

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-я КАФЕДРА ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

С. И. ТРЕТЬЯК, В. Я. ХРЫЩАНОВИЧ

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОТИРЕОЗА

Монография



Минск БГМУ 2011

УДК 616.441-008.64-089.8

Третьяк, С. И. Современные методы лечения гипотиреоза : монография / С. И. Третьяк, В. Я. Хрыщанович. – Минск : БГМУ, 2011. – 150 с. – ISBN 978-985-528-304-2.

Изложены современные взгляды на причины и механизмы развития гипотиреоза, его диагностику и терапевтические подходы. Впервые приведены данные относительно эффективности заместительной терапии послеоперационного гипотиреоза, показания для трансплантационного метода лечения. Описаны способ получения тироцитов для хирургического лечения гипотиреоза, а также сама методика пересадки. Подробно представлены стратегические направления диагностических и лечебных вмешательств у данной категории больных.

Предназначена для врачей разных специальностей, врачей-интернов, клинических ординаторов, субординаторов и студентов старших курсов медицинских университетов.

Табл. 32. Ил. 63. Библиогр. назв. 393.

Рекомендовано Советом Бел. гос. мед. универ.
27.10.2010 г., протокол № 2

Р е ц е н з е н т ы:

зав. каф. хирургии Белорусской медицинской академии последипломного образования, проф. А. В. Воробей; проф. 2-й каф. хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета М. А. Козырев

ISBN 978-985-528-304-2

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2011

Список сокращений

АИТ — аутоиммунный тиреоидит
АКТГ — адренкортикотропный гормон
Анти-ТГ — антитела к тиреоглобулину
Анти-ТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе
ДЭРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
МПКТ — минеральная плотность костной ткани
ОХС — общий холестерин сыворотки
СГ — субклинический гипотиреоз
СРТГ — синдром резистентности к тиреоидным гормонам
Т₄ — тироксин
F Т₄ — свободный тироксин
Т₃ — трийодтиронин
F Т₃ — свободный трийодтиронин
ТАТ — тиреоидные антитела
ТГ — триглицериды
ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон
ТПО — тиреоидная пероксидаза
ТСГ — тироксинсвязывающий глобулин
ТТГ — тиреотропный гормон
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ЩЖ — щитовидная железа

Предисловие

Точно знают, только когда мало знают,
вместе со знанием растет сомнение...

И. В. Гёте

В последние годы значительно возрос интерес практических врачей разных специальностей к патологии щитовидной железы в силу ее распространенности и заметного влияния на здоровье, работоспособность и качество жизни населения. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что заболевания щитовидной железы занимают первое место среди всей эндокринной патологии, и до сих пор остаются одной из наиболее сложных проблем в клинической эндокринологии и эндокринной хирургии. Это подтверждается неуклонно возрастающим уровнем заболеваемости, а также стойко высокими показателями инвалидизации при этой патологии, что связано с ухудшением экологической обстановки, недостаточным поступлением йода, негативными сдвигами в питании населения, возрастанием частоты аутоиммунных болезней. Практически каждый второй-третий человек на Земле имеет ту или иную патологию щитовидной железы, в структуре которой гипотиреоз по частоте и социальной значимости занимает одно из ведущих мест.

В последнее десятилетие появилось много работ, посвященных проблеме гипотиреоза, которые изменили наши взгляды на всю патологию щитовидной железы. Это связано, прежде всего, с внедрением в клиническую практику современных методов диагностики и препаратов тиреоидных гормонов. Необходимо отметить, что до настоящего времени единственно возможным подходом к лечению гипотиреоза было применение препаратов гормонов щитовидной железы. Однако традиционные пероральные методы

гормонотерапии далеко не всегда обеспечивают стабильно компенсированное течение гипотиреоза, а также в ряде случаев вызывают побочные эффекты, не всегда препятствуют возникновению и прогрессированию осложнений, нередко приводят к гормонорезистентности.

В связи с этим возникла необходимость в поиске более совершенных методов компенсации тиреоидной недостаточности, одним из которых является свободная пересадка тиреоидной ткани, позволяющая избежать вышеперечисленных недостатков и осложнений. По мнению отечественных и зарубежных авторов, предпочтительным вариантом свободной трансплантации считается пересадка культуры ткани и клеток щитовидной железы. Но, вместе с тем, в настоящее время имеется явный дефицит знаний, касающийся методик культивирования тиреоидной ткани, способов оценки морфофункциональных свойств донорского материала, наиболее выгодной зоны и способов пересадки тироцитов. В связи с этим хирургический метод лечения гипотиреоза до сих пор не получил широкого распространения, а немногочисленные сообщения последних лет указывают на то, что результаты подобных пересадок все еще далеки от удовлетворительных.

Поэтому актуальным является усовершенствование уже существующих и разработка новых эффективных методов заместительной терапии гипотиреоза. В недалеком будущем хирургические методы коррекции гипотиреоза должны занять свое достойное место в комплексном лечении пациентов, страдающих тиреоидной недостаточностью, а в перспективе возможны разработка и внедрение в клиническую практику трансплантационных способов лечения других эндокринных заболеваний (гипопаратиреоза, гипогонадизма, гипокортицизма, гипопитуитаризма). Значимость этой проблемы, нерешенные вопросы теоретического и прикладного свойства предопределили содержание настоящей монографии.

Глава 1

Патогенез гипотиреоза

1.1. Эпидемиология синдрома гипотиреоза

Гормональная функция щитовидной железы жизненно необходима для поддержания гомеостаза всего организма. При длительном и стойком снижении ее активности и дефиците тиреоидных гормонов или снижении их биологического эффекта на тканевом уровне развивается тяжелое эндокринное заболевание — гипотиреоз (гипотиреозидизм, микседема) [105]. Kocher в 1882 г. и Reverdin в 1883 г. независимо друг от друга впервые описали это заболевание, развитие которого наблюдали после тотального удаления патологически измененной щитовидной железы [47]. Следует отметить, что на фоне всей тиреоидной патологии гипотиреоз по частоте и социальной значимости занимает далеко не последнее место (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность некоторых заболеваний щитовидной железы в Европейской популяции

Заболевание	Распространенность (%)	Возрастной пик (годы)	Соотношение женщины : мужчины
Эутиреоидный зоб	До 30	Периоды гормональной перестройки	3 : 1
Болезнь Грейвса–Базедова	5	30–40	5 : 8/1
Приобретённый гипотиреоз	1–2	30–60	5 : 10/1
Врожденный гипотиреоз	0,025	С момента рождения	1 : 1
Тиреоидиты	1–2	Любой возраст	5 : 1
Рак	0,003	30–60	2 : 1

По данным ряда эпидемиологических исследований, распространенность гипотиреоза среди населения составляет 0,1–2 %, при этом женщины в 10 раз чаще страдают гипотиреозом, чем мужчины (1,5–2 % vs 0,1–0,2 %), а с учетом субклинических форм частота его может достигать 10–12 % [362, 367, 380] (табл. 2, 3; рис. 1). В последние годы появились данные, свидетельствующие о еще большей распространенности гипотиреоза — 4,8 % среди лиц женского пола и 0,9 % — среди мужчин [235, 237]. Согласно результатам крупного популяционного исследования NHANES-III, проведенного в США, среди лиц старше 12 лет распространенность манифестного гипотиреоза составляет 0,3 %, а субклинического — 4,3 % [240]. В течение года 5–10 % случаев латентного гипотиреоза переходят в манифестный, а его частота возрастает с увеличением возраста обследуемых и в популяции пожилых людей может достигать 7–26 % [372].

Таблица 2

Распространенность субклинического гипотиреоза у лиц обоего пола

Авторы	Год	Страна	Распространенность в популяции (%)
C. Wang, L. M. Crapo	1997	США	1,3–10,3
W. M. Wiersinga	1995	Нидерланды	6,0
G. W. Cushing	1993	США	2,5–10
C. T. Sawin	1995	США	4–8

Таблица 3

Распространенность субклинического гипотиреоза среди мужчин и женщин

Авторы	Год	Распространенность (%)	
		женщины	мужчины
W. M. Wiersinga	1997	7,5	2,8
C. Wang, L. M. Crapo	1997	3,0–13,6	0,7–5,7
J. J. Staub et al.	1992	7,5	3,0

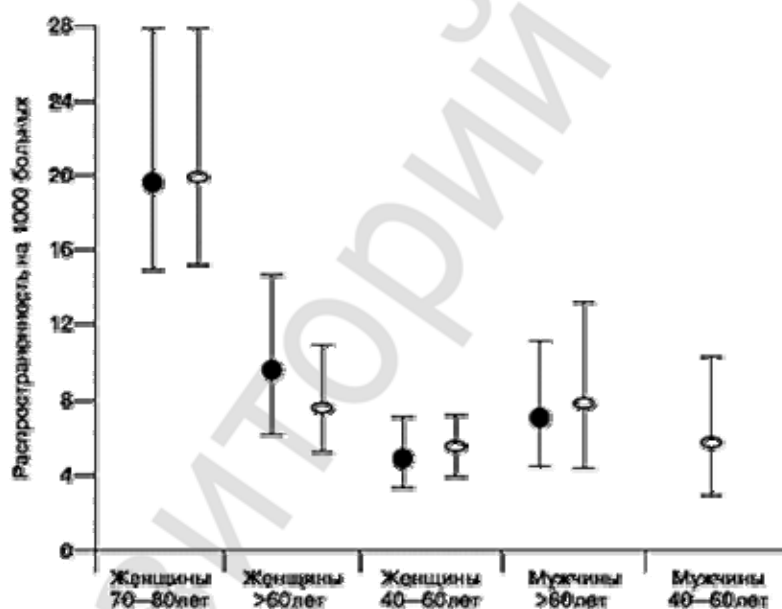


Рис. 1. Обобщенная оценка распространенности явного гипотиреоза [237].

Черные кружки — данные популяционных скрининговых обследований, овалы — данные скрининговых обследований на приеме у врача

Следует отметить, что пики возникновения гипотиреоза приходятся на период полового созревания и 50–80-летний возраст. Р. J. Drinka, W. E. Nolten (1990) изучили распространенность манифестного и субклинического гипотиреоза, обследовав 434 мужчины и 137 женщин в возрасте 60 лет и старше [204]. Манифестный гипотиреоз был выявлен у 3 мужчин и 2 женщин, субклинический — у 42 мужчин (9,7 %) и у 20 женщин (14,6 %). У всех пациентов с манифестным гипотиреозом, а также у 12 (34 %) из 35 мужчин и 12 (67 %) из 18 женщин с субклиническим гипотиреозом определялись тиреоидные антитела. По нашим данным, послеопе-

рациональный гипотиреоз чаще наблюдается в возрасте от 41 года и старше, что объясняется, наряду с общим ростом заболеваемости гипотиреозом, увеличением продолжительности жизни населения [115, 131]. В Республике Беларусь заболеваемость первичным гипотиреозом возросла в 3,8 раза по сравнению с 1997 г. и составила в 2007 г. около 30 случаев на 100 000 населения. Таким образом, можно предположить, что тенденция к росту заболеваемости первичным гипотиреозом в дальнейшем будет сохраняться.

1.2. Классификация гипотиреоза

В 90–99 % случаев причиной гипотиреоза является поражение самой щитовидной железы (первичный гипотиреоз), в 1 % — поражение гипофиза или гипоталамуса (вторичный и третичный гипотиреоз) и периферический (тканевой) гипотиреоз [12]. Гипофункция щитовидной железы может носить врожденный или приобретенный характер. Кроме того, первичный гипотиреоз подразделяют по степени тяжести на латентный (или субклинический) и манифестный (компенсированный, декомпенсированный, осложненный) (табл. 4).

Таблица 4

Классификация первичного гипотиреоза по степени тяжести [119]

Степень тяжести	Лабораторные изменения	Клиническая картина
Субклинический	ТТГ ↑, F T ₄ в норме	Бессимптомное течение или только неспецифические симптомы
Манифестный	ТТГ ↑, F T ₄ ↓	Как правило, имеются характерные симптомы гипотиреоза (чаще неспецифические). Возможно бессимптомное течение
Осложненный	ТТГ ↑, F T ₄ ↓	Развернутая клиническая картина гипотиреоза. Имеются тяжелые осложнения: полисерозит, сердечная недостаточность, кретинизм, микседематозная кома и др.

Многообразие причин развития гипотиреоза нашло отражение в этиопатогенетической классификации, предложенной Г. А. Герасимовым и соавт. (1998) [31]:

А. Первичный гипотиреоз (тиреогенный):

І. Обусловленный уменьшением количества функционирующей ткани щитовидной железы:

1. Гипотиреоз, обусловленный нарушением эмбрионального развития щитовидной железы (врожденный гипотиреоз).
2. Послеоперационный гипотиреоз.
3. Пострадиационный гипотиреоз.
4. Гипотиреоз, обусловленный аутоиммунным поражением щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, исход диффузного токсического зоба в гипотиреоз).

5. Гипотиреоз, обусловленный вирусным поражением щитовидной железы.

6. Гипотиреоз на фоне новообразований щитовидной железы.

II. Обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов:

1. Эндемический зоб с гипотиреозом (йодная недостаточность).

2. Спорадический зоб с гипотиреозом (дефекты биосинтеза гормонов на различных уровнях).

3. Медикаментозный гипотиреоз (прием тиреостатиков и ряда других препаратов).

4. Зоб и гипотиреоз, развившийся в результате употребления пищи, содержащей струмогены.

Б. Гипотиреоз центрального генеза (вторичный, третичный):

I. Гипотиреоз гипофизарного генеза.

II. Гипотиреоз гипоталамического генеза.

В. Гипотиреоз вследствие нарушения транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов (периферический, транспортный).

Более детализированной является этиологическая классификация, предложенная А. Н. Окороковым (2001):

А. Первичный гипотиреоз (обусловлен поражением самой щитовидной железы):

I. Врожденный:

1. Гипоплазия или аплазия щитовидной железы.

2. Наследственно обусловленные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов (врожденные дефекты ферментных систем, дефекты биосинтеза тиреоглобулина).

II. Приобретенный:

1. Послеоперационный (струмэктомия).

2. Лечение радиоактивным йодом и ионизирующее облучение щитовидной железы (пострадиационный гипотиреоз).

3. Воспалительные заболевания щитовидной железы (тиреоидиты, особенно аутоиммунный).

4. Недостаточное поступление йода в организм (эндемический зоб и кретинизм).

5. Воздействие лекарственных препаратов (тиреостатиков, амиодарона).

6. Неопластические процессы в щитовидной железе.

Б. Вторичный гипотиреоз (обусловлен поражением гипофизарной зоны и снижением секреции тиреотропина):

I. Ишемия аденогипофиза вследствие обильной кровопотери во время родов или травмы.

II. Воспалительные процессы в области гипофиза.

III. Опухоль, исходящая из тиреотропинпродуцирующих клеток гипофиза.

IV. Лекарственные воздействия (длительное лечение большими дозами резерпина, леводопа, парлодела и др.).

V. Аутоиммунное поражение гипофиза.

В. Третичный гипотиреоз (обусловлен поражением гипоталамуса и снижением секреции тиреолиберина):

I. Воспалительные процессы в области гипоталамуса.

II. Черепно-мозговые травмы.

III. Опухоли головного мозга.

IV. Лечение препаратами серотонина.

Г. Периферический гипотиреоз (развивается вследствие инактивации тиреоидных гормонов в процессе циркуляции или снижения чувствительности периферических тканей к тиреоидным гормонам):

I. Инактивация тиреоидных гормонов антителами в процессе циркуляции.

II. Семейное снижение чувствительности рецепторов тиреоидзависимых периферических тканей к тиреоидным гормонам.

III. Нарушение конверсии T_4 в T_3 в печени и почках.

IV. Избирательная резистентность к T_4 (дефект транспорта T_4 через плазменную мембрану в цитозоль клетки).

1.3. Этиология гипотиреоза

В этиологии приобретенного первичного гипотиреоза, как манифестного, так и субклинического, различают целый ряд разных причин: острые и хронические воспалительные процессы в паренхиме щитовидной железы, ионизирующее облучение (пострадиационный гипотиреоз), неопластические (рак, аденома, саркома) и дегенеративные (эндемический и спорадический зоб, кисты, кровоизлияния, фиброз) процессы в железе, токсическое воздействие (тиреостатики и другие медикаменты, перхлорат калия), хирургические операции (послеоперационный гипотиреоз) [101, 273, 372]. В некоторых случаях генез болезни остается неясным (идиопатический гипотиреоз).

В настоящее время аутоиммунные заболевания щитовидной железы — основная причина первичного гипотиреоза, что подтверждается обнаружением в 16–80 % случаев последнего тиреоидных антител [94, 56, 316]. В первую очередь, речь идет об аутоиммунном тиреоидите, или тиреоидите Хашимото. В зависимости от размеров щитовидной железы и клинической картины различают атрофический и гипертрофический аутоиммунный тиреоидит. Для постановки диагноза важно наличие у пациента манифестного или субклинического гипотиреоза, увеличение объема щитовидной железы, присутствие антител к щитовидной железе в диагностически значимых титрах и/или ультразвуковые признаки аутоиммунного поражения органа [304, 379]. По данным M. P. J. Vanderpump et al. (1995),

H. Zulewski et al. (1997), аутоиммунный тиреоидит с субклинической ипофункцией щитовидной железы у взрослых характеризуется исходом в манифестный гипотиреоз с частотой 5–15 % в год (табл. 5) [292, 380]. В ряде случаев у женщин возможно развитие послеродового тиреоидита с последующим исходом в гипотиреоз, частота которого, по данным T. F. Nicolai et al. (1987), составляет 2–17 % [299]. Крупных исследований по изучению частоты аутоиммунного тиреоидита у детей до настоящего времени не проводилось. D. C. Moore (1996) приводит результаты собственного наблюдения за 18 детьми с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом, которые не получали лечения левотироксином [31]. При этом он отмечает, что аутоиммунный тиреоидит в детском возрасте с наличием повышенного уровня ТТГ при естественном течении эволюционирует в явный гипотиреоз медленнее, чем у взрослых. Автор рассматривает аутоиммунный тиреоидит у детей как минимальное повреждающее воздействие (mild insult) на щитовидную железу, а умеренное повышение ТТГ при отсутствии зоба и клинических проявлений гипотиреоза — как результат перестройки гомеостаза, то есть новый уровень стабильной компенсации тиреоидного статуса достигается ценой хронического повышения ТТГ в сыворотке.

Таблица 5

Распространенность субклинического гипотиреоза у лиц с антитиреоидными антителами

Автор	Страна	Год	Обследовано пациентов с ТАТ	Среди них имели СГ	%
L. Chiovato et al.	Италия	1993	94	27	28,7
R. Litta-Modignani et al.	Италия	1991	67	20	29,8
F. Matsuzuka et al.	Япония	1993	119	16	13,4
M. Hasegawa et al.	Япония	1990	181	44	24,3

I. Szabolsc et al. изучили распространенность субклинического гипотиреоза у пожилых лиц в возрасте 78–81 года, проживающих в регионах с различным потреблением йода [188]. Всего было обследовано 346 человек, проживающих в йоддефицитном регионе (Северная Венгрия), в регионе с достаточным потреблением йодированной соли (Словакия) и в регионе с высоким потреблением йода (Восточная Венгрия). Как показали авторы, умеренный дефицит йода в той или иной местности не сопровождается увеличением распространенности даже субклинического гипотиреоза, а его основной причиной являются именно аутоиммунные тиреопатии. Результаты проведенного исследования отражены в табл. 6.

Опухоли и, в частности, различные морфологические формы рака щитовидной железы очень редко являются причиной первичного гипотиреоза. Вместе с тем причины развития рака щитовидной железы до конца не изучены, но немаловажную роль играет радиоактивное излучение, поскольку

значительный всплеск заболевания отмечен у населения нашей страны после аварии на Чернобыльской АЭС — среди детей в 33,6 раза, среди взрослых — в 2,5–7 раз по сравнению с доаварийным периодом [6, 21, 39, 40] (рис. 2). Здесь необходимо подчеркнуть, что значительно чаще причиной гипотиреоза у данной категории больных являются радикальные операции на щитовидной железе [60].

Таблица 6

Распространенность субклинического гипотиреоза в регионах с различным потреблением йода

Потребление йода	Низкое	Достаточное	Высокое
Медиана йодурии (мкг/л)	42	104	239
Регион	Северная Венгрия	Словакия	Восточная Венгрия
Субклинический гипотиреоз (%)	4,2	10,4	23,9
Манифестный гипотиреоз (%)	0,8	1,5	7,6
Частота выявления ТАТ (%)	19,3	24,4	22,8

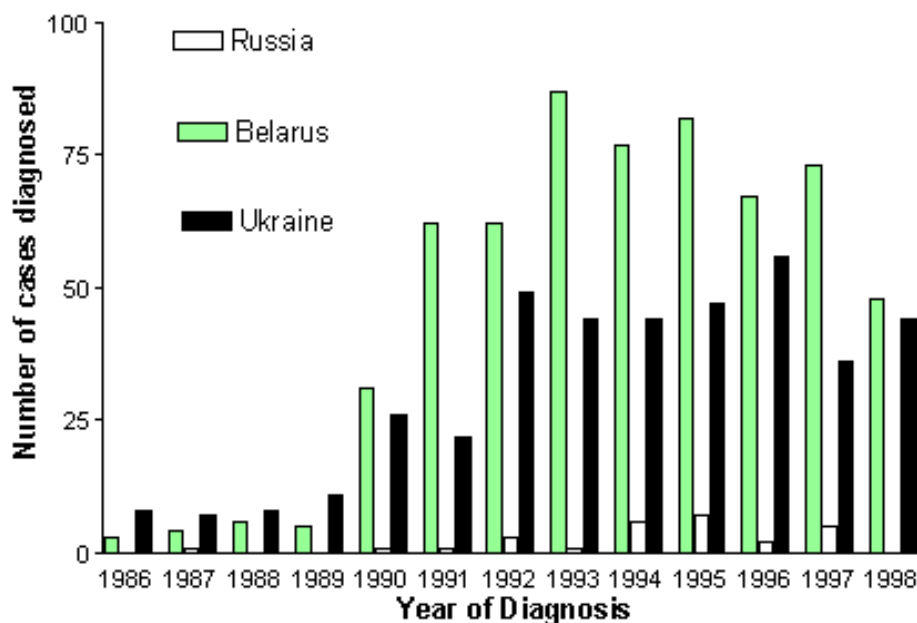


Рис. 2. Количество случаев рака щитовидной железы у детей в России, Украине и Беларуси (1986–1998 гг.) [315]

Результатами многочисленных исследований установлено, что среди всех случаев первичного гипотиреоза не менее трети приходится на ятрогенный, развившийся после хирургических операций на щитовидной железе или после терапии радиоактивным I^{131} [26, 55, 89]. Достаточно часто после этих операций наблюдаются гипо- и атиреодные состояния, требующие пожизненной заместительной гормонотерапии. По мнению одних авторов послеоперационный гипотиреоз появляется в ранние сроки после операции [13], по данным других — у 96 % больных он развивается в течение двух

лет и продолжает нарастать до 10-летнего периода со скоростью примерно 1,7 % в год [26]. Существует предположение, что на развитие послеоперационного гипотиреоза влияют два основных фактора: величина оставляемой ткани щитовидной железы после ее резекции и выраженность лимфоидной инфильтрации ткани железы [47]. В. Г. Плешков и соавт. (1997) выявили четкую закономерность между объемом тиреоидного остатка и уровнем тиреоидных гормонов и ТТГ [84]. Субклинический гипотиреоз был диагностирован при объеме оставленной тиреоидной ткани 4–7 см³ у 8 из 15 женщин. При объеме тиреоидного остатка более 7 см³ гипотиреоз выявлен не был, а при объеме культи менее 4 см³ у всех больных развился гипотиреоз, тяжесть которого отрицательно коррелировала с величиной тиреоидной культи.

