закономірну трансформацію дифузних змін у вузлові утворення [25].

Автоімунний тиреоїдит. У чоловіків з віком спостерігається збільшення показника співвідношення ТТГ й тиреоїдних гормонів, що можна пояснити зниженням чутливості тиреотрофів на тлі прогресування атеросклеротичних змін. У жінок у постменопаузному періоді виявлено зниження відносного рівня найбільш активних форм тиреоїдних гормонів, унаслідок чого зменшується їх здатність взаємодіяти з тканинами [26].

Синдром гіпотиреозу майже завжди кваліфікується як первинний. Найголовнішою його причиною вважається хронічний АІТ, тому нерідко відзначається поєднання з іншими патологічними станами. Клінічна картина у частини хворих залишається нерозпізнаною. Зазвичай сонливість, млявість, повільність, мерзлякуватість, сухість шкіри, іктеричність склер, гіперкератоз ліктів та стоп пояснюють віковими змінами [24].

Синдром тиреотоксикозу. Його поширеність серед осіб літнього віку суттєво нижча, ніж гіпотиреозу. Основною причиною більшість авторів вважають ФА ЩЗ, що патогенетично пов'язано з хронічним йодним дефіцитом [4, 12, 13]. Тиреотоксикоз у літніх людей часто позбавлений виражених проявів,

типичних для молодих пацієнтів, нерідко перебігає оліго- або моносимптомно (вечірній субфебрилітет, аритмії) і навіть атипично (анорексія, неврологічна симптоматика) [24].

Рак щитоподібної залози. У людей літнього віку на тлі доброякісних захворювань ЩЗ злоякісні пухлини трапляються втричі частіше, ніж у пацієнтів молодого віку [2, 27]. Найявністю вузла в ЩЗ часто свідчить про ФА, рідше вузлове утворення являє собою аденому, кісту чи ракову пухлину. На прогноз останньої вагомий вплив має вік. Поширеність раку серед вузлових утворень ЩЗ становить 2–6 % і суттєво не залежить від йодного забезпечення [4, 24]. Для чоловіків віком понад 60 років онкоризик у 4 рази вищий, ніж для жінок, і характеризується вираженими локально-інвазивними властивостями. Характерним прикладом є поява раку залози через 5–30 років після променевої терапії різноманітних пухлин голови/шиї або молочної залози [6, 27].

Висновки

1. На підставі даних огляду літератури та власних спостережень розглянута важлива проблема патоморфозу основних захворювань щитоподібної залози, що відзначаються значною поширеністю, часто з атипичним перебігом, мають міждисциплінарне значення та суттєво ускладнюють діагностично-лікувальний процес.

2. Знайомство з особливостями даної патології важливе в першу чергу для лікарів загальної практики — сімейних лікарів, які одними з перших мають справу з різноманітністю патоморфозу основних тиреопатій.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Rapoport Ia. *Pathomorphosis*. In: Vasilenko VKh, editor. *Malaia meditsinskaia entsiklopediia: Tom 7* [Small medical encyclopedia: Vol 7]. Moscow: Sovetskaia entsiklopediia; 1967. 270-273pp. (in Russian).
2. Pankiv VI. *Praktychna tyrei'dologija* [Practical thyroidology]. Donetsk: Publisher Zaslavsky OYu; 2011. 224p. (in Ukrainian).
3. Ametov AS, Kondratieva LV, Bugova LA. Graves' disease and thyroid functional autonomy in the region of mild iodine deficiency. *Klinicheskaia I eksperimentalnaia tiroidologia*. 2011;7(4):51-55. (in Russian).
4. Makar RD. *Functional autonomy of the thyroid gland (pathogenesis, diagnosis, treatment)*. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2007;2(8):95-99. (in Ukrainian).
5. Ljashuk PM, Pashkovs'ka NV, Ljashuk RP. *Topical issues of primary hypothyroidism*. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2013;6(54):111-112. (in Ukrainian).
6. Fadeyev VV. *Challenges in replacement therapy of hypothyroidism: everyday practice and perspectives*. *Klinicheskaia I eksperimentalnaia tiroidologia*. 2012;8(3):17-29. (in Russian).
7. Zynych OV, Kushnar'ova NM, Zynych PP, Kobryns'ka NJa. *Amiodarone-associated thyroid dysfunction: scientific data and clinical practice*. *Zdorov'ja Ukrai'ny. Diabetologija, Tyreoi'dologija, Metabolichni rozlady*. 2017;2(38):4-5. (in Ukrainian).
8. Isguven P, Uluc N, Kosecik M, Karacan M, Ermis B. *An Unusual Presentation of Acquired Hypothyroidism: the Van Wyk-Grumbach Syndrome*. In: *Abstracts of the 53rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE)*.

September 18-20, 2014, Dublin, Ireland. *Horm Res Paediatr.* 2014;82 Suppl 1:1-507. doi: 10.1159/000365775.

9. Schmidt TH, Shinkai K. Evidence-based approach to cutaneous hyperandrogenism in women. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Oct;73(4):672-90. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.026.

10. Liashuk PM, Iliushyna AA, Hluhovska SV, Hrabovetskyi OV, Skhodnytskyi IV. Syndrome of hyperandrogenism and thyroid status in women. *BMJ Journal.* 2014;18(2):157-158. (in Ukrainian).

11. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2009 May;160(5):785-90. doi: 10.1530/EJE-08-0797.

12. Martinez B, Ortiz RM. Thyroid Hormone Regulation and Insulin Resistance: Insights From Animals Naturally Adapted to Fasting. *Physiology (Bethesda).* 2017 Mar;32(2):141-151. doi: 10.1152/physiol.00018.2016.