В настоящее время многие клиницисты отмечают рост частоты мультинодозных форм зоба, малигнизации узлов, болезни Грейвса, основным хирургическим лечением которых являются радикальные операции — гемитиреоидэктомии, субтотальные резекции и тиреоидэктомии [8, 39]. На этот факт указывают данные наших собственных наблюдений за 118 больными гипотиреозом, 111 из которых были оперированы в 1954–2001 гг. по поводу различной патологии щитовидной железы: аденома, рак, узловой, аденоматозный и смешанный зоб, болезнь Грейвса [128, 130, 131]. В структуре клинических форм преобладали пациенты после тотальной и гемитиреоидэктомии (32 и 29 % соответственно), 22 % больных перенесли субтотальную резекцию щитовидной железы, 11 % — энуклеацию узла (-ов) и у 6 % первичный гипотиреоз носил врожденный характер (рис. 3, табл. 7).

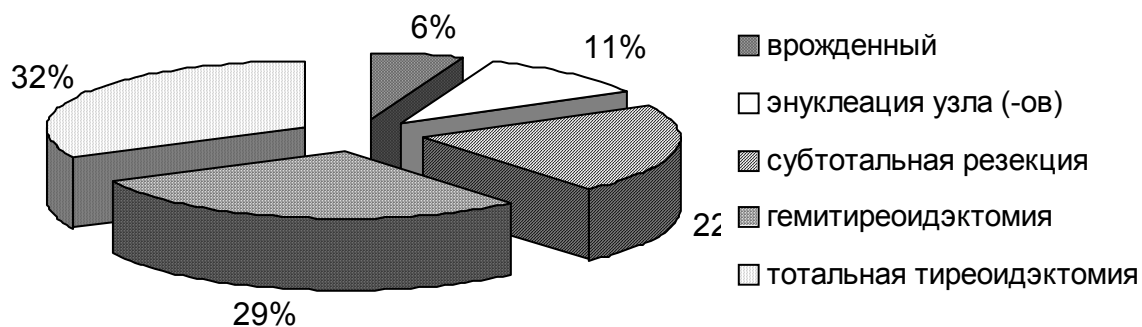


Рис. 3. Состав больных по клиническим формам первичного гипотиреоза

Таблица 7

Характер патологии и операций на щитовидной железе

Группа пациентов	Узловой зоб	Болезнь Грейвса	Рак	Аденома
Тотальная тиреоидэктомия	24	10	4	—
Гемитиреоидэктомия	25	5	1	3
Субтотальная резекция	14	12	—	—
Энуклеация узла (-ов)	13	—	—	—
<i>Всего</i>	76	27	5	3

В последнее время в литературе широко обсуждается проблема послеоперационного гипотиреоза, возникающего в результате операций по поводу болезни Грейвса [377] (диффузного токсического зоба), которая является системным аутоиммунным заболеванием и развивается вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона. При этом щитовидная железа представляет собой один из органов-мишеней для антител иммунной системы. В связи с этим оперативное лечение и радио-йод-терапия не являются этиотропным подходом, а подразумевают лишь удаление из организма гиперфункционирующей щитовидной железы, которое практически не оказывает влияния на течение аутоиммунного процесса. При сохранении большого тиреоидного остатка у пациентов возможно развитие рецидива тиреотоксикоза в 10–15 % случаев, хотя, по сути дела, речь идет о персистенции заболевания. При удалении всей щитовидной железы или значительной ее части у 5–80 % пациентов развивается гипотиреоз, поскольку из организма удаляется мишень для антител. В ряде случаев после частичного удаления щитовидной железы у пациента возможно развитие эутиреоза, однако прогнозировать подобный благоприятный исход операции невозможно. Таким образом, по мнению M. S. Varakate et al. (2002), единственным одновременно эффективным и прогнозируемым исходом и целью оперативного лечения болезни Грейвса («золотым стандартом») является тиреоидэктомия или «предельно» субтотальная резекция щитовидной железы [153]. Как показали авторы, риск известных осложнений (повреждение возвратного гортанного нерва, гипопаратиреоз) после таких расширенных операций немногим превышает таковой при субтотальной резекции. Однако, по нашим данным, частота ятрогенного перманентного гипопаратиреоза после радикальных операций на щитовидной железе (субтотальная резекция, тиреоидэктомия) составляет 42,1 % случаев [115], другие исследователи приводят еще более высокие цифры — до 68 %, что, вероятно, обусловлено не только повреждением или удалением паращитовидных желез в ходе хирургического вмешательства, но также и кровоизлиянием в них с развитием фиброзного процесса в послеоперационном периоде [217, 392]. В связи с этим необходимо отметить, что в настоящее время появилось достаточно большое количество пациентов, страдающих одновременно послеоперационным гипотиреозом и гипопаратиреозом, резистентных к традиционной заместительной терапии, что требует поиска более эффективных способов компенсации щитовидно-паращитовидной недостаточности.

Помимо приобретенных форм первичного гипотиреоза существуют врожденные формы заболевания [359, 380] (табл. 8). Примерно у 1 из 4000–5000 новорожденных уже при рождении имеется гипотиреоз, при этом может наблюдаться дистопия, гипоплазия или, чаще, аплазия щитовидной железы (в 85–90 % случаев) [263], генетически обусловленные дефекты био-

синтеза тиреоидных гормонов (5–10 %), тяжелая йодная недостаточность (поступление йода в организм менее 25 мкг в сутки), аутоиммунные заболевания щитовидной железы у матери (из-за проникновения тиреоблокирующих антител через плаценту), лечение тиреотоксикоза у матери тиреостатическими препаратами или радиоактивным йодом [31, 37, 284].

Таблица 8

Этиология и распространенность основных форм врожденного гипотиреоза

Основные формы	Частота встречаемости
Первичный гипотиреоз	1 : 4000
1. Дисгенезия щитовидной железы а) агенезия (атиреоз) б) гипогенезия (гипоплазия) в) дистопия	85–90 %
2. Дисгормоногенез щитовидной железы: а) дефицит (дефект) рецепторов ТТГ б) дефект транспорта йодидов в) дефект пероксидазной системы г) дефект синтеза тиреоглобулина	1 : 30 000–50 000 (5–10 %)
Вторичный и третичный гипотиреоз	1 : 20 000–50 000
1. Пангипопитуитаризм	(3–4 %)
2. Изолированный дефицит синтеза ТТГ	–
Периферический гипотиреоз	
Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам	
Транзиторный гипотиреоз	
1. Медикаментозный гипотиреоз 2. Гипотиреоз, индуцированный материнскими антителами к щитовидной железе 3. Идиопатический гипотиреоз	

Примерно в 2 % случаев врожденного гипотиреоза речь идет о семейных формах заболевания, при которых описаны мутации в генах TTF-1, TTF-2 и PAX-8 [300]. Достаточно редким проявлением врожденного гипотиреоза является транзиторная гипертиротропинемия как следствие дисгенезии или дисгормоногенеза щитовидной железы, а также выработки блокирующих антител к рецептору ТТГ. Большинство вариантов тиреоидного дисгормоногенеза наследуется аутосомно-рецессивно с наличием бóльшей семейной ассоциации и тенденцией к развитию у пациентов зоба [222, 223] (табл. 9). Увеличение щитовидной железы может определяться уже при рождении, но, в большинстве случаев, развитие зоба отсрочено. Следует отметить, что молекулярно-генетические методы исследования, направленные на определение конкретных генетических дефектов у детей с врожденным гипотиреозом в результате тиреоидного дисгормоногенеза, в настоящее время не получили широкого распространения. Вторичный или третичный врожденный гипотиреоз встречается не более чем в 3–4 % случаев.

**Врожденные дефекты, обуславливающие дефицит продукции
или тиреоидных гормонов [223]**

Нарушение	Заболеваемость	Наследование	ВГ	Зоб	Прочее	Молекулярный дефект
Нечувствительность к ТТГ	Редко	AR	Да	Нет	Нет RIA и повышения Tg в ответ на ТТГ	Мутации, инактивирующие ген рецептора ТТГ
Дефекты транспорта йода	Редко	AR	Да	Да	Слюнные железы и слизистая желудка тоже не концентрируют йод	Мутация гена натрий-йодидного импортера
Дефекты органификации	1 : 40 000 новорожденных	AR	Да	Да	Положительный тест с перхлоратом	Дефект гена пероксидазы тироцитов, нарушение генерации H ₂ O ₂
Синдром Пендредда	1 : 50 000 новорожденных	AR	V	Да	Глухонемота, положительный тест с перхлоратом	Мутация гена пендрина (импортер йода и хлора)
Дефекты тиреоглобулина	1 : 40 000 новорожденных	AR	Да	Да	Низкий уровень Tg, нет повышения Tg в ответ на ТТГ	Мутация гена Tg, нарушение сialisации Tg в результате дефекта сialisилтрансферазы
Дефицит йодтирозиндейодиназы	Редко	AR	Да	Да	Высокий RIA, с быстрым выведением йода. Высокий уровень MIT и DIT. Нарушение дейодирования введенного DIT	Предполагается дефект гена йодтирозиндейодиназы
Резистентность к тиреоидным гормонам	1 : 100 000 новорожденных	Аутосомно-доминантное или спорадическое	V	Да	Различные фенотипы: генерализованная, периферическая и гипофизарная резистентность	В 90 % случаев дефект β-субъединицы гена ядерных тиреоидных рецепторов, в остальных случаях возможен дефект кофакторов рецептора

Примечание: AR — аутосомно-рецессивное; ВГ — врожденный гипотиреоз; V — вариабельно; RIA — захват радиоактивного йода; Tg — тиреоглобулин; MIT — моноидтирозин; DIT — дейодтирозин

Наиболее частой причиной вторичного врожденного гипотиреоза являются анэнцефалия, голопроэнцефалия, септо-оптическая дисплазия, гипоплазия и аплазия гипофиза, парциальный или тотальный гипопитуитаризм. Патогенез большинства этих расстройств до настоящего времени остается неясным, однако у детей с голопроэнцефалией E. Roessler et al. (1996), S. A. Brown et al. (1998), D. E. Wallis et al. (1999) были описаны мутации трех генов: SHH, SIX-3 и ZIC-2 [241, 295, 296]. Мутация гена HESX-1

ассоциирована с септо-оптической дисплазией, включающей пороки развития среднего мозга и гипоплазию гипофиза [239]. Гены Prop-1 и Pit-1 являются терминальными факторами в каскаде генов, программирующих развитие и функционирование клеток гипофиза, продуцирующих гормон роста, пролактин и β -субъединицу ТТГ. Мутации генов Prop-1 и Pit-1 были описаны D. A. Fisher, R. S. Brown (2000) у пациентов с семейным гипопитуитаризмом [222], мутации гена β -субъединицы ТТГ также могут быть редкой причиной дефицита ТТГ [178, 224].

Достаточно редко причиной гипотиреоза является не патология щитовидной железы, а заболевание гипофиза или гипоталамуса, приводящее к снижению выработки тиротропин-рилизинг-гормона или дефициту ТТГ [138]. В других случаях гипофиз продуцирует неактивную форму ТТГ, которая не может связываться с рецепторами щитовидной железы [310, 378]. Дефицит ТТГ при этом может быть изолированным, однако в большинстве случаев он сочетается с нарушением секреции других тропных гормонов гипофиза (в таких случаях говорят о гипопитуитаризме) (рис. 4). В этиологии приобретенного вторичного и третичного гипотиреоза (так называемого центрального гипотиреоза) значительную роль играют аденома гипофиза, метастатическое поражение и другие опухоли sella-области; синдром «пустого» турецкого седла; инфаркт и некроз гипофиза, развитие которых возможно при ДВС-синдроме, массивных кровотечениях, черепно-мозговой травме [379]. Этиологическими факторами также могут быть воспалительные заболевания головного мозга (менингиты, энцефалиты), хирургические и лучевые воздействия на гипофиз.

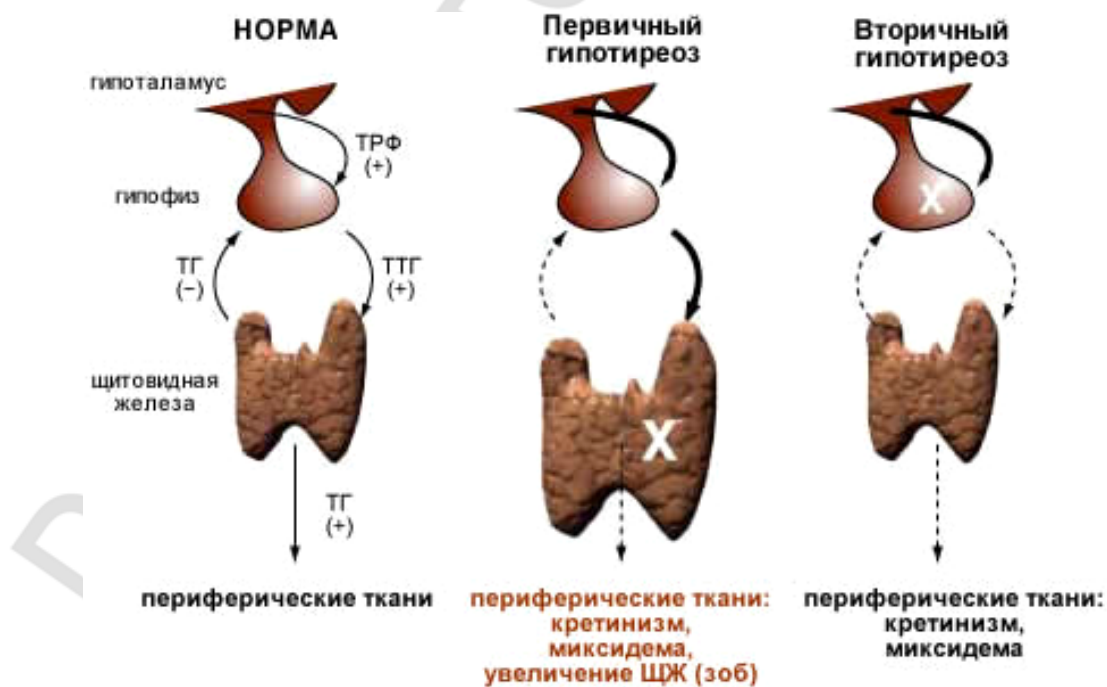


Рис. 4. Схема регуляции функции щитовидной железы в норме и при гипотиреозе [138]

К числу редких причин следует также отнести синдром периферической резистентности к тиреоидным гормонам [169, 319, 320]. К настоящему времени описано около 600 случаев данного синдрома [294], при этом его распространенность составляет около 1 случая на 50 000 населения [364]. Периферический гипотиреоз связан с невосприимчивостью к тиреоидным гормонам на уровне тканей организма, в основе которой лежит патология связывания гормонов рецепторами или резистентность рецепторов, пост-рецепторная патология, нарушения конверсии тироксина в трийодтиронин (рис. 5).

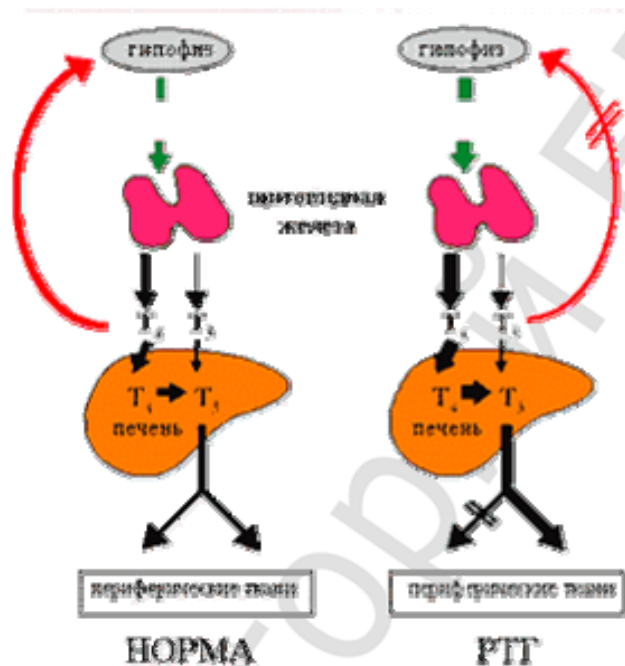


Рис. 5. Схема гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в норме и при синдроме резистентности к тиреоидным гормонам

В норме гипофиз продуцирует ТТГ, который стимулирует продукцию Т₄ щитовидной железой. В печени Т₄ метаболизируется до Т₃ и оба эти гормона замыкают петлю отрицательной обратной связи, подавляя продукцию ТТГ. Биологически наиболее активный Т₃ высвобождается в системный кровоток, достигает периферических тканей и активирует свои рецепторы. При синдроме резистентности к тиреоидным гормонам, вследствие снижения чувствительности гипофиза к последним, нарушается отрицательная обратная связь, в результате чего происходит неадекватное повышение уровня Т₄ и Т₃ и повышение продукции ТТГ, который, в свою очередь, дополнительно стимулирует щитовидную железу, обуславливая гиперпродукцию Т₄. Избыток тиреоидных гормонов в организме на фоне резистентности к ним приводит к тому, что у пациента может выявляться сочетание симптомов тиреотоксикоза и гипотиреоза, так как периферические ткани могут обладать разной восприимчивостью к тиреоидным гормонам — от полной резистентности до нормальной чувствительности. В клинической практике

нередко встречаются случаи, когда у пациентов имеются симптомы гипотиреоза, несмотря на нормальный уровень ТТГ и тиреоидных гормонов, что косвенно может указывать на наличие периферического гипотиреоза. Однако до широкого внедрения в клиническую практику сверхчувствительных иммунометрических методов говорить об истинной распространенности периферического гипотиреоза пока преждевременно. Основные формы гипотиреоза и причины их возникновения суммированы в табл. 10.

Таблица 10

Наиболее частые причины возникновения основных форм гипотиреоза

Гипотиреоз	Причины
Первичный (тиреогенный)	1. Аномалии развития щитовидной железы (дисгенез и эктопия) 2. Аутоиммунный тиреоидит 3. Резекция щитовидной железы и тиреоидэктомия 4. Подострый тиреоидит (гипотиреоидная фаза) 5. Тиреостатическая терапия (препараты радиоактивного и стабильного йода, лития, тиреостатики) 6. Врожденные энзимопатии, сопровождающиеся нарушением биосинтеза тиреоидных гормонов
Вторичный	1. Гипофизарная недостаточность (синдром Шиена–Симондса, крупные опухоли гипофиза, аденомэктомия, облучение гипофиза) 2. Изолированный дефицит ТТГ 3. В рамках синдромов врожденного пангипопитуитаризма
Третичный	Нарушение синтеза и секреции тиролиберина
Периферический	Синдромы тиреоидной резистентности, гипотиреоз при нефротическом синдроме

Отдельно следует остановиться на факторах риска развития гипотиреоза, достаточно полный перечень которых предложил С. Т. Sawin в 2000 г. [279]. По мнению автора, присутствие у пациента хотя бы одного из них должно служить поводом для целенаправленного обследования тиреоидного статуса.

Выделяют следующие факторы риска развития гипотиреоза:

1. Данные анамнеза:

- аутоиммунный тиреоидит;
- женский пол;
- возраст старше 60 лет;
- гипертиреоз;
- другие аутоиммунные заболевания (болезнь Аддисона, пернициозная анемия, сахарный диабет I типа);
- подострый и послеродовой тиреоидит;
- рак тканей головы, шеи и груди (после лучевой терапии);
- заболевания щитовидной железы у родственников;
- курение;
- контртиреоидные факторы.

2. Применение медикаментозных средств:

- амиодарона;
- карбоната лития;
- α -интерферона;
- йод- и бромсодержащих препаратов.

3. Лабораторные данные:

- гиперхолестеринемия;
- незначительное повышение ТТГ в сыворотке крови;
- повышенные титры антител к ТПО.

Особое значение вышеперечисленные факторы риска гипотиреоза имеют для женщин, которые в 3 и более раза чаще, чем мужчины, страдают гипофункцией щитовидной железы [318]. Риск развития гипотиреоза на фоне аутоиммунного тиреоидита повышает курение, так как содержащийся в табачном дыме тиоцианат вызывает снижение секреции тиреоидных гормонов и блокирует их действие [292, 382]. Проведенное O. Kordonouri et al. (2002) исследование 17 749 пациентов в возрасте от 1 месяца до 20 лет выявило достоверную связь развития синдрома гипотиреоза с сахарным диабетом I типа [260]. При этом у 40 % детей, страдающих сахарным диабетом I типа, были обнаружены антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, а уровень ТТГ был достоверно выше, чем в группе сравнения. По данным W. Reinhardt et al. (1998), N. Linder et al. (1997), длительный прием йодсодержащих препаратов (более 4 месяцев) и даже наружное применение у младенцев йодсодержащих антисептиков способны приводить к развитию субклинической гипофункции щитовидной железы. J. Unger et al. (1996) и G. Iervasi et al. (1997) указывают на возможность возникновения гипотиреоза вследствие приема амиодарона по поводу аритмии сердца, при этом фиксируется снижение уровня общего трийодтиронина и преходящее повышение уровня ТТГ, в связи с чем у таких пациентов рекомендуется оценивать тиреоидный гомеостаз два раза в год [245, 381]. В последнее время в литературе появились сообщения, касающиеся повышенного риска развития аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза у пациентов с хроническими вирусными гепатитами и онкологическими заболеваниями, длительно получающих терапию α -интерфероном и интерлейкином-2 [219, 244]. В сообщении A. G. Coles et al. (1999) о результатах лечения рассеянного склероза с помощью моноклональных антител (анти-CD52) была отмечена значительная частота развития в последующем хронических аутоиммунных тиреопатий [31]. Глюкокортикостероиды, как эндогенные, так и экзогенные, являются мощными ингибиторами секреции ТТГ [165]. Дофаминергические препараты в высоких и даже в субпрессорных дозах вызывают выраженное и быстро обратимое подавление секреции ТТГ [269]. При тяжелой зависимости от амфетаминов может наблюдаться повышение уровня ТТГ [306]. При назначении антиэпилептиче-

ского препарата фенитоина часто обнаруживается снижение уровней общего и свободного T_4 при отсутствии повышения уровня ТТГ [351, 352]. Фенитоин увеличивает клиренс T_4 за счет индукции ферментов цитохрома Р-450, в связи с чем может возникнуть необходимость в увеличении заместительной дозы левотироксина при гипотиреозе. Назначение фенитоина пациентам с компенсированным до этого первичным гипотиреозом может привести к его декомпенсации, а также к проявлению скрытой гипофункции щитовидной железы [368].

Результаты лабораторных исследований, изучающих функцию щитовидной железы, в наибольшей степени могут быть искажены при применении сразу нескольких препаратов. Например, при одновременном лечении фуросемидом и допамином может быть обнаружена выраженная гипотироксинемия [346]. Фуросемид, вводимый в большой дозе, вытесняет T_4 из связи с ТСГ, ускоряя тем самым его клиренс, тогда как допамин приводит к подавлению нормального секреторного ответа ТТГ на гипотироксинемии. Комбинация рифампицина, который усиливает клиренс T_4 , с глюкокортикостероидами, которые подавляют секрецию ТТГ, может сопровождаться аналогичными сдвигами. Основные механизмы, согласно которым лекарственные препараты могут нарушать функционирование системы «гипофиз–щитовидная железа» и искажать результаты гормональных исследований, приведены в табл. 11.

Таблица 11

Наиболее важные лекарственные препараты, влияющие на функцию щитовидной железы [346]

Механизм действия	Препараты	Результат
Модификация продукции ТТГ гипотизом	Допамин, добутамин, глюкокортикостероиды, октреотид	–
Нарушение синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов при поступлении избытка йода	Контрастные вещества, амиодарон, препараты местного применения	+/-
Влияние на синтез или высвобождение тиреоидных гормонов	Литий, глюкокортикоиды, аминоклутетимид	–
Подавление T_4 – T_3 5'-дейодирования	Амиодарон, глюкокортикоиды, β -адреноблокаторы*, контрастные средства (иопановая кислота, иопадат)	–
Модификация иммунного ответа	Интерлейкин-1, α -интерферон, γ -интерферон, моноклональные антитела	+/-
Изменение связывания T_4 и T_3 с белками плазмы:		
а) изменение уровня ТСГ	Эстрогены, героин, метадон, клофибрат, 5-фторурацил, перфеназин, тамоксифен	+
б) вытеснение T_4 и T_3 из связи с белками	Фуросемид, салицилаты, фенитоин, карбамазепин, НПВС**, гепарин***	–
Вытеснение тканевого пула T_4	Алкилирующие агенты, оральные холецистографические препараты	+

Механизм действия	Препараты	Результат
Модификация действия тиреоидных гормонов	Амиодарон, фенитоин	? +/-
Усиление клиренса T ₄ и T ₃	Барбитураты, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, сертралин (?), флуоксетин (?), дотиепин (?)	+
Нарушение кишечной абсорбции T ₄	Алюминия гидрохлорид, железа сульфат, холестирамин, колестипол, сукральфат, препараты сои, каексалат	-

Примечание: «-» — подавление, «+» — стимуляция, «+/-» — эффект зависит от функции щитовидной железы; * — в сочетании с мембраностабилизирующим эффектом (например, пропранолол); ** — некоторые препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств (С.-F. Lim et al., 1988); *** — нарушение развивается при определении уровня тиреоидных гормонов *in vitro* после назначении гепарина *in vivo*.

Таким образом, лекарственные препараты могут провоцировать развитие истинной патологии щитовидной железы, изменять эффективность лечения при гипотиреозе и тиреотоксикозе и обуславливать получение неадекватных результатов при исследовании тиреоидной функции.

Помимо вышеперечисленных факторов риска, в настоящее время известно большое количество антропогенных и природных продуктов органического и неорганического происхождения, которые поступают в организм человека через воздух, пищу, воду и отрицательно влияют на структуру и функцию щитовидной железы. Среди контртиреоидных веществ, способных вызывать транзиторный или манифестный гипотиреоз, следует отметить тио- и изотиоцианаты (табачный дым), гойтрин (желтая репа), цианогенные гликозиды (маис, сладкий картофель), дисульфиды (лук, чеснок), флавоноиды (просо, бобы, земляные орехи), полициклические ароматические углеводороды (загрязненный воздух, питьевая и грунтовая вода, пища), йод и литий в избыточном количестве. Контртиреоидные факторы могут отрицательно воздействовать на 3 основные стадии продукции тиреоидных гормонов: транспорт йодида; окисление и органификацию; протеолиз, секрецию и дейодирование [378]. В последнее время рядом авторов обсуждаются аспекты контртиреоидного действия на человека электромагнитных полей определенных характеристик, а также воздуха помещений, оснащенных в избытке различной компьютерной техникой [362]. Все это указывает на необходимость особенно внимательного отношения клиницистов и их пациентов с гипотиреозом к назначению и приему некоторых лекарственных средств и продуктов, обладающих потенциальным контртиреоидным эффектом и способных усугубить течение заболевания.

1.4. Основные клинические симптомы и синдромы гипотиреоза

Длительный и выраженный дефицит тиреоидных гормонов приводит к уменьшению выработки целого ряда клеточных ферментов, что оказывает неблагоприятное влияние практически на все органы и системы организма человека, в связи с чем клинические проявления гипотиреоза складываются из ряда основных синдромов: развиваются тяжелые функциональные и органические нарушения со стороны высшей нервной деятельности, эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем [68]. Нарушение обмена гликозаминогликанов приводит к инфильтрации слизистых, кожи и подкожной клетчатки, мышц, миокарда; водно-электролитный дисбаланс усугубляется избытком вазопрессина и недостатком предсердного натрийуретического фактора [138]. Особенностью гипотиреоза является еще и то, что клиническая картина заболевания не всегда имеет решающее значение для постановки диагноза и зависит от выраженности и длительности дефицита тиреоидных гормонов, а также от возраста пациента и наличия у него сопутствующих заболеваний [255]. Чем быстрее развивается гипотиреоз (например, после хирургического удаления щитовидной железы), тем более явными клиническими проявлениями он сопровождается. Вместе с тем, даже при одной и той же степени тяжести и длительности гипотиреоза, клиническая картина будет весьма индивидуальна, то есть, с одной стороны, совершенно явный гипотиреоз может не иметь никаких клинических проявлений и обнаружиться случайно, с другой — некоторые пациенты с субклиническим гипотиреозом могут предъявлять массу характерных для гипотиреоза жалоб. Тем не менее, знание всех возможных клинических проявлений и «масок» гипотиреоза позволяет заподозрить его наличие и назначить необходимое обследование [72]. При гипотиреозе характерным является появление следующих синдромов:

1. Обменно-гипотермический синдром.
2. Синдром нарушений со стороны нервной системы и органов чувств.
3. Гипотиреоидная кома.
4. Синдром поражения сердечно-сосудистой системы.
5. Гипотиреоидная дермопатия.
6. Синдром поражения органов желудочно-кишечного тракта.
7. Анемический синдром.
8. Синдром гиперпролактинемического гипогонадизма.
9. Синдром нарушений со стороны функции почек.
10. Поражение костно-мышечной системы.
11. Синдром иммунных нарушений.

У каждого конкретного больного могут быть один или несколько синдромов гипофункции щитовидной железы в различных сочетаниях и различной степени выраженности.

Обменно-гипотермический синдром. При гипотиреозе в организме замедляются все метаболические процессы, снижается общий обмен веществ в покое, измерение скорости которого позволяет в ранние сроки выявить нарушение функции щитовидной железы [273]. Типичным для больных является постоянное чувство зябкости, снижение температуры тела (менее 36,4 °С), усталость, мышечная слабость, гиперлиппротеинемия (повышается уровень холестерина и триглицеридов), увеличение массы тела [24, 262]. Следует подчеркнуть, что избыточная масса тела при гипотиреозе является, как правило, не следствием накопления жировой ткани, а результатом нарушения экскреции жидкости, уменьшения липолиза, гипонатриемии. В то же время избыточное накопление жировой ткани может наблюдаться при длительно протекающем некомпенсированном гипотиреозе [12].

Поражение нервной системы и органов чувств. Развитие этого синдрома связано с угнетением высшей нервной деятельности и безусловных рефлексов в условиях недостатка тиреоидных гормонов [285].

Неврологическими проявлениями гипотиреоза у взрослых являются:

- головные боли;
- парестезии;
- синдром запястного канала;
- мозжечковая атаксия;
- глухота;
- замедление релаксации сухожильных рефлексов;
- когнитивные нарушения;
- низкоамплитудные θ - и δ -волны на ЭЭГ;
- замедление вызванных потенциалов;
- синдром сонного апноэ;
- микседематозная кома;
- депрессия;
- шизоидные и аффективные психозы;
- биполярные расстройства.

Морфологические изменения центральной нервной системы представлены в виде атрофии нейронов, глиоза, фокусов дегенерации, а также скопления муцинозного материала и круглых гликогеновых телец (нейрональные микседематозные тельца). Для больных характерна заторможенность, сонливость, снижение памяти, гипомимия. У 10–80 % пациентов имеет место синдром сонного апноэ [164], решающую роль в развитии которого играет угнетение дыхательного центра и обструкция верхних дыхательных путей вследствие отложения мукополисахаридов и пропотевания белка [34, 43, 337, 352]. Возможно развитие депрессии, делириозных состояний, пароксизмов панических атак, болезни Альцгеймера [182, 190, 230, 305, 347]. Установлено, что гипотиреозом страдает от 9 до 56 % лю-

дей, направленных к психологу или психиатру с диагнозом «депрессия» [208] (табл. 12).

Таблица 12

Распространенность депрессий при субклиническом гипотиреозе

Автор	Страна	Год	Субклинический гипотиреоз (%)	Группа сравнения (%)
R. H. Howland	США	1993	52	8–17
J. Haggerty et al.	США	1993	56	20
R. P. Kraus et al.	США	1997	38	6

Развитие депрессии А. J. Cleare et al. (1995) связывают со снижением активности в центральной нервной системе 5-гидрокситриптамина [182]. По мнению R. Aronson et al. (1996), назначение больших доз Т₃ в ряде случаев позволяет уменьшить выраженность рефрактерной депрессии или увеличить эффективность антидепрессантов. Что касается субклинического гипотиреоза, то, по мнению R. T. Joffe, A. J. Levitt (1992), он не является причиной развития депрессии, но может снижать порог развития депрессивных состояний. Кроме того, гипотиреоз достаточно часто является причиной мигренеподобных головных болей [286]. При врожденном гипотиреозе в случае поздней диагностики и лечения возникают симптомы задержки развития психической деятельности, в наиболее тяжелых случаях — кретинизм. К симптомам поражения периферической нервной системы относятся парестезии, замедление сухожильных рефлексов, мышечные боли и слабость [210]. Нередко у больных гипотиреозом выявляется дисфункция органов чувств: затруднение носового дыхания (микседематозный отек слизистой оболочки носа), нарушение слуха (отек евстахиевой трубы и органов среднего уха). Голос становится низким и грубым в результате отека и утолщения голосовых связок, нарушения тонуса мышц гортани. Нарушение кровоснабжения сетчатки глаза при гипофункции щитовидной железы приводит к снижению остроты зрения и адаптации в темноте, нарушению цветовосприятия, сужению полей зрения на белый и хроматический цвета. Результаты собственных исследований указывают на возможность развития гипотиреоидной катаракты у 13,6 % пациентов, эндокринной офтальмопатии — у 8,1 % [130]. По данным M. Centanni et al. (1997), у каждого третьего больного с субклиническим гипотиреозом выявляется повышение внутриглазного давления, при этом заместительная терапия тиреоидными гормонами способствует его нормализации [181].

Гипотиреоидная кома. Наиболее тяжелым, но достаточно редким проявлением поражения центральной нервной системы при гипотиреозе является гипотиреоидная, или микседематозная, кома. В основе ее патогенеза лежит угнетение дыхательного центра, прогрессирующее снижение сердечного выброса и почечного кровотока, тканевая гипоксия и снижение функции коры надпочечников. Как правило, гипотиреоидная кома разви-

вается у нелеченых или неправильно леченых больных, чаще у женщин пожилого возраста (60–80 лет) в холодное время года на фоне различных стрессовых ситуаций [201]. Провоцировать гипотиреоидную кому могут инфекционные и интеркуррентные заболевания (грипп, пневмония, инсульт, инфаркт миокарда), хирургические вмешательства, переохлаждение, кровотечение, гипоксия, гипогликемия, травмы, а также лекарственные препараты (транквилизаторы, барбитураты, наркотики, анестетики). Летальность при гипотиреоидной коме достигает 80 % вследствие нарастающей сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. Наряду с вышеописанными клиническими проявлениями, для развивающейся микседематозной комы характерно: значительное понижение температуры тела (иногда до 24 °С); нарастающее торможение центральной нервной системы по схеме: полное угнетение глубоких сухожильных рефлексов → сопор → кома; выраженная брадикардия и гипотония; олигурия и анурия; гиповентиляция с гиперкапнией, дыхательный ацидоз; динамическая кишечная непроходимость; гипогликемия; сердечная недостаточность.

Синдром поражения сердечно-сосудистой системы. Изменения сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе связаны с уменьшением влияния на сердце тиреоидных гормонов и катехоламинов (снижается чувствительность β -адренорецепторов), а также с развитием дистрофических изменений в миокарде [192]. Характерна брадикардия, снижение сердечного выброса, глухость тонов сердца. Больных беспокоит кардиалгия, появление которой связано с миокардиодистрофией [27]. Важно помнить, что для микседематозного сердца типично повышение уровня креатинфосфокиназы, аспаратаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы. Появление тахикардии на фоне лечения гипотиреоза может быть признаком передозировки тиреоидных гормонов, а также следствием анемии, декомпенсированного гипокортицизма или сопутствующей сердечной недостаточности [147]. Типичным для гипотиреоза считается пониженное артериальное давление со снижением пульсового давления [42]. Вместе с тем у ряда больных давление может оставаться нормальным, а у 10–30 % пациентов фиксируется артериальная гипертензия, генез которой объясняют сенсibilизацией сосудов к эндогенным вазопрессорным веществам и снижением уровня предсердного натрийуретического фактора [23, 99]. Редким вариантом является сочетание гипотиреоза с симпато-адреналовыми кризами [140]. Характерными изменениями на ЭКГ являются синусовая брадикардия, а также снижение вольтажа зубцов. Возможны изменения конечной части желудочкового комплекса: депрессия сегмента S–T, снижение, двухфазность или инверсия зубца T. Аритмии при гипотиреозе встречаются относительно редко, однако они могут появляться на фоне заместительной терапии тиреоидными гормонами. А. Н. Николаев (1997) обнаружил нарушения сердечного ритма у 36,6 % пациентов с патологией щитовидной

железы (аутоиммунный тиреоидит, диффузный и узловой зоб) и явлениями гипотиреоза [80]. Одним из характерных симптомов является наличие жидкости в перикарде (выявляется у 30–80 % больных), иногда в плевральной и брюшной полости. Объем перикардального выпота может быть различным: от минимального, выявляемого лишь при УЗИ, до выраженного, приводящего к кардиомегалии и сердечной недостаточности. Свойственная гипотиреозу гиперлипидемия может способствовать ускорению атерогенеза и развитию ишемической болезни сердца [27, 38, 297, 345]. При этом, по данным А. W. Kung et al. (1995), С. Erem (1999), более высокий риск возникновения атеросклероза отмечен у мужчин вследствие значительного повышения уровня триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности [215, 216, 262]. Р. А. Bastenie et al. (1971) обнаружили у пожилых женщин с гипотиреозом аутоиммунного генеза высокую частоту инфаркта миокарда, ожирения, сахарного диабета и артериальной гипертензии на фоне повышенного уровня общего холестерина сыворотки крови [154]. Наши собственные наблюдения позволили выявить ишемическую болезнь сердца и стенокардию напряжения в 20,7 % случаев и сахарный диабет II типа у 16,2 % больных послеоперационным гипотиреозом [128]. В 2000 г. были опубликованы результаты Роттердамского исследования [349], в котором при обследовании случайной выборки женщин в возрасте ($69 \pm 7,5$) лет субклинический гипотиреоз был выявлен в 10,8 % случаев, при этом его наличие ассоциировалось с большей распространенностью признаков атеросклероза аорты (отношение шансов 1,7 (СІ 95 %: 1,1–2,6)). Этот показатель не снижался при его перерасчете с учетом индекса массы тела, уровня холестерина и ЛПВП, факта приема β -адреноблокаторов и курения. Риск развития атеросклероза и его осложнений был выше у женщин с субклиническим гипотиреозом, у которых определялись антитела к ТПО: отношение шансов для атеросклероза аорты — 1,9 (СІ 95 %: 1,1–2,6), а для инфаркта миокарда — 3,1 (СІ 95 %: 1,5–6,3). Авторы сделали заключение о том, что субклинический гипотиреоз является существенным фактором риска атеросклероза аорты и инфаркта миокарда у пожилых женщин. Табл. 13 представляет данные, полученные в Роттердамском исследовании, и сравнивает весомость различных факторов риска инфаркта миокарда у женщин.

По мнению Р. В. Fowler (1996), уровень T_4 является основным фактором, определяющим содержание холестерина в сыворотке крови и минеральную плотность костной ткани. По данным ряда исследователей [159, 215, 292], гипотиреоз является фактором риска ишемической болезни сердца еще и в связи с коагуляционными и микроциркуляторными нарушениями (активация VII фактора свертывания, высокий уровень РАІ-1, повышение тромбоцитарной активности), а также повышением содержания в крови гомоцистеина [195, 272].

Относительный и добавочный риск инфаркта миокарда у женщин при субклиническом гипотиреозе и классических факторах риска

Фактор риска	Относительный риск* с учетом возраста	Добавочный риск** (%)	Популяционный добавочный риск*** (%)
Субклинический гипотиреоз	2,5	60	14
Гиперхолестеринемия	2,4	58	18
Гипертензия	1,6	38	14
Курение	2,0	50	15
Сахарный диабет	2,4	58	14

Примечание: * относительный риск — отношение заболеваемости среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию факторов риска; ** добавочный (атрибутивный) риск — заболеваемость для лиц, подвергавшихся воздействию факторов риска, минус заболеваемость для лиц, не подвергавшихся этому воздействию. Другими словами, он характеризует дополнительные случаи развития заболевания, обусловленные воздействием фактора риска; *** популяционный добавочный риск рассчитывается как произведение добавочного риска на распространенность факторов риска в популяции. Отражает дополнительную заболеваемость в популяции, связанную с фактором риска.

Гипотиреоидная дермопатия. Развитие данного синдрома связано с нарушением обмена гликозаминогликанов в условиях дефицита тиреоидных гормонов, следствием чего является повышение гидрофильности тканей [138]. Характерен микседематозный плотный отек на лице и конечностях, большие губы и увеличенный в размерах язык с отпечатками зубов по латеральным краям. Кожа утолщенная, сухая, холодная, бледная с желтоватым оттенком (вследствие нарушения обмена β -каротина), не собирается в складки, на локтях шелушится. Волосы тусклые, ломкие, выпадают на голове, бровях (симптом Хертохе) и конечностях, медленно растут. Иногда наблюдается тотальная алопеция, носящая, вероятно, аутоиммунный характер. Ногти тонкие, с продольной или поперечной исчерченностью. Огрубение черт лица в ряде случаев напоминает изменения внешности, которые возникают при акромегалии, так называемое «старообразное» лицо.

Синдром поражения органов желудочно-кишечного тракта. При гипотиреозе развивается атрофия слизистой оболочки желудка и кишечника, происходит муцинозная инфильтрация стенки толстой кишки, снижается всасывание кальция и железа в кишечнике [137]. Часто может сопутствовать аутоиммунный гастрит [354], желчнокаменная и язвенная болезнь [238]. Исследованиями В. Ф. Ануфриенко и соавт. (1998) была установлена корреляция показателей иммунной системы больных гипотиреозом с уровнями титров IgA и IgM к *Helicobacter pylori* [7]. Гипофункция щитовидной железы приводит к фиброзу тканей поджелудочной железы, снижению

синтеза белка панкреатическим эпителием и β -клетками островков Лангерганса [118]. Имеются данные биохимических исследований об угнетении экзокринной и эндокринной секреции поджелудочной железы после тиреоидэктомии. К частым симптомам заболевания относятся тошнота, рвота, запоры, дискинезия желчевыводящих путей, снижение аппетита, гепатомегалия [221]. По данным Е. В. Хаммад (1997), в 5 % случаев запор является ранним симптомом первичного гипотиреоза [86]. Многими авторами обсуждается его роль как фактора риска образования полипов и рака кишечника, онкопатологии другой локализации [338]. Повышенная концентрация антител к тиреоглобулину нередко выявляется у пациентов с раком желудка, ободочной кишки, молочной железы [41, 302, 340, 354]. Ряд исследователей указывают на наличие прямой корреляционной связи уровня тиреоидных гормонов со степенью выраженности иммуновоспалительного, холестатического синдромов и синдрома печеночно-клеточной недостаточности у больных с хроническими заболеваниями печени [86, 212].

Анемический синдром. Нарушение кроветворения следует считать одним из характерных проявлений гипотиреоза. В настоящее время установлено, что дефицит гормонов щитовидной железы приводит к качественным и количественным нарушениям эритропоэза, то есть к так называемой тиреопривной анемии. По данным L. H. Duntas et al. (1999), гипохромная анемия была обнаружена в 15,7–29,8 % случаев [192]. Кроме того, при гипотиреозе нередко наблюдается B_{12} -дефицитная и железодефицитная анемия, а иммунным формам может сопутствовать гемолитическая анемия [256]. Помимо изменений красного ростка, гипотиреозу свойственно снижение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов при сохранении их количества в нормальных пределах, что в сочетании со снижением в плазме уровня факторов VIII и IX, а также повышенной ломкостью капилляров может приводить к повышенной кровоточивости.