13. Yamashita S, Suzuki S, Suzuki S, Shimura H, Saenko V. Lessons from Fukushima: latest findings of thyroid cancer after the Fukushima nuclear power plant accident. *Thyroid.* 2018 Jan;28(1):11-22. doi: 10.1089/thy.2017.0283.

14. Kravchenko VI. Chernobyl accident and iodine deficiency as risk factors for thyroid pathology in the population of the affected regions of Ukraine. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2016;2(74):13-20. (in Ukrainian).

15. Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, et al. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect.* 2011 Jul;119(7):933-9. doi: 10.1289/ehp.1002674.

16. Poller DN, Johnson SJ. Recent Developments in the Pathology of Thyroid Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017 May;29(5):278-282. doi: 10.1016/j.clon.2017.01.006.

17. Ye B, Shi J, Shen C, et al. Comparison of differentiated thyroid carcinoma recurrence and its clinical features in children of different ages. *Oncotarget.* 2017 Jul 18;8(29):48051-48059. doi: 10.18632/oncotarget.18229.

18. Yanchiy IR, Gulevaty SV, Bolgov MYu, Bogdanova TI. Results of life-long follow-up of patients with potential radioin-

duced well differentiated thyroid cancer after ultimate thyroidectomy. *Endokrynologia.* 2015;20(1):386-390. (in Ukrainian).

19. Tronko MD. Thyroid gland and radiation. *Fundamental and applied aspects: 20 years after the Chernobyl accident.* *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2006;2:15-22. (in Russian).

20. Krajewska J, Jarzab M, Czarniecka A, et al. Ongoing risk stratification for differentiated thyroid cancer (DTC) - stimulated serum thyroglobulin (Tg) before radioiodine (RAI) ablation, the most potent risk factor of cancer recurrence in M0 patients. *Endokrynol Pol.* 2016;67(1):2-11. doi: 10.5603/EP.2016.0001.

21. Muraviova IM, Chykalova IH. Hyperplastic processes of the thyroid gland in type 2 diabetic patients who suffered from the Chernobyl disaster. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2016;1(73):104-109. (in Ukrainian).

22. Tronko MD. Current state and prospects for the development of fundamental and clinical endocrinology for 2015-2020. *Endokrynologia.* 2015;20(1):373-380. (in Ukrainian).

23. Kobryns'ka NJa. Dynamics of prevalence of multifocal thyroid carcinoma in Ukraine after the Chernobyl catastrophe. *Endokrynologia.* 2017;22(1):81-82. (in Ukrainian).

24. Van Vliet NA, van der Spoel E, Beekman M, et al. Thyroid status and mortality in nonagenarians from long-lived families and the general population. *Aging (Albany NY).* 2017 Oct;9(10):2223-2234. doi: 10.18632/aging.101310.

25. Ly S, Frates MC, Benson CB, et al. Features and Outcome of Autonomous Thyroid Nodules in Children: 31 Consecutive Patients Seen at a Single Center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Oct;101(10):3856-3862. doi: 10.1210/jc.2016-1779.

26. Goncharova OA. Impact of gender and age factors on the correlation of pituitary-thyroid hormones in patients with autoimmune thyroiditis. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2014;8(64):62-64. (in Ukrainian).

27. Romanchishen AF, Kuzmichev AS, Bogatikov AA. Results of surgical treatment of nodular diseases of the thyroid gland in senile patients. *Vestnik khirurgii.* 2008;167(3):63-66. (in Russian).

Отримано 04.12.2017 ■

Ляшук Р.П., Ляшук П.М.

ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

Патоморфоз основных тиреопатий (обзор литературы и собственные наблюдения)

Резюме. В статье приведены данные обзора литературы и собственные наблюдения по проблеме патоморфоза основных заболеваний щитовидной железы под влиянием экологических, радиационных, возрастных, гормональных и лечебно-профилактических факторов, которые имеют междисциплинарное значение и существенно затрудняют диагностический и лечебный процесс. Авторы провели анализ данных обзора литературы и собственных наблюдений с целью выявления особенностей клинического течения и прогноза основных тиреопатий под влиянием экзо- и эндогенных факторов. На основании данных

обзора литературы и собственных наблюдений рассмотрена важная проблема патоморфоза основных заболеваний щитовидной железы, которые отличаются значительной распространенностью, часто имеют атипичное течение. Информация про особенности данной патологии важна в первую очередь для врачей общей практики — семейных врачей, которые одними из первых сталкиваются с разнообразием патоморфоза основных тиреопатий.

Ключевые слова: щитовидная железа; патоморфоз; йодный дефицит; радиация; ятрогенная; гормональная дисфункция; обзор

R.P. Liashuk, P.M. Liashuk

State Higher Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Pathomorphosis of main thyropathies (review of literature and own observations)

Abstract. The article presents the data of literature review and own observations on the problem of pathomorphosis of the main thyroid diseases under the influence of ecological, radiation, age, hormonal and medical and preventive factors, which have interdisciplinary value and significantly complicate the diagnostic and treatment process. The authors conducted an analysis of the literature review and own observations in order to identify the features of the clinical course and prognosis of major thyropathies under the influence of exo- and endogenous factors. Based

on the data of the literature review and own observations, an important problem of pathomorphosis of the main thyroid diseases which are characterized by a significant prevalence, often with an atypical course, is considered. Acquaintance with the features of this pathology is important, foremost for general practitioners — family doctors who are among the first to be faced with a variety of pathomorphoses of major thyropathies.

Keywords: thyroid gland; pathomorphosis; iodine deficiency; radiation; iatrogeny; hormonal dysfunction; review