Синдром гиперпролактинемического гипогонадизма. У 23,4–70 % женщин с гипотиреозом часто имеются нарушения менструального цикла по типу олигоопсоменореи или аменореи, ановуляторные циклы [104, 259, 254, 318]. В большинстве случаев эти нарушения сочетаются с галактореей, вторичным поликистозом яичников и обусловлены повышенным уровнем пролактина — синдром гиперпролактинемического гипогонадизма, или синдром Ван-Вика–Хеннеса–Росса. Появление гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе связано с действием гипоталамического тиреотропин-рилизинг-гормона, синтез которого в условиях дефицита гормонов щитовидной железы многократно возрастает по механизму отрицательной обратной связи [135]. Тиреотропин-рилизинг-гормон способен стимулировать не только секрецию ТТГ, но и пролактина. Кроме того, развитию гиперпролактинемии при гипотиреозе способствует дефицит дофамин — основного гипоталамического ингибитора секреции пролактина.

Гиперпролактинемия приводит к нарушению цикличности выделения лютеинизирующего гормона и рецепции гонадотропинов в половых железах, что в последующем способствует развитию вторичного поликистоза яичников. Частота развития гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе, по данным разных авторов, представлена в табл. 14.

Таблица 14

Гиперпролактинемия при первичном гипотиреозе

Автор	Год	Гиперпролактинемия у пациентов с гипотиреозом (%)
P. Contreras et al.	1981	88 — при спонтанном 33 — при послеоперационном
S. Franks et al.	1975	57
K. Katevuo et al.	1985	25

Многие женщины при манифестном и даже субклиническом гипотиреозе впервые обращаются к гинекологу с жалобой на бесплодие [71, 104]. Наступление беременности на фоне декомпенсированного гипотиреоза встречается крайне редко, а в случае ее возникновения почти в 50 % случаев она заканчивается самопроизвольным абортom. M. Bals-Pratsch et al. (1993) выявили субклинический гипотиреоз у 29 из 118 пациенток с бесплодием [150]. A. Tolino et al. (1991) обследовали 25 женщин в возрасте 22–26 лет с бесплодием и гиперпролактинемией, при этом среди обследованных у 7 (28 %) был обнаружен субклинический гипотиреоз [373]. Гипотиреоз беременных значительно повышает риск преэклампсии, рождения ребенка с низкой массой тела, анатомическими и психоневрологическими аномалиями развития [172, 225]. Выявлено значительное влияние патологии щитовидной железы беременных на повышение перинатальной и детской смертности. У мужчин гиперпролактинемия при гипотиреозе проявляется снижением либидо и потенции, нарушением сперматогенеза.

Синдром нарушений со стороны функции почек. При гипотиреозе часто наблюдается снижение скорости почечного кровотока и клубочковой фильтрации. Она может составлять лишь 75 % от нормы вследствие значительного уменьшения концентрации аденозина в почках. В моче возможно появление умеренной протеинурии [29]. У больных развиваются отеки, при этом общее количество воды и натрия в организме увеличивается. Некоторые исследователи [99], изучая состояние тиреоидной системы у больных с хронической почечной недостаточностью, обнаружили достоверное повышение уровня ТТГ и низкий уровень свободного Т₄, при этом уровень экскреции тиреоидных гормонов не коррелировал с их сывороточным содержанием. Указанные изменения могут служить объективным диагностическим критерием для выявления синдрома гипотиреоза у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Поражение костно-мышечной системы. Для гипотиреоза типично резкое замедление (в 2–3 раза) процессов костного ремоделирования: угне-

тается как костная резорбция, так и костное образование. У женщин с нелеченым гипотиреозом обнаруживается остеопения (умеренно выраженное снижение минеральной плотности костной ткани) и в 3 раза чаще — ревматоидный артрит [339]. Кроме того, возможно развитие полимиозита [210, 274], а также синдрома фибромиалгии, характерного для периферической формы гипотиреоза [280]. Изменения костно-суставной системы у детей, страдающих врожденным гипотиреозом, будут описаны ниже.

Синдром иммунных нарушений. Как показали многочисленные исследования, тиреоидные гормоны в физиологических дозах обладают стимулирующим действием на Т-клеточное звено иммунитета. В супрафизиологических дозах левотироксин проявляет иммунодепрессивные свойства и вызывает существенный дефицит Т-клеточного звена иммунитета [27]. Ряд публикаций последних лет указывает на то, что удаление щитовидной железы приводит к деградации лимфоидной ткани, уменьшению количества лейкоцитов и титра IgE, снижению функциональной способности лимфоцитов и нарушениям в системе комплемента [28, 70]. Неблагоприятные иммунные сдвиги у больных гипотиреозом проявляются склонностью к частым респираторным вирусным инфекциям и пневмонии, рецидивам простого герпеса и другим инфекционно-зависимым заболеваниям [34].

У ряда пациентов возможно сочетание гипотиреоза с аутоиммунным полиэндокринным синдромом, который включает комбинацию первичной хронической надпочечниковой недостаточности (синдром Шмидта), сахарного диабета I типа, идиопатического гипопаратиреоза, первичного гипогонадизма, лимфоцитарного гипопаратиреоза, изолированной недостаточности АКТГ и/или ЛГ/ФСГ. Данный синдром встречается в 8 раз чаще у женщин и манифестирует в возрасте 20–50 лет, при этом интервал между клиническим дебютом его отдельных компонентов может составлять более 20 лет. Нередко заболевание сочетается с другой аутоиммунной патологией: аллопецией, тромбоцитопенией, миастенией, целиакией, дерматомиозитом, болезнью Паркинсона. В литературе описано немало случаев семейных форм аутоиммунного полиэндокринного синдрома с аутосомно-доминантным типом наследования и неполной пенетрантностью, при этом у больных выявляются гаплотипы HLA B 8, DR 3, DR 4.

1.5. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ГИПОТИРЕОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Клинические проявления и течение гипотиреоза существенно различаются у лиц разных возрастных групп — у больных молодого и среднего возраста гипотиреоз обычно протекает в классической форме с характерными субъективными и объективными проявлениями, приведенными выше. В пожилом возрасте его клиника может быть стертой, при этом на первый план в клинической картине выходят симптомы других соматических

заболеваний и, в первую очередь, признаки поражения сердечно-сосудистой системы (кардиалгия, нарушения ритма сердца) [184]. Наличие этих симптомов определяет необходимость дифференциальной диагностики гипотиреоза с ишемической болезнью и пороками сердца, атеросклеротическим кардиосклерозом, артериальной гипертензией. Вышеуказанные предпосылки, наряду с наличием сопутствующей патологии сердца, сосудов, почек и желудочно-кишечного тракта являются причинами гиподиагностики гипотиреоза в пожилом возрасте [330]. По данным В. И. Маколкина (1996), в первый год от начала заболевания правильный диагноз был поставлен только в 34 % случаев, а у 9 % пациентов до начала заместительной гормонотерапии проходит более 10 лет [72].

В детском возрасте клиника гипотиреоза зависит от времени возникновения заболевания [101]. Врожденный гипотиреоз у новорожденных проявляется следующими симптомами: большая масса тела при рождении (более 3500 г), отечное лицо и веки, полуоткрытый рот с широким «распластанным» языком, локальные отеки в надключичных ямках, тыльной поверхности кистей и стоп, низкий грубый голос при плаче и крике, пролонгированная желтуха, позднее отхождение мекония и пупочного канатика, плохая эпителизация пупочной раны. На 3–4-м месяце жизни могут появиться и другие клинические симптомы гипотиреоза: сниженный аппетит, затруднение при глотании, плохая прибавка массы тела, метеоризм и запоры, сухость и шелушение кожных покровов, гипотермия, ломкие, сухие и тусклые волосы, мышечная гипотония. У детей более старшего возраста (после 5–6 месяцев жизни) клинические проявления гипотиреоза приближаются к таковым у взрослых, однако при отсутствии лечения на первый план выступает прогрессирующая задержка психомоторного, физического и полового развития [37, 175, 208]. Нормальное развитие мозга и психики критически зависит от уровня тиреоидных гормонов в фетальном периоде и на протяжении первых двух лет жизни, и любая отсрочка в лечении врожденного гипотиреоза приводит к существенному снижению IQ [340]. А. Н. Klein et al. (1972) показали, что 80 % детей, которые стали получать лечение до 3-го месяца жизни, имели конечный IQ более 90, тогда как его достигали только 45 % детей, которые начали получать лечение в возрасте после 3 месяцев [257]. По данным М. Salerno et al. (2002), J. J. Bongers-Schokking et al. (2000), наиболее значимыми факторами, влияющими на IQ детей с врожденным гипотиреозом, оказались доза левотироксина и время начала лечения [207, 249].

Эта группа пациентов имеет пропорции тела, характерные для больных хондродистрофией, отстает развитие лицевого скелета, запаздывает прорезывание и смена зубов. Типично резкое отставание костного возраста от паспортного (иногда на 5–7 и более лет), характерно нарушение обычной последовательности появления точек окостенения (эпифизарный дис-

генез), утолщение поверхностного слоя длинных костей. У детей с врожденным гипотиреозом повышена распространенность различных врожденных аномалий (7–20 % vs 3,2 % в общей популяции); дефекты включают в себя врожденные пороки сердца, врожденный вывих бедра, расщелину неба, синдром Дауна, трисомию 18 и другие дисморфные синдромы (Beckwith, Sotos) [196].

В регионах с выраженным дефицитом йода проявлением врожденного гипотиреоза может быть эндемический кретинизм, классическими симптомами которого являются умственная отсталость, снижение слуха вплоть до глухонемой (следствие дефекта улитки), дизартрия, косоглазие, миоз, нервно-мышечные расстройства по спастическому или ригидному типам [286, 287], нарушение походки и координации движений, зоб или другие формы патологии развития щитовидной железы со снижением ее функции. В настоящее время различают две формы эндемического кретинизма: неврологический, в клинике которого на первый план выходят неврологические (пирамидные, экстрапирамидные) и интеллектуальные нарушения, и микседематозный, проявляющийся микседемой, атрофией щитовидной железы, задержкой формирования скелета и психомоторного развития. Следует отметить, что две формы эндемического кретинизма могут встречаться в одних и тех же регионах, а их симптомы выявляться у одного ребенка. Проведенные в последние годы эпидемиологические исследования выявили случаи рождения детей с эндемическим кретинизмом в России (Республика Тыва), ряде областей Казахстана.

Нетипичным вариантом течения гипотиреоза в детском возрасте является синдром Ван-Вика–Грамбаха, который характеризуется диссоциацией полового развития на фоне нелеченого или неправильно леченого гипотиреоза [37]. При этом у девочек возможно развитие макромастии, галактореи, преждевременного менархе с метроррагиями при отсутствии полового оволосения и задержке костного возраста. Аналогичный мужской вариант синдрома характеризуется ускоренным развитием наружных половых органов при отсутствии или скудости полового оволосения, нередким является сочетание с хромосомными заболеваниями: синдромом Дауна, Шерешевского–Тернера, Кляйнфельтера.

Глава 2

Диагностика гипотиреоза

Для диагностики синдрома гипотиреоза, а именно снижения функции щитовидной железы, используются базовые и дополнительные методы исследования, которые в большинстве своем достаточно простоты и доступны. Следует отметить, что установление причин гипофункции щитовидной железы практически не меняет алгоритм заместительной гормонотерапии. Базовые методы диагностики включают в себя выяснение жалоб и анамнеза, физикальное обследование, определение уровня тиреотропного гормона и свободного тироксина. Обнаружение изолированного повышения уровня ТТГ свидетельствует о субклиническом гипотиреозе (минимально выраженный первичный гипотиреоз), а сочетание повышения уровня ТТГ и снижения уровня свободного T_4 — о явном или манифестном первичном гипотиреозе [327]. При вторичном гипотиреозе выявляется сниженное содержание как свободного T_4 , так и ТТГ. После стимуляции ТТГ уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови повышается. При третичном гипотиреозе концентрация ТТГ в сыворотке крови снижена и увеличивается в ответ на введение тиролиберина. Таким образом, повышенный уровень ТТГ является маркером снижения секреторной способности щитовидной железы, а его определение — тестом первого уровня при ее исследовании.

Достаточно сложную проблему представляет собой определение показаний к проведению этого гормонального исследования, поскольку хорошо известно, что клиническая картина гипотиреоза крайне неспецифична: даже «явные симптомы» могут не найти подтверждения при гормональном исследовании, но наряду с этим манифестный гипотиреоз, сопровождающийся значительным повышением уровня ТТГ, иногда протекает бессимптомно [332]. Таким образом, клиническая картина в диагностике гипотиреоза имеет второстепенное значение, что обусловлено значительной вариабельностью симптоматики и ее зависимостью от выраженности и длительности дефицита тиреоидных гормонов, возраста пациента и наличия у него сопутствующих заболеваний [22]. В связи с этим рядом медицинских организаций разработаны рекомендации по скрининговому определению уровня ТТГ с целью оценки функции щитовидной железы и более раннего выявления тиреоидной патологии (табл. 15).

Необходимость скрининга гипотиреоза обосновывается тем, что он отвечает общим критериям, которые оправдывают целесообразность популяционного скрининга при других часто встречающихся заболеваниях, а именно: распространенность различных нарушений функции щитовидной железы значительна (около 200 миллионов человек); явный гипотиреоз имеет хорошо известные неблагоприятные последствия для здоровья, а субклинический имеет тенденцию развиваться до манифестного (особенно

у лиц с циркулирующими тиреоидными антителами); определение уровня ТТГ является точным, широкодоступным, надежным и относительно недорогим (себестоимость 2–5,9 \$) тестом для диагностики любых вариантов нарушения функции щитовидной железы; имеются эффективные методы лечения гипотиреоза [119].

Таблица 15

Рекомендации по скрининговому определению уровня ТТГ

Организация	Рекомендации
American Thyroid Association	Скрининг показан лицам старше 35 лет с интервалом каждые 5 лет
American Association of Clinical Endocrinologist (AACE)	Скрининг показан пожилым людям, особенно женщинам пожилого возраста
Royal college of physicians (UK)	Скрининг всей популяции необоснован, показан при наличии факторов высокого риска гипотиреоза
American college of physicians	Скрининг должен проводиться у всех женщин старше 50 лет независимо от наличия или отсутствия симптомов

При изучении экономической эффективности скрининга гипотиреоза у взрослых с учетом его стоимости и экономической выгоды от раннего назначения тиреоидных гормонов M. D. Danese et al. (2000) было показано, что соотношение затрат и реальной пользы такого скрининга значительно не отличается от стандартных величин подобного соотношения, принятых в доказательной медицине [191]. Несмотря на то, что скрининг гипотиреоза у взрослых еще не получил широкого распространения в нашей стране, определение уровня ТТГ является наиболее часто проводимым гормональным исследованием во многих зарубежных странах. По данным D. O'Reilly (2000), в Великобритании с населением 59 миллионов человек ежегодно производится около 9–10 миллионов определений уровня ТТГ [303].

Что касается скрининга врожденного гипотиреоза, то его целью является как можно более раннее назначение лечения для достижения приемлемого IQ. В связи с этим определение этиологии врожденного гипотиреоза в неонатальном периоде не является первоочередной задачей в силу urgentной необходимости проведения заместительной терапии. По ряду причин дифференциальную диагностику лучше отложить до возраста 2–3 лет, когда необходимые исследования можно без риска проводить после 1–2-месячной отмены заместительной терапии. По данным F. Delange (1997), к 1992 г. скрининг на врожденный гипотиреоз прошли 50 миллионов детей [196], а ряд популяционных исследований свидетельствуют о том, что, начиная с 2002 г., его ежегодно проходит около 24 миллионов новорожденных. Учитывая, что заболеваемость врожденным гипотиреозом составляет около 1 случая на 4000 родов, такой скрининг ежегодно обеспечивает постановку диагноза у 6–8 тысяч детей [263]. Оптимальным вре-

менем забора крови с целью скрининга врожденной гипопункции щитовидной железы считается 3–5 день жизни, когда происходит снижение уровня ТТГ, который в неонатальном периоде значительно выше, чем у более взрослых детей. Проведение скрининга на более ранних сроках приводит к увеличению числа ложноположительных результатов — примерно 3–5 на 1 случай врожденного гипотиреоза. Чаще всего при проведении скрининга врожденного гипотиреоза в качестве верхней границы нормы для ТТГ принимается 20–25 мМЕ/л [196, 263]. Как указывает D. A. Fisher (2002), приблизительно 5 % случаев врожденного гипотиреоза не выявляются, что обусловлено организационными ошибками, либо, чаще, вследствие отдельных случаев задержки постнатального повышения уровня ТТГ и вторичного врожденного гипотиреоза (дефицит ТТГ) [222, 223].

В случае полученных нормальных значений ТТГ проводить дальнейшее исследование нецелесообразно. При установлении повышенного уровня ТТГ рекомендуется провести тест повторно. Интервал повторного исследования может варьировать от нескольких недель до 6 месяцев. При повторном выявлении высоких значений ТТГ (более 10 мМЕ/л) диагноз манифестного гипотиреоза можно считать подтвержденным, исследование свободного T_4 нецелесообразно, и пациенту следует назначить заместительную терапию. При пограничном повышении уровня ТТГ (4–10 мМЕ/л) с целью диагностики субклинического гипотиреоза показано определение уровня свободного T_4 . По данным Г. А. Мельниченко (1999), исследование уровня трийодтиронина для диагностики гипотиреоза зачастую является излишним. При наличии очень высокого уровня ТТГ (более 20 мМЕ/л) и явной клинической картины гипотиреоза, повторное определение ТТГ смысла не имеет, заместительная терапия должна быть начата сразу [119].

Для установления этиологии и дифференциального диагноза синдрома гипотиреоза по показаниям возможно использование дополнительных методов: ультрасонография щитовидной железы, тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия [106], радиоизотопная сцинтиграфия [44], определение тиреоидных антител и тиреоглобулина, проба с тиреотропным гормоном и тиролиберином [141].

При наличии в распоряжении клиники соответствующего изотопа (I^{123} , Tc^{99m}) и УЗИ в неонатальном периоде может быть установлен диагноз дисгенезии щитовидной железы при обнаружении ее эктопированной ткани. При отсутствии абсорбции изотопа речь, как правило, идет об агенезии органа, однако у некоторых детей низкое поглощение изотопа или его отсутствие могут быть обусловлены дефектом рецепторов ТТГ или транспорта йода в железе, а возможно, блокадой рецепторов материнскими блокирующими антителами. В указанных случаях целесообразно оценивать уровень блокирующих антител к рецептору ТТГ в периферической крови. Определение уровня тиреоглобулина может быть полезно в случаях отсут-

ствия поглощения изотопа, выявленного по данным сцинтиграфии или, наоборот, при нормальной сцинтиграфической картине. В первом случае отсутствие в крови тиреоглобулина свидетельствует об агенезии щитовидной железы, а во втором — о наличии дефекта синтеза тиреоглобулина. У детей с дисгенезией щитовидной железы определяется повышение уровня тиреоглобулина (до 1000 пмоль/л), которое зависит от массы резидуальной тиреоидной ткани и степени её стимуляции. Значительное повышение уровня тиреоглобулина (>1000 пмоль/л) может наблюдаться у детей с врожденным гипотиреозом, развившемся в результате дефектов синтеза тироксина, которые не затрагивают способность щитовидной железы продуцировать тиреоглобулин. Уровень кальцитонина при агенезии щитовидной железы также низок, но его определение не имеет преимуществ по сравнению с определением уровня тиреоглобулина. Определение костного возраста в ряде случаев позволяет выявить признаки внутриутробного дефицита тиреоидных гормонов.

При отсутствии в анамнезе лечения радиоактивным йодом или оперативного вмешательства на щитовидной железе и первичном выявлении повышенного уровня ТТГ необходимо исследование уровней тиреоидных антител для уточнения возможного аутоиммунного генеза гипотиреоза [70]. Предпочтение следует отдавать тестированию уровня антител к тиреопероксидазе, которые являются более специфичными маркерами аутоиммунной патологии щитовидной железы, нежели антитела к тиреоглобулину. Аутоиммунный генез гипотиреоза считается доказанным при выявлении повышенных концентраций тиреоидных антител, дальнейшее тестирование последних у данного пациента нецелесообразно. Определение уровня тиреоглобулина и антител к нему необходимо при мониторинге пациентов, оперированных по поводу рака щитовидной железы, с целью контроля радикальности вмешательства.

Для оценки тиреоидного статуса и потребности в объеме заместительной терапии помимо рутинных лабораторных тестов мы широко используем УЗИ щитовидной железы (эховолюмометрия), которое позволяет визуализировать ее размеры, эхогенность, эхоструктуру, тяжистость, регионарные лимфоузлы. Объем доли щитовидной железы (в см³) рассчитываем по формуле эллипсоида: $\pi/6ABC$, где А, В, С — размеры доли (ширина, длина, толщина). Для определения объема всего органа необходимо суммировать размеры обеих долей, а размером перешейка пренебрегают, поскольку он не превышает 3–5 % общего объема органа. У больных первичным гипотиреозом процентное отношение объема сохранившейся щитовидной железы от нормы определяем, используя таблицу «Нормативы объема щитовидной железы в зависимости от веса тела» [64]. Методика измерения объема доли щитовидной железы представлена на рис. 6.

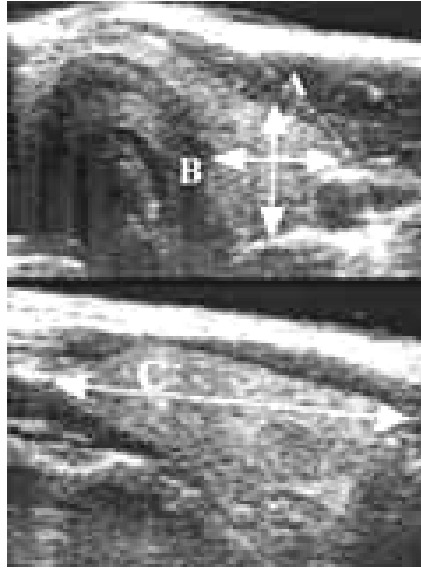


Рис. 6. Методика измерения объема доли щитовидной железы

Для исследования нутритивного статуса больных гипотиреозом в обязательном порядке проводим оценку антропометрических данных (рост, масса тела) с расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела / рост² (кг/м²). При этом показатели ИМТ от 18,5 до 25 кг/м² соответствуют физиологической норме, от 25 до 30 кг/м² — свидетельствуют об избыточной массе тела, от 30 кг/м² и выше — указывают на ожирение.

Для определения минеральной плотности костной ткани у 102 пациентов, длительно получавших левотироксин по поводу послеоперационного гипотиреоза, выполняли компьютерную остеоденситометрию методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «Sophos L-XRA» («Sophia Medical», Франция). Обследовали в автоматическом режиме поясничные позвонки (L_{II}–L_{IV}) в переднезадней проекции, а также различные участки проксимального отдела бедра (шейка бедренной кости и треугольник Варда). Исследование позвонков в латеральной проекции не проводили, так как при исследовании L_I и L_{II} на результат влияло проекционное наложение на их изображение части ребер, а на изображение позвонка L_{IV} — костей таза. С помощью специального программного обеспечения результаты исследования сравнивали с референсной базой данных, предоставленной производителем аппаратуры. Полученные значения минеральной плотности костной ткани выражали в г/см². Изменения минеральной плотности костной ткани оценивали по плотности кости (г/см²), Z-индексу (относительно средних значений, нормативных для данного возраста и пола) и T-индексу (сравнение с пиковыми значениями минеральной плотности костной ткани у женщин в возрасте 20–29 лет). Для характеристики нарушений минеральной плотности костной ткани использовали рекомендации ВОЗ, согласно которым снижение минеральной плотности костной ткани по T-индексу более чем на 1 стандартное отклонение

(SD) рассматривается как остеопения, а более 2,5 SD — как остеопороз. По Z-индексу диагноз «остеопороз» ставили при снижении более 2 SD от возрастной нормы.

Всем пациентам с целью оценки качества жизни на фоне заместительной терапии левотироксином предлагали заполнить анкету NAIF (New Assessment and Information form to Measure Quality of life), разработанную P. Y. Hugenholtz and R. A. M. Erdman [151, 361]. На основании анкеты оценивали пять параметров качества жизни: физическую мобильность (ФМ), эмоциональное состояние/сексуальную функцию (ЭС/СФ), социальную функцию (СоцФ), познавательную функцию (ПФ). По сумме баллов анкеты вычисляли интегральный показатель (ИП) качества жизни. Более высокий балл соответствовал лучшему состоянию здоровья. Для облегчения восприятия полученные показатели переводили в проценты. Согласно методике NAIF у человека с сохранными функциями, довольного всеми сторонами своей жизни интегральный показатель качества жизни равен 100 % или приближается к этому уровню. Уровень показателей до 75 % расценивается как незначительное снижение качества жизни, до 50 % — как умеренное, до 25 % — как значительное, менее 25 % — как резко выраженное.

Глава 3 Лечение гипотиреоза

3.1. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Гипотиреоз — заболевание, требующее постоянной заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов. Пероральное лечение является наиболее простым и достаточно эффективным методом гормональной терапии при гипотиреозе любой этиологии. Заместительная терапия проводится для выведения больного из микседематозного состояния и замены его эутиреоидным, при котором наступает полная нормализация нарушенных процессов обмена. Критерием адекватности лечения является исчезновение симптомов гипотиреоза и нормализация гормональных показателей. До недавнего времени самое широкое применение в эндокринологической практике имели препараты (экстракты) из высушенной щитовидной железы животных (тиреоидин), тиреоглобулин. Клинический опыт применения этих препаратов свидетельствовал о наличии у них целого ряда существенных недостатков: ненадежная стандартизация и непостоянная активность, высокое содержание йода, наличие чужеродного белка, высокая конверсия тироксина в трийодтиронин при длительном хранении лекарства, относительно низкая (50–60 %) биодоступность, выраженная кардиотоксичность [141]. В связи с этим следует отметить, что значительная часть представлений о подходах к лечению патологии щитовидной железы, которые некоторыми авторами рассматриваются как традиционные, формировалась в период отсутствия современных препаратов тиреоидных гормонов. Появление точно дозированных препаратов тироксина в корне изменило представление о лечении тиреоидной патологии, а ряд ранее проводимых терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение развития гипотиреоза — иммуносупрессия, терапия глюкокортикостероидами, плазмаферез, органосохраняющие операции или «экономные» резекции щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите, раке, болезни Грейвса оказываются во много раз опаснее (рецидив тиреотоксикоза, метастазирование рака), чем гипотиреоз.

В настоящее время во многих странах в качестве основного препарата для заместительной терапии используется левотироксин, который полностью идентичен тироксину, продуцируемому щитовидной железой человека (табл. 16). По данным J. V. Parle et al. (1993) [367], P. Saravanan et al. (2002) [314], в Великобритании 1 % населения получает заместительную терапию левотироксином, а в США и ряде стран Западной Европы препарат входит в число 10 наиболее часто назначаемых, в Республике Беларусь около 13 тысяч человек принимают левотироксин в качестве заместительной терапии.

**Основные клинико-фармакологические характеристики
современных препаратов тиреоидных гормонов**

Препарат	Состав (мкг)	Стартовая суточная доза	Средняя суточная доза
L-тироксин	T ₄ — 25, 50, 100	25–50 мкг	100–200 мкг
Эутирокс	T ₄ — 25, 50, 75, 100, 125, 150	25–50 мкг	125–250 мкг
Трийодтиронин	T ₃ — 20, 50	20–50 мкг	В качестве монотерапии не применяется
Тиреотом	T ₄ — 40, T ₃ — 10	1 таблетка	2–3 таблетки
Тиреокомб	T ₄ — 70, T ₃ — 10, калия йодид — 150	0,5 таблетки	1–2 таблетки
Йодтирокс	T ₄ — 100, калия йодид — 131 мкг	0,5 таблетки	1 таблетка

Повышенный интерес к левотироксину во многих странах обусловлен его безопасностью, простотой дозирования и высокой фармакоэкономической эффективностью по сравнению с другими лекарственными формами. Более 80 % левотироксина всасывается в желудочно-кишечном тракте, при этом его абсорбция при гипотиреозе не нарушена и происходит по всей длине тонкой кишки. Кроме того, однократный прием левотироксина сохраняет биологически значимый уровень T₃ в течение суток благодаря периферической конверсии T₄ в T₃, максимальная его концентрация в крови определяется через 3–4 ч. В США и многих странах Европы на рынке имеется до 12 различных дозировок левотироксина. На белорусский рынок препарат поступает в дозировках 25, 50, 100, 125 и 150 мкг, что позволяет подобрать пациенту любую необходимую лечебную дозу.

Исходя из представления о том, что щитовидная железа продуцирует два гормона — тироксин и трийодтиронин, длительное время считалось, что для лечения гипотиреоза предпочтительнее использовать их комбинацию, чем монотерапию одним из препаратов [306]. Однако L. E. Braverman et al. (1970) [166], M. I. Surks et al. (1973) [351, 352] было показано, что около 80 % циркулирующего в крови трийодтиронина образуется за счет дейодирования тироксина в периферических тканях. Кроме того, прием препарата трийодтиронина сопровождается достижением пикового нефизиологического уровня с достаточно быстрым последующим его снижением [372]. Несмотря на то, что R. Bunevicius et al. (1999) указывают на улучшение психологических и нейрофизиологических параметров больных гипотиреозом при лечении левотироксином и трийодтиронином [206], исследования последних лет не выявили явных преимуществ комбинированной терапии по сравнению с монотерапией левотироксином [141, 175, 187, 331]. По данным Н. А. Петуниной (2003), основным показанием для назначения комбинированных препаратов является нарушение превращения T₄ в T₃ на периферии [83].

По мнению В. В. Фадеева и соавт. (2004) [119], терапия гипотиреоза левотироксином является «золотым стандартом» по сравнению с хронической заместительной терапией, требующейся при других эндокринных заболеваниях (сахарный диабет I типа, надпочечниковая недостаточность, дефицит гормона роста, гипопаратиреоз). В подтверждение этому авторы приводят несколько доводов: простота диагностики гипотиреоза, единственно важная функция щитовидной железы — продукция тиреоидных гормонов, практически отсутствует суточный ритм секреции тиреоидных гормонов (вариация менее 15 %), стабильность потребности организма в T_4 (за исключением выраженной динамики массы тела, беременности, параллельного назначения некоторых лекарственных препаратов), высокая биодоступность при пероральном приеме, длительный период полувыведения из плазмы (около 7 сут), наличие точного критерия (уровень ТТГ), определяющего качество компенсации гипотиреоза в течение длительного срока (2–3 мес.), относительная дешевизна препаратов T_4 , хороший уровень качества жизни пациентов с гипотиреозом.

Принципы заместительной терапии гипотиреоза хорошо известны и достаточно полно суммированы в Международных рекомендациях по лабораторной диагностике заболеваний щитовидной железы, приведенных ниже (International thyroid testing guidelines. National academy of clinical biochemistry. Los Angeles, 2001) [251]. Для заместительной терапии гипотиреоза предпочтительными являются препараты левотироксина. Выбор стартовой дозы зависит от следующих факторов: степени тяжести гиподисфункции щитовидной железы, возраста пациента, наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Лечение гипотиреоза у взрослых необходимо начинать с небольшой дозы левотироксина. В идеале препарат следует принимать в одно и то же время суток (утром) за 30–40 мин до завтрака, запив его водой, как минимум с интервалом в 4 ч до или после приема других лекарственных препаратов или витаминов. Полная поддерживающая доза левотироксина у взрослых определяется из расчета 1,6 мкг на 1 кг массы тела и составляет в среднем для женщин 100 мкг/сут, для мужчин — 150 мкг/сут, для пожилых — 50 мкг/сут или даже меньше [12, 35]. У пациентов с избыточным весом расчет дозы проводится на 1 кг идеальной массы тела. У новорожденных доза левотироксина рассчитывается исходя из 10–15 мкг на 1 кг массы тела, у детей — более 2 мкг. Цель заместительной терапии первичного гипотиреоза заключается в достижении и поддержании уровня ТТГ сыворотки крови от 0,5 до 1,5 мМЕ/л [235]. Цель заместительной терапии вторичного гипотиреоза — поддержание уровня T_4 в крови, соответствующего верхней трети нормальных значений для этого показателя. Рекомендуемая стартовая доза левотироксина составляет для взрослых 25 мкг/сут, для пожилых — 12,5 мкг/сут, при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии — 6,25 мкг/сут. Начальную дозу

следует принимать 4–6 нед., а по мнению С. Т. Sawin et al. (1997) — 2–4 мес., после чего нужно повторно определить уровень ТТГ сыворотки крови [330]. Затем при необходимости дозу постепенно увеличивают до постоянной поддерживающей (у взрослых до 50 мкг/сут и более), после чего через 2–4 мес. вновь определяют концентрацию ТТГ. Титрование дозы левотироксина по указанной схеме проводят до полной нормализации уровня ТТГ. У пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией, длительность периода адаптации может составить 4–6 мес., а заместительная доза препарата не должна превышать 0,9 мкг/кг. В подавляющем большинстве случаев требуется пожизненное проведение заместительной терапии манифестного гипотиреоза. В настоящее время вопрос о назначении заместительной терапии субклинического гипотиреоза еще окончательно не решен, в большинстве случаев требует индивидуального подхода и проведения дальнейших углубленных исследований [179]. По мнению большинства авторов, назначение заместительной терапии при первом выявлении субклинического гипотиреоза не рекомендуется, требуется повторное исследование уровня ТТГ и $F T_4$ через 3–6 мес. (рис. 7). Лечение назначается при выявлении стойкого повышения уровня ТТГ. Важное исключение из этого правила — беременные женщины, которым, вне зависимости от того, является гипотиреоз манифестным или субклиническим, полная заместительная доза левотироксина назначается сразу и в тот же день.

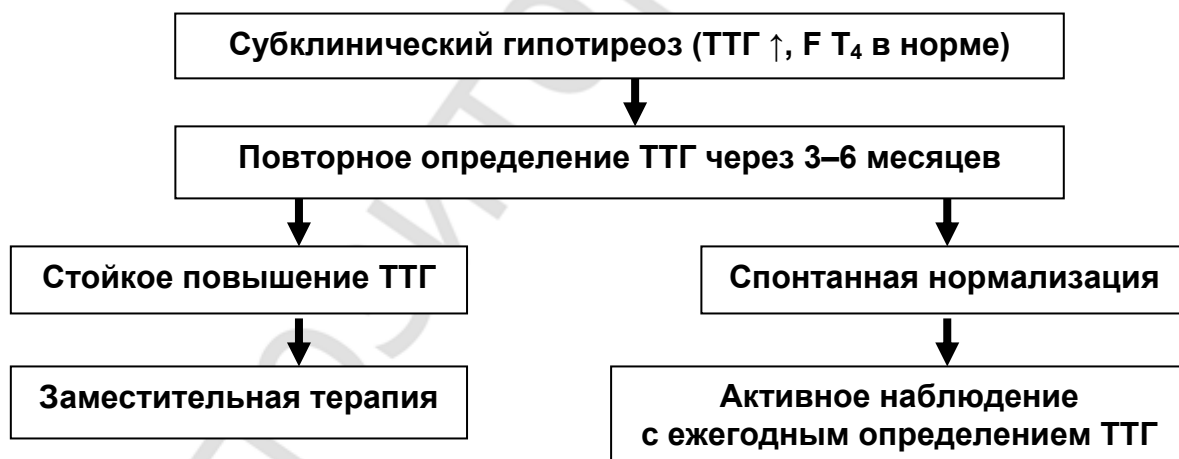


Рис. 7. Схема лечебно-диагностического алгоритма ведения пациентов с субклиническим гипотиреозом

Несмотря на кажущуюся простоту заместительной терапии левотироксином, во многих случаях (от 14,1 до 48 %) гипотиреоз длительное время остается некомпенсированным. Одной из частых причин подобной ситуации является несоблюдение пациентом рекомендаций врача (низкая комплаентность), самостоятельная отмена или изменение дозы препарата [333]. В свою очередь, недостаточность дозы левотироксина сопровожда-

ется симптомами и клиническими проявлениями гипотиреоза, а также может неблагоприятно сказываться на прогнозе у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, получающих супрессивную терапию. В процессе постоянной заместительной терапии с осторожностью следует относиться к необоснованной замене препаратов тиреоидных гормонов, фирмы-изготовителя, кратности и времени приема, поскольку даже небольшое изменение дозы препарата может приводить либо к его передозировке с развитием субклинического или манифестного тиреотоксикоза, либо к ослаблению эффекта [142]. В связи с этим уместно процитировать недавно вышедшие совместные рекомендации Американской ассоциации клинической эндокринологии и Американской тиреоидологической ассоциации: «... при обучении пациентов с гипотиреозом следует обсудить проблему замены препарата левотироксина; пациента необходимо предупредить, чтобы он обращал внимание на форму таблетки, ее цвет и инструкцию по применению во избежание неожиданной смены препарата».

Несомненный интерес представляют исследования В. В. Фадеева и соавт. (2007), A. Levitt, J. Silverberg (2002), FDA Advisory Committee for Pharmaceutical Science (2003) [119, 218, 270], посвященные изучению проблемы биоэквивалентности и, соответственно, взаимозаменяемости препаратов левотироксина, по итогам которых был сделан ряд выводов: перевод пациента с гипотиреозом на новую форму препарата может потребовать изменения дозы в сторону как уменьшения, так и увеличения; отличия биодоступности разных препаратов левотироксина могут достигать 12,5–33 %; замена любого препарата левотироксина другим требует дополнительного контрольного определения уровня ТТГ через 6–8 нед. По данным J. R. Burnett et al. (1992), на качество компенсации гипотиреоза также влияет характер рекомендаций, данных специалистом. В результате проведенного исследования было отмечено, что наилучшие показатели компенсации получены у врачей первичного звена — 52 % пациентов с нормальным уровнем ТТГ, у врачей-эндокринологов было 50 % компенсированных пациентов, врачи общей практики достигли компенсации в 43 % случаев. Не меньший интерес представляет работа J. V. Parle et al. (1993) [367], показавшая, насколько реально выполняются пациентами с первичным гипотиреозом рекомендации врача по приему левотироксина. В итоге оказалось, что отличающиеся от нормы показатели ТТГ имели 48 % больных, при этом у 27 % уровень ТТГ был повышен, а у 21 % — понижен. В другом исследовании, проведенном G. J. Canaris et al. (2000) [362], было отмечено, что компенсация первичного гипотиреоза зависит не только от низкой комплаентности пациентов, но и от той дозы левотироксина, которую назначил пациенту врач. По данным авторов, среди 1525 пациентов, получающих левотироксин, у 17,6 % имел место субклинический первичный гипотиреоз, у 0,7 % — явный.

Лечение гипотиреоидной комы подразумевает сочетанное назначение тиреоидных гормонов и глюкокортикостероидов. В течение первых суток тироксин вводят внутривенно в дозе 250 мкг каждые 6 ч, после чего переходят на прием полной заместительной дозы препарата. В связи с рефрактерностью терапевтических эффектов тироксина на протяжении первых суток рекомендуется введение трийодтиронина через желудочный зонд (100 мкг исходно, затем по 25–50 мкг каждые 12 ч). Одновременно с тиреоидными гормонами внутривенно капельно каждые 2–3 ч вводят по 10–15 мг преднизолона или 50–75 мг гидрокортизона, а внутримышечно — 50 мг гидрокортизона 3–4 раза в сут. Через 2–4 дня, в зависимости от динамики клинической симптоматики, дозу глюкокортикостероидов постепенно уменьшают. Объем суточной инфузионной терапии не должен превышать 1 л. Рекомендуется пассивное согревание (повышение комнатной температуры на 1 °С/ч, обертывание одеялами).

Контроль за адекватностью проводимой заместительной терапии левотироксином необходимо проводить исходя из данных биохимического исследования крови (нормальные показатели ТТГ, Т₄, липидограмма) и клинических симптомов (отсутствие признаков гипер- и гиподисфункции щитовидной железы). Следует отметить, что улучшение клинического состояния пациентов наступает раньше нормализации биохимических показателей. Если через 4 мес. уровень ТТГ не снизился при регулярном приеме полной заместительной дозы левотироксина, ее можно увеличить еще на 25 мкг. После нормализации уровня ТТГ контрольные исследования в первые несколько лет необходимо проводить с интервалом 1 раз в 6 мес., затем 1 раз в год [372]. На уровне ТТГ не сказывается время забора крови и интервал после приема левотироксина. Во время беременности у женщин с гипотиреозом уровни ТТГ и свободного Т₄ необходимо контролировать не реже 1 раза в 2 мес. [71, 337].

Следует обратить внимание, что приведенные выше рекомендации позволяют подобрать такую дозу левотироксина при первичном гипотиреозе, прием которой будет поддерживать уровень ТТГ не только в норме (0,4–4 мМЕ/л), но даже в пределах 0,5–1,5 мМЕ/л. Каждодневная клиническая практика показывает, что у одного и того же пациента уровень ТТГ может сохраняться в пределах нормы при назначении ему разных доз левотироксина. В связи с этим зачастую возникает закономерный вопрос, какую дозу левотироксина предпочесть, если уровень ТТГ остается нормальным при назначении как 100 мкг, так и 125 мкг препарата в сут — на 25 мкг больше или меньше? По этому поводу J. G. Hollowell et al. (2002) [240] было проведено крупное популяционное исследование, включавшее 17 353 жителей США в возрасте старше 12 лет, которые не имели тиреоидной патологии (зоб, гипотиреоз, тиреотоксикоз), а также не принимали препаратов, влияющих на функцию щитовидной железы. В этой популя-

ции средний уровень ТТГ составил 1,5 мМЕ/л (95 % доверительный интервал 1,46–1,54 мМЕ/л). Таким образом, в норме (США — регион с нормальным йодным обеспечением) истинный средний уровень ТТГ лежит в узком интервале между 1,46–1,54 мМЕ/л, в связи с чем приведенные выше рекомендации National academy of clinical biochemistry (2001) о целесообразности поддержания уровня ТТГ в более узком диапазоне, в частности, на более низком уровне (до 0,4–2,5 мМЕ/л), представляются обоснованными, поскольку риск развития гипотиреоза в популяции начинает значительно нарастать, начиная с уровня ТТГ в 2 мМЕ/л (Викгемское исследование), а у лиц с ТТГ 2–4 мМЕ/л можно выявить нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, по сравнению с лицами с ТТГ в интервале 0,4–2 мМЕ/л. Однако, по мнению В. В. Фадеева, Т. Б. Моргуновой (2007), следует с осторожностью относиться к высказываниям некоторых авторов о необходимости еще большего сужения целевого диапазона уровня ТТГ, поскольку это может существенно осложнить подбор заместительной терапии гипотиреоза и повысить вероятность передозировки левотироксина [99].

Таким образом, можно сказать, что левотироксин относится к препаратам с узким терапевтическим диапазоном, особенностью которых, по определению FDA (Food and Drug Administration, США), является менее чем двукратное отличие между средней летальной и средней эффективной дозами и между минимальной токсической и минимальной эффективной концентрацией в крови.

Отдельно следует остановиться на взаимодействии левотироксина с другими лекарственными препаратами, которые могут разнонаправлено и значительно изменять эффективность терапии гипотиреоза (табл. 17). Кроме того, содержание в пищевом рационе большого количества растительной клетчатки и соевых продуктов, прием лекарственных ионообменных смол могут приводить к снижению абсорбции левотироксина в кишечнике.

Таблица 17

Взаимодействие левотироксина с другими лекарственными препаратами

Механизм взаимодействия	Лекарственный препарат
<i>Может потребоваться увеличение дозы левотироксина при одновременном использовании</i>	
Снижение абсорбции левотироксина	Холестирамин Антациды (гидроокись алюминия) Сульфат железа Сукральфат Карбонат кальция
Ускорение метаболизма левотироксина в печени	Фенобарбитал Фенитоин Карбамазепин Рифампицин Сертралин Хлорохин

Механизм взаимодействия	Лекарственный препарат
Повышение концентрации тироксинсвязывающего глобулина	Эстрогены
Может потребоваться уменьшение дозы левотироксина при одновременном использовании	
Уменьшение уровня тироксинсвязывающего глобулина в сыворотке крови	Андрогены Анаболические стероиды Глюкокортикостероиды

В ряде клинических ситуаций может повышаться потребность организма в левотироксине: заболевания слизистой тонкой кишки (мальабсорбция, целиакия) и ее обширные резекции, цирроз печени, сахарный диабет с выраженной диареей. При беременности доза левотироксина, нормализующая уровень ТТГ, может возрасти на 45 %, что объясняется разрушением тиреоидных гормонов в плаценте, их трансплацентарным переносом и повышением связывания с белками крови. Напротив, у пожилых пациентов (старше 65 лет) отмечается снижение потребности в левотироксине (менее 1 мкг/кг/сут).

Перед началом терапии гипотиреоза в обязательном порядке необходимо оценивать риск и пользу от использования левотироксина в конкретной клинической ситуации (табл. 18).

Таблица 18

Соотношение пользы и риска при лечении тиреоидными гормонами

Органы и системы	Положительные эффекты	Риск
Сердечно-сосудистая система	+	+
Костная система	?	?
Энергетический обмен	+	?
Желудочно-кишечный тракт	+	—
Интеллектуальные показатели	+	—
Нервная система	+	—
Мышечная система	+	—
Репродуктивная функция	+	—
Кожа, волосы и ногти	+	—

Как видно из таблицы, данные R. Nehrmann (1994) указывают на преобладание положительных эффектов от назначения тиреоидных гормонов с лечебной целью над негативными. Проблемной областью остается состояние костной и сердечно-сосудистой систем. В связи с этим значительный интерес представляют исследования о влиянии заместительной терапии синтетическими тиреоидными гормонами на возникновение остеопении и остеопороза у больных первичным гипотиреозом [162]. T. L. Paul et al. (1988), L. Mosekilde et al. (1990), D. C. Bauer et al. (1992), J. A. Franklyn et al. (1992) [155, 156, 276, 290, 311] обнаружили, что при лечении левотирок-

сином увеличивается риск переломов дистальных отделов лучевой кости, позвонков и шейки бедра, то есть костей с преимущественно губчатым типом строения, при этом риск возрастает у женщин в менопаузе и постменопаузе, принимающих препарат в дозе 150 мкг и более. Результаты исследований А. А. Королевой (2004) [63], S. R. Cummings et al. (1995) [155], D. C. Bauer (1997) [156] подтвердили, что отклонения минеральной плотности костной ткани от нормы (на 5–9 %) достоверно чаще наблюдались у женщин, длительно получающих заместительную терапию с компенсированным первичным гипотиреозом, по сравнению с больными, находящимися в стадии декомпенсации. Проблема заключается в том, что тиреоидные гормоны, воздействуя на рецепторы остеокластов, стимулируют их функцию, в то время как остеобласты таких рецепторов не имеют [12]. Следует подчеркнуть, что физиологические заместительные дозы левотироксина не снижают содержание кальция и фосфора в костях, подобный негативный эффект проявляется только в случаях передозировки препарата [269, 327, 352]. Некоторой противоречивостью обладают результаты исследования В. L. Solomon et al. (2000) [342], по мнению которых заместительная терапия гипотиреоза левотироксином не влияет на частоту переломов костей у женщин в постменопаузе.

Основные побочные эффекты терапии левотироксином связаны с неблагоприятным воздействием на течение сердечно-сосудистой патологии: прогрессирование ишемии и инфаркт миокарда, нарушения ритма и внезапная остановка сердца [245, 258]. По данным L. I. Braverman (2000) [166], лечение тиреоидными гормонами больных гипотиреозом с сопутствующей стенокардией напряжения ухудшало течение ишемической болезни сердца в 16 % случаев, у 2 % обследованных лиц стенокардия возникла впервые. Передозировка левотироксина с развитием медикаментозного тиреотоксикоза является фактором риска фибрилляции предсердий [161, 237, 276]. По данным Фремингемского исследования, мерцательная аритмия возникает у каждого 114 больного, принимающего левотироксин в достаточных для снижения уровня ТТГ дозах [329]. Кроме того, длительное применение высоких доз левотироксина может вызвать гипертрофию левого желудочка [174] и другие симптомы гипертиреоза, однако клиническая значимость этих осложнений пока не доказана. В связи с этим, в решении вопроса о назначении заместительной терапии левотироксином в данной группе пациентов необходимо участие кардиолога для адекватного подбора антиангинальных препаратов. Еще одним побочным эффектом лечения левотироксином является снижение уровня ТТГ до лабораторно неопределяемого, что наблюдается у 15–50 % больных первичным гипотиреозом [152, 329].

В литературе последних лет появились сообщения, посвященные проблеме качества жизни больных первичным гипотиреозом [367, 380]. P. Saravanan et al. (2002) [314] изучали качество жизни у 962 пациентов, на

протяжении как минимум 4 мес. получавших заместительную терапию левотироксином по поводу первичного гипотиреоза. Всем пациентам, включенным в исследование, были отправлены небольшие опросники, представляющие собой укороченную форму «Анкеты общего состояния здоровья» (General Health Questionnaire — GHQ-12), которая была направлена на выявление минимальных психических расстройств, а также состоящую из 12 вопросов специальную «Тиреоидологическую анкету» (Thyroid symptom questionnaire — TSQ). Данные о последнем уровне ТТГ у пациентов были получены из лабораторий, где они обычно сдавали кровь. Как минимум по одной заполненной анкете прислали 597 пациентов (62 %). У 397 ответивших на вопросы анкеты на протяжении последних 12 мес. определялся нормальный уровень ТТГ. В результате оказалось, что по 36-балльной шкале GHQ средний балл у пациентов, получающих левотироксин, составил 12,1; в группе пациентов с компенсированным гипотиреозом — также 12,1; тогда как в контрольной группе — 11,4; что свидетельствовало о худших результатах тестирования у пациентов, получающих левотироксин. Аналогичным образом, по данным тестирования TSQ, у пациентов, получающих левотироксин, были выявлены худшие показатели (12,6; 12,8 и 11,5 балла соответственно; $p < 0,001$). Эти различия сохранялись и после того, как при расчетах у пациентов основной и контрольной групп были учтены другие хронические заболевания, включая депрессии. На основании результатов проведенных исследований авторы сделали вывод о том, что у пациентов, получающих заместительную терапию левотироксином, даже в ситуации, когда достигается компенсация первичного гипотиреоза, показатели общего самочувствия ниже, чем в контрольной группе пациентов без признаков тиреоидной недостаточности.

3.2. СИНДРОМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ

Отдельного рассмотрения требует синдром резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ), который достаточно редко диагностируется и может протекать в периферической и генерализованной формах [319, 320]. В основе данного синдрома лежит снижение чувствительности тканей к тиреоидным гормонам вследствие мутации β -изоформы рецепторов тиреоидных гормонов, что сопровождается снижением аффинности рецептора. Все это может приводить не только к появлению симптомов гипотиреоза, но и, у некоторых пациентов, к развитию ряда симптомов тиреотоксикоза, в первую очередь тахикардии. Следует, однако, отметить, что молекулярно-генетические исследования не обнаружили генетических различий между генерализованной и периферической формами СРТГ. Одни и те же мутации, которые приводят к развитию периферической формы СРТГ в одной семье, могут обусловить генерализованную в другой. Обсуждается вопрос о том, что различия между этими формами в определенной мере

субъективны и базируются на незначительной выраженности тех или иных симптомов в отдельных случаях. Таким образом, генерализованный и периферический СРТГ можно рассматривать как две разные формы одного и того же генетического дефекта. Возможной причиной клинической гетерогенности СРТГ может быть тот факт, что у разных пациентов индивидуально варьирует уровень экспрессии рецепторов тиреоидных гормонов (нормальных и измененных) в периферических тканях [200]. Преимущественная экспрессия тех или иных рецепторов может приводить к формированию различных фенотипов. Еще одним фактором, обуславливающим фенотипическую гетерогенность, является различающееся распределение рецепторов тиреоидных гормонов в различных тканях (рис. 8). Например, в сердце преимущественно экспрессируется TR α , в печени — TR β . Если у пациента с неизменным TR α вследствие СРТГ имеет место высокий уровень циркулирующего T₃, можно предположить, что у него будет выражена тахикардия. Таким образом, дальнейшее расширение представлений о структуре рецепторов тиреоидных гормонов позволяет сделать предположение, что коррекция тех или иных рецепторных дефектов в перспективе может осуществляться назначением их агонистов или антагонистов.



Рис. 8. Схема четырех изоформ рецептора тиреоидных гормонов (TR) с указанием места их экспрессии. Черным представлен ДНК-связывающий домен, красным и темно-зеленым — T₃-связывающие домены

Существующий на сегодняшний день дефицит специальных лабораторных тестов и низкая информированность клиницистов не способствуют ранней и точной диагностике синдрома резистентности к тиреоидным гормонам, но, по-видимому, истинная его распространенность значительно выше [36]. Клинические проявления крайне разнообразны — от отставания в психическом развитии и нарушения костеобразования до тиреотоксикоза, но в большинстве случаев наблюдается эутиреоз на фоне зобной патологии щитовидной железы (табл. 19). Если зоб сочетается с тахикардией, тремором и высоким уровнем T₄, нередко устанавливается неправильный диагноз болезни Грейвса [323]. У взрослых с СРТГ отмечается снижение минеральной плотности костной ткани, особенно в области шейки бедренной кости (Z-индекс в среднем — 0,41). Кроме того, характерной патологией считаются рецидивирующие инфекции легких и верхних дыхательных

путей, а также нарушения слуха, которые могут быть связаны с рецидивирующими инфекциями ЛОР-органов в детском возрасте [172]. В пожилом возрасте с повышенной частотой выявляется мерцание предсердий. У детей с СРТГ отмечается задержка внутриутробного развития, низкий индекс массы тела (в 30 % случаев), низкий рост в детском возрасте и задержка костного возраста. Окончательный рост взрослых с СРТГ не отличается от обычного. Какого-либо нарушения пубертатного развития, фертильности или уменьшения продолжительности жизни при СРТГ не наблюдается.

Таблица 19

Клинические признаки синдрома резистентности к тиреоидным гормонам [172]

Клинические признаки	Частота (%)
Зоб	65–95
Тахикардия	50–80
Эмоциональные расстройства	73
Частые рецидивы хронических инфекций ЛОР-органов	47
Нарушенная концентрация внимания	45
Задержка костного возраста	29–47
Выпадение волос	21
Низкий рост	18–26
Снижение интеллекта (IQ < 85)	35–50
Гиперактивность, проблемы с обучаемостью	19–42

Для точной диагностики синдрома резистентности к тиреоидным гормонам необходимо сопоставить данные анамнеза больного с данными лабораторных исследований: повышенный уровень F T₃, F T₄ при сохранении нормальной концентрации ТТГ. Основа дальнейшей дифференциальной диагностики — исключение ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза, семейной дисальбуминемической гипертироксинемии, синдрома нетиреоидных заболеваний. Следует отметить, что эндогенные антитела к Т₃ и Т₄ или гетерофильные антитела к ТТГ могут исказить результаты гормонального исследования. Простым методом исключения указанного влияния антител является разведение сыворотки и оценка линейного уменьшения концентрации того или иного вещества по мере увеличения разбавления. В случае если на основании всего комплекса проведенных обследований делается предположение о синдроме резистентности к тиреоидным гормонам, для окончательного подтверждения диагноза целесообразно провести прямой анализ ДНК, в частности, прицельное секвенирование экзонов 5–10 с использованием метода жидкостной хроматографии высокого давления [307]. В ситуации, когда диагноз остается сомнительным или когда не удастся обнаружить мутацию в гене рецептора, необходимо провести исследования, оценивающие непосредственные эффекты Т₃ на периферии. Для этого рекомендуется использовать схему, разработанную S. Refetoff et al. (1993) [320], которая заключается в назначении пациенту возрастающих

доз T_3 : 50 → 100 → 200 мкг/день, продолжительность приема каждой дозы составляет три дня (рис. 9). К концу приема каждой дозы проводится определение параметров, характеризующих чувствительность периферических тканей (табл. 20).

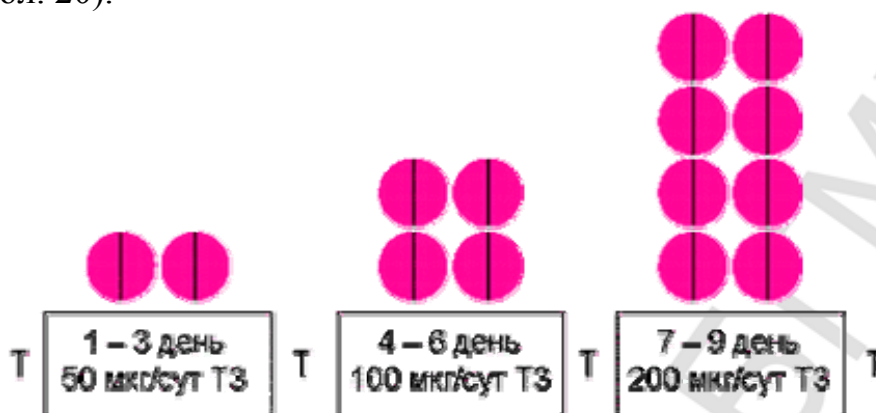


Рис. 9. Схема теста, используемого для диагностики СРТГ

Таблица 20

Динамика ряда физиологических показателей на фоне увеличения дозы T_3 в норме и при СРТГ [294]

Показатель	100 мкг T_3 в день		200 мкг T_3 в день	
	норма	СРТГ	норма	СРТГ
Основной обмен (% увеличения)	17 ± 3	3 ± 2	20 ± 6	6 ± 1
Масса тела (% от исходной)	98 ± 0	100 ± 0	97 ± 0	100 ± 0
Экскреция азота с мочой в сутки (% от исходной)	127 ± 16	93 ± 11	133 ± 11	94 ± 10
Холестерин (% от исходного)	74 ± 5	96 ± 3	70 ± 3	83 ± 4
Триглицериды (% от исходного)	80 ± 9	102 ± 5	76 ± 7	105 ± 11
Креатинфосфокиназа (% от исходного)	68 ± 5	135 ± 23	87 ± 15	107 ± 9
Ферритин (% от исходного)	120 ± 14	95 ± 7	115 ± 13	75 ± 6
СССГ (изменение в нмоль)	+9 ± 5	-5 ± 6	+17 ± 7	+1 ± 7
ТТГ (увеличение в тесте с ТРГ)	5 ± 2	29 ± 9	2 ± 0	7 ± 4
Пролактин (увеличение в тесте с ТРГ)	42 ± 7	94 ± 42	24 ± 5	70 ± 17

Примечание: СССР — секс-стероид-связывающий глобулин

При использовании данного протокола значимость изменений лучше контролировать, параллельно проводя аналогичные исследования у здоровых лиц. Динамика ряда показателей у них также может зависеть от дозы T_3 . Например, наибольшая динамика уровня холестерина, креатинкиназы и ТТГ наиболее информативны при назначении 100 мкг T_3 , тогда как изменение экскреции азота с мочой, триглицеридов и ферритина, наиболее значительно изменяются во время приема 200 мкг T_3 . Считается, что диагноз синдрома резистентности к тиреоидным гормонам может быть установлен лишь в случае проведения параллельного контрольного исследования у здоровых людей.

В настоящее время вопросы терапии синдрома резистентности к тиреоидным гормонам разработаны недостаточно [294]. При клинике гипотиреоза показана заместительная терапия левотироксином, при появлении симптомов тиреотоксикоза назначаются β -адреноблокаторы. Кроме того, существует аналог тиреоидных гормонов — 3,5,3'-трийодтироуксусная кислота (TRIAС), которая также с успехом использовалась некоторыми авторами для коррекции таких проявлений СРТГ, как зоб и повышение уровня ТТГ [186, 193]. Механизм действия TRIAC в данном случае заключается в том, что она обладает большей аффинностью к $TR\beta$, чем к $TR\alpha$, а также метаболизируется быстрее, чем T_3 . В связи с этим TRIAC оказывает минимальное действие на миокард, где преимущественно экспрессирован $TR\alpha$. Кроме того, для лечения может использоваться D-тироксин, механизм действия которого был изучен в работах I. D. Schwartz, J. Pohlenz et al. (1996) [178, 224, 334].

В качестве критерия адекватности заместительной терапии СРТГ может использоваться нормализация уровня ТТГ, для которой иногда требуется назначение более 1000 мкг левотироксина в сутки [294]. При расстройствах концентрации внимания и гиперактивности у детей положительной динамики удалось достичь назначением T_3 . По недавно опубликованному сообщению С. Asteria et al. (1999) [313], TRIAC использовалась для лечения плода, унаследовавшего мутацию $TR\beta$, с целью редукции зоба. Несмотря на то, что лечение оказалось весьма эффективно, оно потребовало многократного проведения кордоцеза, который несет потенциальный риск и не позволяет рекомендовать предложенный метод для широкого клинического применения. Кроме того, в настоящее время пока неизвестно как транспортируется и метаболизируется TRIAC в плаценте [294], поэтому этот вопрос требует более детального исследования.

В литературе последних лет распространено также понятие синдрома резистентности к тиреоидным гормонам, возникшего в процессе лечения гипопункции щитовидной железы, когда для компенсации гипотиреоза необходимы высокие дозы левотироксина [361]. Данное понятие возникло по аналогии с инсулинорезистентностью при сахарном диабете. Подобная клиническая ситуация еще недостаточно изучена и требует своего дальнейшего разрешения, возможно путем использования альтернативных хирургических методов лечения гипотиреоза.

Таким образом, с учетом имеющихся в современной мировой литературе разнополярных, а порой и противоречивых мнений и точек зрения, касающихся преимуществ и недостатков консервативной терапии различных форм тиреоидной недостаточности, нами было проведено собственное исследование, посвященное изучению отдаленных результатов операций на щитовидной железе, а также оценке эффективности заместительной гормонотерапии левотироксином у пациентов с послеоперационным и

врожденным первичным гипотиреозом. Наш клинический ретроспективный анализ охватывал 118 больных с разными формами первичного гипотиреоза, проходивших лечение и диспансерное наблюдение в течение 1995–2004 гг. в Минском городском эндокринологическом диспансере: женщин было 97, мужчин — 21. С послеоперационным гипотиреозом после тотальной тиреоидэктомии было 38 пациентов (1-я группа), гемитиреоидэктомии — 34 (2-я группа), субтотальной резекции щитовидной железы — 26 (3-я группа), энуклеации узла (-ов) щитовидной железы — 13 (4-я группа), с врожденным первичным гипотиреозом — 7 (5-я группа), большинство из которых были в возрасте от 41 года и старше. Все пациенты на протяжении как минимум 6 мес. ежедневно получали заместительную терапию левотироксином. Проявления послеоперационного гипотиреоза были выявлены в сроки от 1 до 3 мес. после операции у всех пациентов; послеоперационного гипопаратиреоза — у 14 после тотальной тиреоидэктомии и у 2 — после субтотальной резекции щитовидной железы, что составило 14,4 % от всех оперированных больных.

В 1-й группе высокий уровень ТТГ был отмечен у 13 (34,2 %) пациентов (от 5,5 до 17,6 мМЕ/л), супрессированный — у 8 (21,1 %). Снижение T_3 отмечено у 5 (13,2 %) пациентов, в то же время уровень T_4 и FT_4 колебался в широких физиологических пределах. Уровень холестерина был несколько повышен и составил ($5,6 \pm 0,3$) ммоль/л. Повышение титра антител к тиреоглобулину было отмечено у 5 пациентов (до 2752 Ед/мл). Во 2-й группе показатели тиреоидных гормонов и ТТГ были в пределах нормы (T_3 — ($1,7 \pm 0,1$) нмоль/л; T_4 — ($114,8 \pm 9,1$) нмоль/л; FT_4 — ($13,7 \pm 1,2$) пмоль/л; ТТГ — ($2,8 \pm 0,4$) мМЕ/л), у 8 (23,5 %) пациентов отмечалось повышение уровня триглицеридов (не более 3,96 ммоль/л). В 3-й группе уровень ТТГ был повышен до ($5,8 \pm 2,4$) мМЕ/л, уровень T_3 составлял ($1,8 \pm 0,2$) нмоль/л, уровень T_4 — ($100,1 \pm 7,8$) нмоль/л, уровень FT_4 был снижен до ($9,9 \pm 2,1$) пмоль/л, что свидетельствовало о наличии манифестного первичного гипотиреоза. Также было отмечено незначительное повышение уровня β -липопротеидов до ($56,3 \pm 5,1$) ед. Титр антител к тиреоглобулину был несколько повышен у 2 пациентов (до 833 Ед/мл). В 4-й группе уровень ТТГ был несколько повышен — ($4,3 \pm 6,7$) мМЕ/л; уровни T_3 и T_4 составили ($1,2 \pm 0,3$) и ($96,8 \pm 15,2$) нмоль/л соответственно. Показатели липидного обмена соответствовали физиологической норме. В 5-й группе нормальное содержание ТТГ было отмечено у 5 пациентов, во 2-й — уровень ТТГ повышен при нормальном содержании T_4 , что свидетельствовало о субклиническом первичном гипотиреозе. Уровень T_3 и FT_4 находился в пределах физиологической нормы — ($1,4 \pm 0,2$) нмоль/л и ($13,3 \pm 0,6$) пмоль/л соответственно. Титр антител к тиреоглобулину у всех 7 пациентов находился в пределах нормы и колебался от 46,7 до 106 Ед/мл (норма до 115 Ед/мл). Показатели общего холестерина, триглицеридов, β -липопротеидов находи-

лись в пределах нормальных физиологических значений (табл. 21, 22). В общей массе наблюдавшихся больных гипотиреозом супрессированный уровень ТТГ ($(0,06 \pm 0,03)$ мМЕ/л) наблюдался у 14 человек (11,9 %), эутиреоидный — у 68 (57,6 %), повышенный — у 36 (30,5 %).

Таблица 21

Содержание тиреоидных гормонов в сыворотке крови пациентов с первичным гипотиреозом

Группа пациентов	ТТГ (мМЕ/л)	Т ₄ (нмоль/л)	Т ₃ (нмоль/л)	FT ₄ (пмоль/л)
1-я (n = 38)	$3,69 \pm 0,90$	$125,00 \pm 6,73$	$1,52 \pm 0,08$	$16,76 \pm 2,24$
2-я (n = 34)	$2,79 \pm 0,39$	$114,80 \pm 9,12$	$1,67 \pm 0,12$	$13,66 \pm 1,23$
3-я (n = 26)	$5,75 \pm 2,40$	$100,10 \pm 7,83$	$1,83 \pm 0,15$	$9,99 \pm 2,05$
4-я (n = 13)	$4,33 \pm 6,70$	$96,78 \pm 15,20$	$1,22 \pm 0,25$	—
5-я (n = 7)	$2,24 \pm 0,70$	$95,70 \pm 7,41$	$1,41 \pm 0,16$	$13,28 \pm 0,58$
Группа сравнения (здоровые) (n = 25)	$1,3 \pm 0,7$	$133,0 \pm 22,4$	$1,84 \pm 0,53$	$16,43 \pm 1,46$

Таблица 22

Показатели липидного обмена в сыворотке крови пациентов с первичным гипотиреозом

Группа пациентов	Холестерин (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	β-ЛП (ед.)
1-я (n = 38)	$5,55 \pm 0,30$	$1,65 \pm 0,20$	$53,67 \pm 3,61$
2-я (n = 34)	$5,35 \pm 0,42$	$1,84 \pm 1,00$	$55,70 \pm 6,41$
3-я (n = 26)	$4,92 \pm 0,24$	$1,7 \pm 0,2$	$56,33 \pm 5,14$
4-я (n = 13)	$5,13 \pm 0,50$	$1,13 \pm 0,30$	$46,67 \pm 1,33$
5-я (n = 7)	$4,35 \pm 0,24$	$0,98 \pm 0,06$	$43,00 \pm 5,41$
Группа сравнения (здоровые) (n = 25)	$4,4 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$	$45,0 \pm 6,1$

При расчете ИМТ избыточная масса тела была выявлена в 1-й и 3-й группах и составила ($28,00 \pm 1,27$) и ($29,10 \pm 1,28$) кг/м² соответственно с преобладанием в возрастной группе от 51 до 60 лет. В остальных группах показатели ИМТ находились в пределах нормы (до 25 кг/м²) (рис. 10).

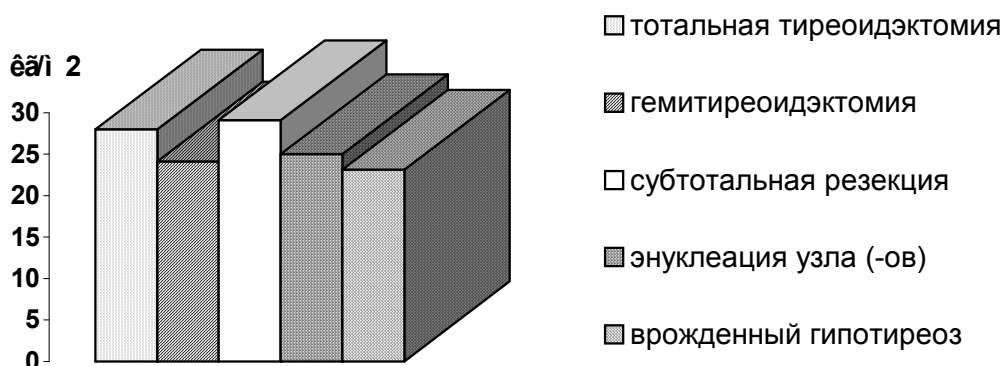


Рис. 10. Распределение ИМТ по клиническим формам первичного гипотиреоза

При ультразвуковом исследовании щитовидной железы в 1-й группе железистая ткань не визуализировалась, что свидетельствовало о радикальности тотальной тиреоидэктомии. Во 2-й группе остаточный объем тиреоидной ткани составлял $(4,8 \pm 0,5) \text{ см}^3$, преобладала гипо- и изоэхогенная ткань неоднородной структуры. В 3-й группе остаточный объем щитовидной железы составил $(3,1 \pm 0,5) \text{ см}^3$, эхогенность железистой ткани была нормальной или несколько сниженной, неоднородная эхоструктура отмечена у 14 и однородная — у 12 пациентов, гиперэхогенная тяжесть выявлена в 4 случаях. В 4-й группе объем щитовидной железы составлял $(7,4 \pm 1,0) \text{ см}^3$, во всех случаях она была изоэхогенна, однородной эхоструктуры с выраженной тяжестью. Увеличения регионарных лимфоузлов отмечено не было. В 5-й группе объем тиреоидной ткани составил $(5,0 \pm 1,6) \text{ см}^3$, ее структура была диффузно неоднородна, гиперэхогенная тяжесть выявлена в двух случаях. Данные ультразвукового исследования щитовидной железы представлены в табл. 23.

Таблица 23

Ультрасонографические показатели щитовидной железы у пациентов с первичным гипотиреозом

Группа пациентов	Эхогенность			Эхоструктура		Тяжесть		V, см ³ (% от нормы)
	изо	гипо	гипер	однородная	неоднородная	есть	нет	
1-я (n = 38)	–	–	–	–	–	–	–	0
2-я (n = 34)	15	15	4	15	19	2	32	$4,8 \pm 0,5$ ($44,7 \pm 3,3$)
3-я (n = 26)	9	14	3	12	14	4	22	$3,1 \pm 0,5$ ($31,7 \pm 5,0$)
4-я (n = 13)	9	2	2	9	4	2	11	$7,4 \pm 1,0$ ($74,2 \pm 5,1$)
5-я (n = 7)	4	1	2	2	5	2	5	$5,0 \pm 1,6$ ($56,8 \pm 11,8$)

При проведении корреляционного анализа между средними дозами принимаемого левотироксина и остаточным объемом щитовидной железы (см³) нами была выявлена достоверная обратная связь ($r = -0,90$; $p = 0,04$). Таким образом, объем оставшейся щитовидной железы может служить объективным критерием в назначении адекватной заместительной гормонотерапии пациентам с первичным гипотиреозом.

Компьютерная остеоденситометрия, выполненная 102 пациентам первичным гипотиреозом, получавшим заместительную терапию левотироксином, выявила наличие выраженного остеопороза губчатого и компактного вещества костной ткани у 10 (9,8 %) пациентов, выраженную диффузную метаболическую остеопению у 34 (33,3 %); у 58 (56,9 %) больных минеральная плотность костной ткани была в пределах нормы, однако у 10 (17,2 %) из них была отмечена тенденция к гипооссификации в зоне L_{II}–L_{IV}

и у 5 (8,6 %) — в шейке бедренной кости. У всех обследованных в анамнезе отсутствовали патологические изменения и переломы костей, онкологические и ревматологические заболевания, экзокринная недостаточность поджелудочной железы и резекция желудка, то есть те патологические состояния, которые могли приводить к снижению минеральной насыщенности костной ткани. В табл. 24 представлена динамика изменения костной массы в поясничных позвонках и шейке бедренной кости у больных первичным гипотиреозом в различных возрастных группах.

Таблица 24

Показатели МПКТ при ДЭРА в передне-задней проекции позвонков L_{II}-L_{IV} и шейки бедра в различных возрастных группах пациентов с первичным гипотиреозом (n = 102)

Возраст (лет)	Всего обследовано	Усредненные значения МПКТ (г/см ²)	Усредненные SD-отклонения по T-критерию	T-индекс		
				нормальные показатели МПКТ (>-1)	остеопения (от -1 до -2,5)	остеопороз (<-2,5)
<i>Позвонки L_{II}-L_{IV}</i>						
21-30	13	1,128 ± 0,023	-0,803 ± 0,105	10 (76,93 %)	2 (15,38 %)	1 (7,69 %)
31-40	7	1,110 ± 0,023	-0,960 ± 0,099	4 (57,14 %)	2 (28,57 %)	1 (14,29 %)
41-50	23	1,048 ± 0,018	-1,117 ± 0,184	18 (78,26 %)	5 (21,74 %)	Не выявлен
51-60	29	0,977 ± 0,023	-1,258 ± 0,161	8 (27,59 %)	16 (55,17 %)	5 (17,24 %)
61-70	30	0,971 ± 0,019	-1,345 ± 0,131	18 (60 %)	9 (30 %)	3 (10 %)
<i>Шейка бедра</i>						
21-30	12	0,983 ± 0,04	-0,715 ± 0,157	10 (83,33 %)	2 (16,67 %)	Не выявлен
31-40	7	0,842 ± 0,023	-0,963 ± 0,158	3 (42,86 %)	3 (42,86 %)	1 (14,28 %)
41-50	22	0,880 ± 0,033	-1,019 ± 0,191	15 (68,18 %)	6 (27,27 %)	1 (4,55 %)
51-60	29	0,804 ± 0,035	-1,330 ± 0,158	19 (65,52 %)	8 (27,58 %)	2 (6,90 %)
61-70	30	0,813 ± 0,026	-1,194 ± 0,125	17 (56,67 %)	10 (33,33 %)	3 (10 %)

Потеря костной массы, несмотря на системность процесса, происходила довольно неравномерно, при этом степень снижения минеральной плотности костной ткани в различных областях скелета одного и того же пациента существенно отличалась. Так, корреляция между минеральной плотностью костной ткани позвонков и проксимального отдела бедра часто была слабо выраженной и нестабильной, а иногда даже при относительном благополучии в зоне L_{II}-L_{IV} имелось выраженное снижение минеральной плотности костной ткани в области проксимального отдела бедра. Однако в целом полученные данные свидетельствуют, что частота остеопороза и остеопении в поясничных позвонках у больных первичным гипотиреозом в возрастной группе от 41 до 70 лет была примерно в 1,5 раза выше, чем в проксимальном отделе бедра. Практически одинаковые средние значения минеральной плотности костной ткани в поясничных позвонках в различных возрастных группах обследованных в отличие от величин минеральной плотности костной ткани для шейки бедра, где эти показатели с возрастом равномерно снижаются, можно объяснить тем, что в об-

ласть измерения помимо тела и дуги позвонка попадали обызвествления в стенке аорты или лимфоузлах, спондило- и остеофиты, краевые костные разрастания, о чем сообщается в работах и других исследователей [74].

В табл. 25 представлены данные по сравнительной характеристике степени распространенности выявляемых изменений (остеопении и остеопороза) у лиц среднего и пожилого возраста, из них 59 — больных первичным гипотиреозом (основная группа) и 25 — здоровые (группа сравнения). Результаты исследования у лиц группы сравнения, так же как и у больных, дифференцировали с учетом возраста, массы тела, роста, длительности менопаузы у женщин. Таким образом, влияние перечисленных факторов на полученные результаты максимально нивелировалось.

Таблица 25

Распространенность остеопении и остеопороза в позвонках L_{II}–L_{IV} (передне-задняя проекция), выявленная методом ДЭРА, у пациентов с первичным гипотиреозом и у здоровых лиц

Возраст (лет)	Всего обследовано		Т-индекс					
			нормальные показатели МПКТ (>–1)		остеопения (от –1 до –2,5)		остеопороз (<–2,5)	
	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения
31–40	7	6	4 (57,14 %)	6 (100 %)	2 (28,57 %)	–	1 (14,29 %)	–
41–50	23	11	18 (78,26 %)	9 (81,82 %)	5 (21,74 %)	2 (18,18 %)	Не выявлен	–
51–60	29	8	8 (27,59 %)	6 (75 %)	16 (55,17 %)	2 (25 %)	5 (17,24 %)	–

Как видно из табл. 25, у больных первичным гипотиреозом минеральная плотность костной ткани во всех трех возрастных группах (от 31 до 60 лет) была ниже, чем у здоровых лиц в том же возрасте. Хотя выборка в возрастных группах была относительно немногочисленной, можно с большой степенью вероятности говорить о тенденции к снижению минеральной плотности костной ткани у больных первичным гипотиреозом, получающих в качестве заместительной монотерапии левотироксин [133]. Подобную корреляцию отмечают и другие авторы [63, 276]. Таким образом, проведенные исследования позволяют рекомендовать включение препаратов кальция в комплексную терапию гипотиреоза с целью профилактики и лечения остеопении и остеопороза у пациентов, длительно принимающих левотироксин.

Наиболее предпочтительными в этом отношении являются комбинированные препараты кальция и витамина Д₃, относящиеся к регуляторам кальциево-фосфорного обмена, снижающим резорбцию и увеличивающим плотность костной ткани, восполняя недостаток кальция и витамина Д₃ в организме [326]. В своем составе, как правило, содержат (на 1 таблетку)

кальция карбонат — 1250 мг (эквивалентно 500 мг элементарного кальция) и холекальциферол (витамин D₃) — 5 мкг (200 МЕ). У взрослых для лечения остеопороза необходимо принимать по 1 таблетке 2–3 раза в день, для его профилактики — по 1 таблетке 2 раза в день. Как показали S. Voonen et al. (2007) [163], при назначении комбинации кальция 1000–1200 мг в сутки и витамина D₃ 700–800 МЕ в сутки было отмечено снижение риска перелома шейки бедра на 25 % и риска всех периферических переломов — на 23 %. M. C. Charuy et al. (1994) [205] установили, что у пожилых женщин, принимающих ежедневно в течение 18 месяцев препараты кальция (1200 мг) и витамина D₃ (800 МЕ), достоверно уменьшилась частота перелома шейки бедра на 43 %, всех периферических переломов — на 32 % и повышалась минеральная плотность кости в проксимальном отделе бедра на 2,7 % (против снижения на 4,6 % в группе плацебо; $p < 0,001$). Также было доказано, что трехлетний прием кальция в комбинации с витамином D₃ в суточной дозе 700–800 МЕ у женщин в постменопаузе приводит к снижению относительного риска перелома шейки бедра в среднем на 27 %. В то же время, как отмечают авторы, данный позитивный терапевтический эффект может быть утрачен при прекращении приема кальция и витамина D₃, а эффективность средних доз изолированного приема витамина D₃ (400 МЕ в сутки) в предупреждении переломов убедительно не доказана [160]. Большинство ведущих исследователей согласны с рекомендациями по оптимальному потреблению кальция, разработанными Национальным институтом здоровья США (1994) для первичной профилактики остеопороза (табл. 26). При этом следует учитывать тот факт, что среднее потребление с пищей кальция составляет 600–800 мг/сут и для достижения профилактического эффекта в некоторых случаях его необходимо добавлять в виде солей.

Таблица 26

Оптимальное потребление кальция в различные периоды жизни человека

Возрастные и физиологические периоды жизни человека	Рекомендуемое потребление кальция здоровым лицам (мг/сут)
Новорожденные и дети до 6 мес.	400
1–5 лет	600
6–10 лет	800–1200
Подростки и молодые взрослые (от 11 до 24 лет)	1200–1500
Женщины 25–50 лет	1000
Беременные и лактирующие женщины	1200–1500
Женщины в постменопаузе	1500
Женщины в постменопаузе, получающие заместительную терапию эстрогенами	1000
Мужчины 25–65 лет	1000
Мужчины и женщины старше 65 лет	1500

Вышеуказанное оптимальное потребление кальция может рассматриваться как мера первичной и вторичной профилактики остеопороза, например, на фоне длительного приема лекарств, ятрогенных в отношении остеопороза (тиреоидные гормоны, глюкокортикостероиды, противосудорожные средства, гепарин, иммунодепрессанты). Следует отметить, что существуют и другие «экзогенные» факторы риска остеопороза: дефицит потребления белка, кальция и витамина D, курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия, низкая масса тела, ранняя менопауза у женщин. Следовательно, тщательный анализ факторов риска у каждого пациента с предполагаемыми остеопенией и остеопорозом является крайне важным для диагноза, прогноза риска переломов и определения тактики в отношении профилактики или лечения. Для выбора препарата кальция и достижения оптимальной дозы необходимо знать содержание кальция в его соли (табл. 27).

Таблица 27

Содержание кальция в некоторых его солях

Название соли кальция	Содержание элемента кальция в мг на 1 г соли кальция
Карбонат кальция	400
Хлорид кальция	270
Цитрат кальция	211
Глицерофосфат кальция	191
Лактат кальция	130
Глюконат кальция	90
Фосфат кальция двухосновной ангидрид	290
Фосфат кальция двухосновной дигидрит	230
Фосфат кальция трехосновной	400

Как видно из табл. 27, меньше всего кальция содержится в глюконате кальция, наибольшее его количество — в карбонате кальция. Хорошо известно, что с возрастом наблюдается прогрессирующее снижение кишечной абсорбции не только кальция, но и витамина D, а также его образования в коже. Анализ результатов контролируемых исследований показал, что лечение препаратами кальция в сочетании с витамином D, особенно у пожилых и старых людей, приводит к снижению частоты переломов костей на 25–70 %, следовательно, адекватный прием комбинированных препаратов кальция следует рекомендовать всем женщинам и мужчинам старше 65 лет, независимо от приема других антиостеопоротических препаратов [317].

Из анализируемой нами группы пациентов ответы с заполненной анкетой NAIF прислали 83 человека (70,3 %), параметры качества жизни которых были сопоставлены с аналогичными параметрами 25 здоровых лиц группы сравнения. Данные представлены на рис. 11.

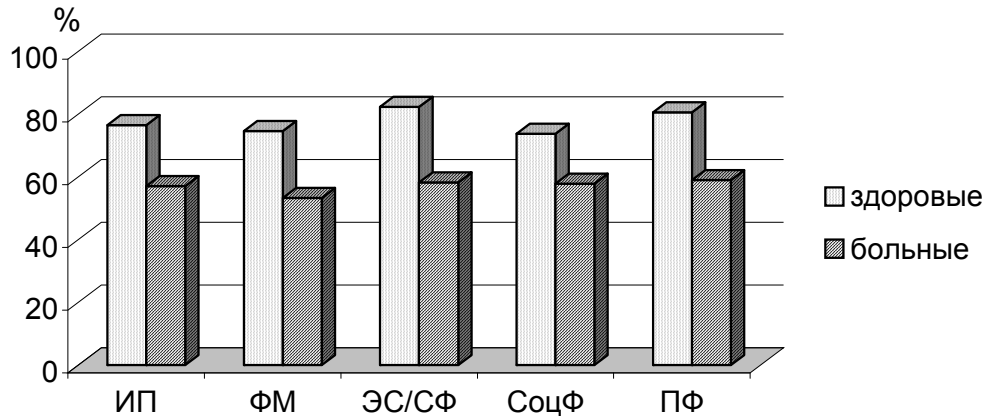


Рис. 11. Показатели качества жизни больных первичным гипотиреозом и здоровых лиц ($p < 0,05$)

Параметры физической мобильности, эмоционального состояния, сексуальной, социальной и познавательной функций анализируемой группы больных были снижены умеренно. Показатель физической мобильности составил $(53,3 \pm 3,3)$ %, сексуальной функции и эмоционального состояния — $(58,3 \pm 3,4)$ %, социальной — $(57,9 \pm 3,3)$ %, познавательной — $(59,0 \pm 3,9)$ %, что было достоверно ниже аналогичных показателей лиц группы сравнения — $(74,7 \pm 4,3)$; $(82,4 \pm 3,9)$; $(73,9 \pm 4,1)$; $(80,7 \pm 3,6)$ %; ($p < 0,05$). Интегральный показатель качества жизни анализируемой группы больных равнялся $(57,1 \pm 3,0)$ %, что оценивалось как умеренное снижение, и было достоверно ниже аналогичного показателя лиц группы сравнения ($(76,6 \pm 3,1)$ %; $p < 0,0001$). При определении степени снижения качества жизни установлено, что данный процесс наблюдался у 36,1 % обследованных пациентов с первичным гипотиреозом. В группе сравнения подобных признаков отмечено не было. Умеренное снижение качества жизни составило 53,0 %, в группе сравнения только у 3 испытуемых (12 %). И незначительное снижение качества жизни у больных с первичным гипотиреозом отмечено лишь в 10,8 % случаев, в то время как при контроле — в 88 % случаев (табл. 28). Таким образом, имело место выраженное снижение качества жизни у пациентов с первичным гипотиреозом по различным ее категориям и степеням.

Выявлены различия в показателях качества жизни при сопоставлении групп больных лиц по клиническим формам первичного гипотиреоза. У пациентов с врожденным первичным гипотиреозом, после гемитиреоидэктомии, энуклеации узла (-ов) щитовидной железы параметры физической мобильности, социальной, познавательной, сексуальной функций и эмоционального состояния были снижены умеренно — $(59,5 \pm 4,6)$; $(59,8 \pm 4,8)$; $(67,8 \pm 5,9)$; $(62,2 \pm 6,1)$ %.

**Выраженность снижения качества жизни у пациентов
с первичным гипотиреозом и у здоровых лиц**

Выраженность снижения	Пациенты с первичным гипотиреозом		Группа сравнения (здоровые)	
	абсолютное число	%	абсолютное число	%
Значительное снижение качества жизни	30	36,1	–	–
Умеренное снижение качества жизни	44	53,0	3	12
Незначительное снижение качества жизни	9	10,8	22	88

Значительное снижение параметров качества жизни было отмечено у пациентов, перенесших тотальную тиреоидэктомию и субтотальную резекцию щитовидной железы: физическая мобильность — $(44,8 \pm 6,8) \%$; сексуальная функция и эмоциональное состояние — $(52,4 \pm 9,9) \%$; социальная функция — $(47,2 \pm 6,7) \%$; познавательная — $(51,2 \pm 11,3) \%$ ($p < 0,05$). Интегральный показатель качества жизни пациентов после тотальной тиреоидэктомии и субтотальной резекции щитовидной железы был значительно снижен и составил $(49,1 \pm 7,9) \%$. Он достоверно отличался от интегрального показателя качества жизни больных с врожденным первичным гипотиреозом, после энуклеации узла (-ов) щитовидной железы и гемитиреоидэктомии ($(62,7 \pm 4,6) \%$; $p < 0,05$) и лиц группы сравнения ($(76,6 \pm 3,1) \%$; $p < 0,0001$) (табл. 29).

В анализируемой группе пациентов на фоне «адекватной» заместительной терапии левотироксином по данным анкетирования были выявлены следующие симптомы первичного гипотиреоза: у 27,7 % (23 пациента) — постоянная сонливость, у 50,5 % (42) — утомляемость, у 32,5 % (27) — запоры, у 23,7 % (28) — отеки лица, голеней и прибавка в весе, у 28,8 % (34) — сухость кожных покровов; хроническое бесплодие и нарушение менструального цикла — у 4,8 и 14,5 % соответственно (рис. 12).

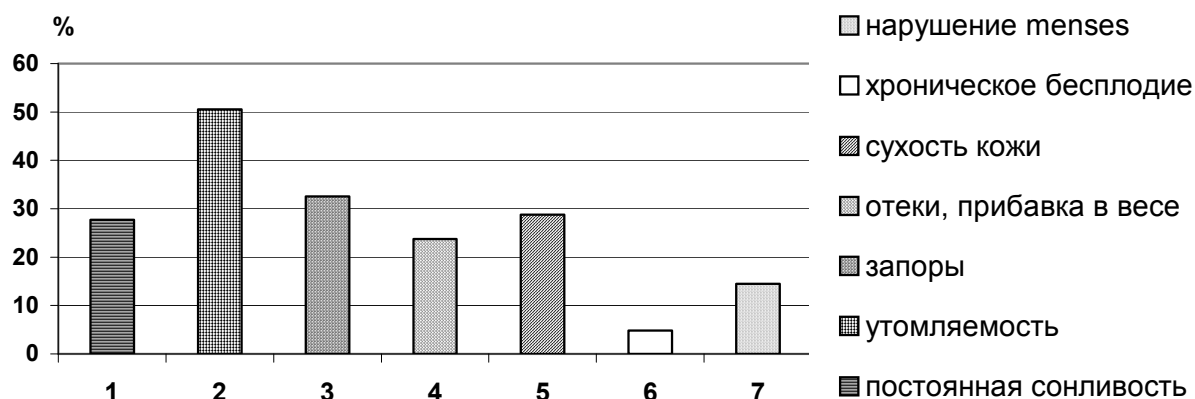


Рис. 12. Симптомы гипотиреоза на фоне заместительной терапии левотироксином

Показатели качества жизни в баллах и процентах сохранности функции у больных с первичным гипотиреозом и у здоровых лиц

Категории качества жизни	Тотальная тиреоидэктомия		Гемитиреоидэктомия		Субтотальная резекция щитовидной железы		Энуклеация узла(-ов) щитовидной железы		Врожденный гипотиреоз		Группа сравнения	
	баллы	% сохранности функций	баллы	% сохранности функций	баллы	% сохранности функций	баллы	% сохранности функций	баллы	% сохранности функций	баллы	% сохранности функций
Физическая мобильность	18,8 ± 2,9	44,8 ± 6,8	25,0 ± 61,9	59,5 ± 64,6	20,6 ± 63,1	48,9 ± 67,3	20,3 ± 64,3	48,2 ± 610,3	22,2 ± 69,9	54,8 ± 61,2	31,6 ± 61,7	74,7 ± 64,3
Эмоциональное состояние и сексуальная функция	22,0 ± 4,2	52,4 ± 9,9	26,1 ± 62,6	62,2 ± 66,1	23,3 ± 63,2	55,4 ± 67,7	26,8 ± 62,1	63,7 ± 65,1	21,8 ± 67,3	51,9 ± 64,8	34,6 ± 61,7	82,4 ± 63,9
Социальные функции	19,8 ± 2,8	47,2 ± 6,7	25,1 ± 62,0	59,8 ± 4,8	27,4 ± 63,7	65,3 ± 68,9	24,5 ± 63,5	58,3 ± 68,3	22,4 ± 67,1	53,4 ± 60,2	29,4 ± 61,5	73,9 ± 64,1
Познавательная функция	21,8 ± 4,8	51,2 ± 11,3	29,3 ± 62,5	67,8 ± 5,9	24,0 ± 64,2	57,1 ± 610,1	22,3 ± 61,2	52,9 ± 62,8	25,5 ± 66,8	72,8 ± 60,2	33,9 ± 61,5	80,7 ± 63,6
Интегральный показатель	82,5 ± 13,3	49,1 ± 7,9	105,3 ± 67,7	62,7 ± 4,6	95,3 ± 612,4	56,7 ± 67,4	93,8 ± 610,9	55,8 ± 66,5	91,9 ± 65,0	54,7 ± 60,2	128,6 ± 65,2	76,6 ± 63,1

Снижение интеллектуальных возможностей было отмечено у 33,7 % (28) пациентов, трудности в чтении и письме — у 19,3 % (16), невозможность сосредоточиться на работе — у 28,9 % (24). Наряду с симптомами гипотиреоза, у некоторых пациентов анализируемой группы имели место явления передозировки левотироксина: бессонница — 30,1 % (25), боли в области сердца — 37,4 % (31), внутреннее беспокойство — 43,4 % (36), сердцебиения — 49,4 % (41), повышенная потливость — 30,1 % (25), тремор рук — 20,5 % (25), частый жидкий стул — 12,1 % (10) (рис. 13).

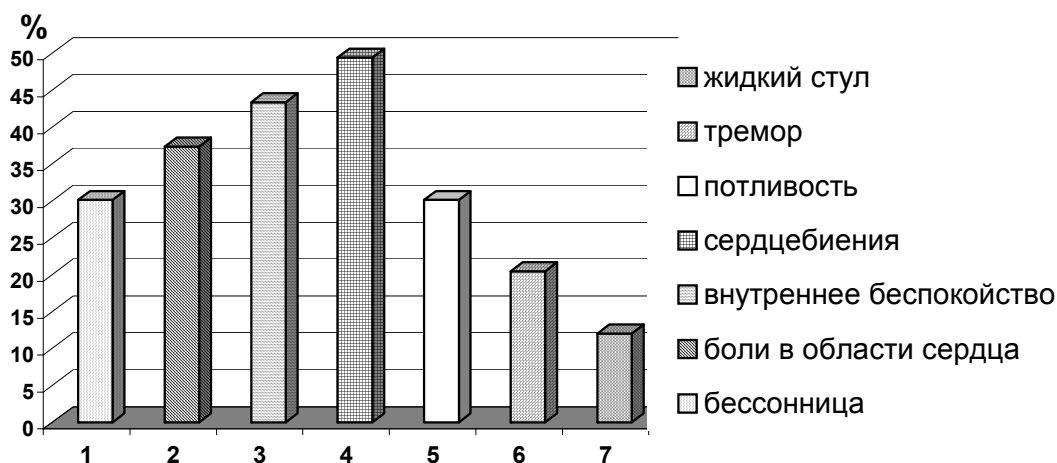


Рис. 13. Симптомы передозировки левотироксина

Диспептические расстройства, которые больные связывали с приемом левотироксина, проявлялись в виде тошноты у 10,8 % (9), изжоги и горечи во рту — у 36,1 % (30), боли в правом подреберье — у 28,9 % (24). Проявление побочного действия и аллергических реакций (покраснение лица, кожный зуд и сыпь, жжение в глазах, кашель, головная боль, повышение температуры тела) при приеме левотироксина было отмечено у 20 пациентов (24,1 %). Рекомендации лечащего врача по надлежащему приему левотироксина выполнялись пациентами в 100 % случаев.

Выявлены определенные закономерности при проведении корреляционного анализа между параметрами качества жизни и уровнем ТТГ в крови больных первичным гипотиреозом. У больных после субтотальной резекции щитовидной железы и тотальной тиреоидэктомии с превышением нормы ТТГ уменьшалась физическая мобильность, ухудшалось эмоциональное состояние, снижались социальная и сексуальная функции. Между этими показателями получены достоверные коэффициенты корреляции ($p < 0,05$), указывающие на обратную связь значительной степени. Коэффициент корреляции ТТГ и параметра физической мобильности составил $-0,43$; параметров эмоционального состояния и сексуальной функции — $-0,71$; параметра социальной функции — $-0,6$. В то же время уровень ТТГ не оказывал существенного влияния на познавательную функцию. У данной группы пациентов выявлено достоверное уменьшение интегрального

показателя качества жизни с увеличением ТТГ выше допустимых физиологических значений. Коэффициент корреляции между этими показателями составил $-0,71$, что свидетельствовало об обратной связи значительной степени выраженности. У больных первичным гипотиреозом с супрессированным и эутиреоидным уровнем ТТГ интегральный показатель качества жизни был снижен умеренно — $(60,9 \pm 4,6)$ и $(59,4 \pm 5,6)$ % соответственно, с повышенным уровнем ТТГ наблюдалось значительное снижение интегрального показателя качества жизни до $(53,1 \pm 3,5)$ % (рис. 14).

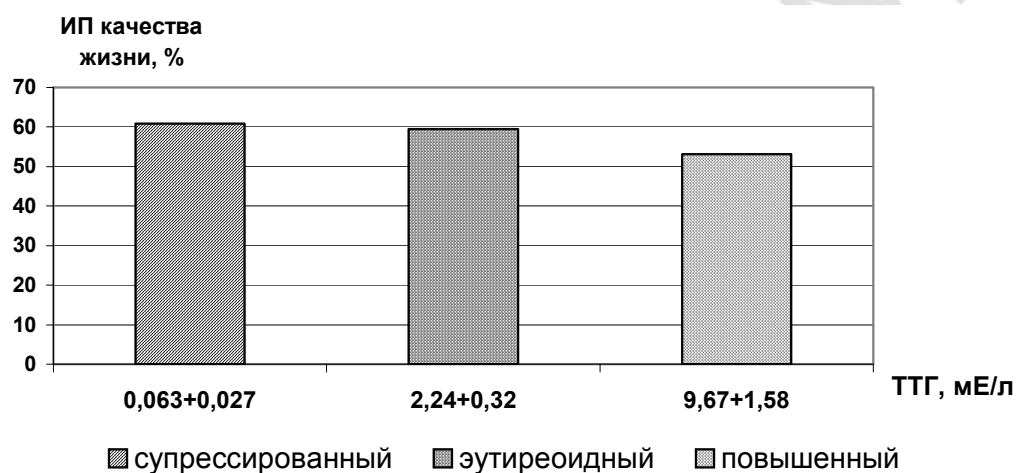


Рис. 14. Зависимость показателей качества жизни от уровня ТТГ в сыворотке крови больных первичным гипотиреозом

При проведении корреляционного анализа между параметрами качества жизни и остаточным объемом щитовидной железы (см^3), длительностью приема левотироксина достоверной прямой связи не выявлено ($r = 0,11$ и $0,19$ соответственно; $p > 0,05$).

В завершение данного раздела хотелось бы отметить, что результаты собственного исследования позволили нам в некоторой степени усомниться в отношении утверждений некоторых авторов относительно «золотого стандарта» клинической тиреологии — заместительной монотерапии первичного гипотиреоза левотироксином [128, 130–132]. В подтверждение тому в последние годы появляется все большее число сообщений, в которых указывается на то, что далеко не во всех случаях первичного гипотиреоза заместительная терапия достигла совершенства, по-прежнему существует целый ряд пациентов, у которых даже на фоне «адекватных» доз левотироксина сохраняются явления явного или субклинического гипотиреоза или, наоборот, тиреотоксикоза [83, 233, 235]. Согласно нашим данным, у 118 больных первичным гипотиреозом в результате приема левотироксина удалось добиться эутиреоидных гормональных показателей только в 57,6 % случаев. Не менее интересной представляется работа V. J. Pop et al. (2000) [284], в которой было показано, что дети, рожденные женщинами с гипотироксинемией на фоне приема левотироксина, имели худшие показа-

тели психического и физического развития по сравнению с контрольной группой. Авторы сделали вывод о том, что гипотироксинемия на ранних сроках беременности является независимым фактором нарушения психического развития детей, а также о том, что нормализация уровня тироксина на более поздних сроках беременности предупреждает развитие этих нарушений. Вместе с тем авторы не приводят конкретных клинических рекомендаций по коррекции гестационной гипотироксинемии, что говорит о сложности прямого практического применения полученных данных.

Проведенные нами исследования выявили повышенные показатели холестерина в сыворотке крови у 32,2 % и триглицеридов у 28,8 % больных, принимающих левотироксин по поводу первичного гипотиреоза, что согласуется с данными R. Bunevicius et al. (1999) [206], которые выявили некоторые отрицательные сдвиги липидного профиля и результатов нейрофизиологических тестов даже на фоне комбинированной терапии. Немногочисленные работы зарубежных исследователей, касающиеся оценки качества жизни у пациентов, получающих заместительную терапию левотироксином, выявили, что даже в ситуации, когда достигается компенсация гипотиреоза, показатели общего самочувствия несколько ниже, чем в группе сравнения у здоровых лиц [361]. Результаты собственных исследований свидетельствуют о значительном снижении показателей качества жизни у 36,1 % и об умеренном у 53 % пациентов с гипофункцией щитовидной железы. При этом была обнаружена четкая корреляционная зависимость показателей качества жизни от уровня ТТГ в сыворотке крови больных первичным гипотиреозом. Сравнивая данные мировой литературы и собственных исследований, мы пришли к выводу, что заместительная медикаментозная терапия первичного гипотиреоза не в полной мере решает данную проблему и еще не достигла идеала, в связи, с чем требуется разработка и внедрение в клиническую практику более эффективных методов лечения: носимые дозаторы лекарственных веществ; органная, тканевая и клеточная трансплантация; генная инженерия и терапия стволовыми клетками [95].

3.3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Нарушения функции эндокринных желез кажутся наиболее подходящими для трансплантационного лечения, так как можно ожидать, что живая и функционально активная донорская эндокринная ткань, пересаженная больному с эндокринной недостаточностью, будет выделять гормоны в ответ на соответствующие стимулы и обеспечивать, таким образом, физиологические потребности организма реципиента [169, 310]. Благодаря адекватному функционированию пересаженных эндокринных клеток будет поддерживаться более эффективный гомеостаз, чем при весьма относительной компенсации эндокринной недостаточности, достигаемой посред-

ством простой гормональной заместительной терапии, использующей пероральное или инъекционное введение гормонов [14, 46].

Проблема трансплантации желез внутренней секреции с целью лечения эндокринной недостаточности, получившая свое развитие в начале XX в. [32, 33, 76, 82], не утратила своей актуальности, так как потеря функции этих органов хотя и не всегда опасна для жизни, но вызывает ряд серьезных нарушений. После длительного периода забвения, вызванного интенсивным развитием химии гормонов и гормонотерапии, трансплантация эндокринных органов и тканей вновь привлекла к себе внимание [62, 90]. У нас в стране и за рубежом производятся пересадки щитовидной [4, 5, 10], околощитовидных [30, 57, 46, 176], половых желез [268], надпочечников [50], гипофиза [52, 53], β -клеток и островков поджелудочной железы [57, 66, 97, 143]. Особенностью трансплантации эндокринных структур является возможность их пересадки в виде целого органа, его фрагмента и даже отдельных клеток, что открывает пути для легкодоступной в хирургическом отношении свободной трансплантации [112]. Ежегодно растет количество больных, нуждающихся в трансплантации щитовидной и других желез внутренней секреции, однако результаты органных пересадок пока еще далеки от удовлетворительных, а пересадка эндокринных тканей и клеток в Республике Беларусь, к сожалению, до настоящего времени не получила широкого развития.

Пересадка ткани щитовидной железы. История свободной трансплантации ткани щитовидной железы шла в основном параллельно истории трансплантации ткани надпочечников [111, 139, 375]. С начала XX в. предпринимались попытки пересадки тиреоидной ткани с целью лечения различных форм функциональной недостаточности щитовидной железы [76, 111]. Пересадка щитовидной железы производилась с использованием ауто-, алло- и ксенотрансплантатов [49, 281]. Ауто трансплантация щитовидной железы в клинической практике не решила в какой-либо степени этой проблемы, поскольку выполнялась лишь в казуистических случаях [49, 11, 277, 377]. Что касается экспериментальных исследований по тиреоидной ауто трансплантации, которая проводится вот уже более 100 лет, то многие авторы подтвердили способность помещенных под кожу и в мышцы ауто трансплантатов щитовидной железы выживать и продуцировать гормоны [123, 226]. Накопленный экспериментальный материал по ауто трансплантации щитовидной железы достаточно проанализирован [9, 49], но использовать его для практики здравоохранения почти невозможно. Проведенные экспериментальные исследования по ксенотрансплантации ткани щитовидной железы положительного эффекта не дали [76]. Однако некоторые специалисты все же утверждают, что ксеногенные трансплантаты вызывают временный стимулирующий эффект [335]. Определенное значение имеет трансплантация ткани аллогенной щитовидной железы,

полученной при операциях или заготовленной от трупов. При этом все вопросы, связанные с тканевой аллотрансплантацией щитовидной железы, разрабатывались как в экспериментальных, так и в клинических условиях [4, 5, 18–20, 57, 58]. Как установили многие авторы, при пересадке фрагментов аллогенной щитовидной железы в мышцу или большой сальник, трансплантаты были жизнеспособными лишь в течение 10–20 дней. В дальнейшем в них отмечалась лимфоидная инфильтрация, которая приводила к полному разрушению пересаженного органа [85]. В связи с этим большие надежды исследователи возлагали на пересадку щитовидной железы с наложением сосудистого шва.

Органная трансплантация щитовидной железы. Первые исследования в области трансплантации щитовидной железы со сшиванием сосудов выполнил Carrel, но успешными были лишь пересадки аутологичных тканей, в то время как аллогенная железа разрушалась [76]. Изучение литературы показало, что в клинических условиях пересадку щитовидной железы на сосудистых анастомозах впервые осуществил Enderlen в 1909 г. Положительный результат был отмечен у 2 из 7 больных. Русские врачи также применяли органную трансплантацию щитовидной железы. Значительный вклад в решение проблемы органной трансплантации щитовидной железы внесли Н. А. Богораз (1942) [17], а также его ученики В. Л. Хенкин и Т. Е. Гнилорыбов (1956, 1969) [32, 33, 123]. Следует отметить, что Н. А. Богораз рекомендовал для клинических целей пересаживать щитовидную железу, заготовленную от трупа через 5–6 ч после смерти. Наблюдения показали, что при такой методике трансплантат сохранялся приблизительно в 50 % случаев. Методика, предложенная Н. А. Богоразом, не включала венозного соустья. Т. Е. Гнилорыбов внес важное предложение: при пересадках щитовидной железы он рекомендовал одновременно накладывать как артериальный, так и венозный анастомозы. Для этой цели была избрана гетеротопическая пересадка на бедренные сосуды. Таким образом, техническая сторона пересадки щитовидной железы была достаточно разработанной, однако применение подобных операций значительно уменьшилось после внедрения в лечебную практику препаратов тиреоидных гормонов.

Другими важными обстоятельствами, которые ограничили широкое внедрение органной трансплантации, явились нерешенные вопросы тканевой совместимости и ряда иммунологических аспектов, дефицит качественных донорских органов, рост числа пациентов на «листе ожидания», стоимость операции, разнообразные послеоперационные осложнения и несовершенство законов о трансплантации, технические сложности пересадки с учетом малого калибра сосудов, наличия рассыпного типа артериального кровоснабжения, очень высокая чувствительность желез внутренней секреции к гипоксии и ишемии. Как известно, трансплантация целых орга-

нов, в том числе и желез внутренней секреции, сталкивается с проблемой гиперострого отторжения и последующей потери трансплантата в максимально короткий срок. Это происходит в связи с активацией системы комплемента реципиента в ответ на антигенные детерминанты, экспрессированные на клетках сосудистого эндотелия донорского органа. Данный процесс особенно характерен для дискордантных ксенографтов, например, для такой донор-реципиентной пары, как свинья–человек [189]. Иммуный ответ, активированный в данном случае натуральными анти-Gal-антителами, является столь быстрым, что потеря трансплантата происходит в результате интерстициального кровоизлияния и тромбоза в течение нескольких часов, редко — дней [335]. Сюда же следует добавить трудности с обеспечением аллогенным донорским материалом, а также потребность в специальном микрохирургическом инструментарии, оптических системах и т. д. [57, 82, 220, 309]. В настоящее время показания к сегментарной или полной трансплантации щитовидной железы значительно сужены, и, несмотря на биологическую целесообразность такого вмешательства, по данным лучших трансплантационных центров Европы и США, высокой остается послеоперационная летальность, крайне высока себестоимость вмешательства, возникает необходимость длительной иммуносупрессивной терапии, а осложнения иммуносупрессивного и хирургического характера достигают 75 % [309]. Кроме того, необходимость типирования пар донор–реципиент (с учетом данных по группам системы эритроцитарных антигенов АВО и резус-фактора, типирования по серологически выявляемым лейкоцитарным антигенам HLA, секс-антигенов, позитивности или негативности пробы на предсуществующие антитела), оценки иммунного статуса до и после пересадки и проведения иммунокоррекции ограничивает и значительно усложняет данный метод трансплантационной заместительной терапии гипотиреоза [136, 343, 370]. В связи с этим в последние годы возник интерес к применению метода трансплантации клеток и фолликулов щитовидной железы в качестве альтернативы заместительной терапии первичного гипотиреоза и трансплантации целого органа [220].

Трансплантация клеток и фолликулов щитовидной железы. В экспериментальной и клинической трансплантологии все большее развитие получает клеточная трансплантация, которая, несмотря на некоторые нерешенные проблемы, имеет ряд преимуществ по сравнению с пересадкой целых органов [62, 117, 268], поскольку во многих случаях пересадка жизнеспособной и секреторноактивной культуры клеток является обычно несложной хирургической процедурой, упрощенной зачастую до обычной инъекции, а дефекты биохимической функции органа можно компенсировать 1–10 % клеток органа [90]. При этом перед трансплантацией возможно проведение предварительной обработки ткани с целью снижения иммуногенности донорского материала путем элиминации

сверхантигенных донорских клеток, что позволяет не использовать иммуносупрессию или значительно снизить ее интенсивность. Еще одним потенциальным преимуществом клеточной трансплантации является возможность криоконсервирования донорских клеток и создания их банка, которые могут быть использованы в любое время, что особенно важно при возникновении потребности в массовых пересадках, тогда как многие органы человека имеют лимит переживания — всего 1–3 ч после остановки кровообращения. По данным отечественных и зарубежных исследователей, низкотемпературная консервация и длительное хранение культивированной тиреоидной ткани сохраняет ее способность к захвату йодида и биосинтезу белков, активность моноаминоксидазы, способность к росту и размножению тироцитов, а также нормальную структурную организацию элементов щитовидной железы [11, 16, 377]. Было также отмечено, что трансплантация криоконсервированного материала в некоторых случаях приводит к пролонгированному существованию аллогraftа [265]. Предпосылкой для модификации иммуногенности путем криоконсервирования стали полученные экспериментальным путем данные о повышенной чувствительности иммунокомпетентных клеток к факторам охлаждения [363]. Для дендритных клеток как основных антигенпредставляющих клеток трансплантатов оптимальная скорость замораживания составляет 0,3–1,5 °C/мин, в то время как успешное криоконсервирование клеток и тканей эндокринных желез возможно и при более высоких скоростях (>75 °C/мин). Принимая во внимание вышеизложенные факты, были разработаны режимы криоконсервирования островков поджелудочной железы и других эндокринных клеток, селективно элиминирующие антигенпредставляющие клетки из трансплантата.

Еще одним современным подходом в клеточной трансплантации является одновременная пересадка двух видов клеток или тканей — котрансплантация, которая в одних случаях используется для иммунопротекции, в других — улучшает или регулирует жизнедеятельность основного трансплантата. Донорские клетки или ткани при комбинированной трансплантации могут локализоваться в одном трансплантационном сайте, например, под капсулой почки или печени, либо быть пространственно разделенными в организме реципиента. Например, К. А. Уоо-Отт et al. (2000) [202] описали возможность индукции толерантности к сердечному аллогraftу после трансплантации гепатоцитов донорского происхождения. Для комбинированной трансплантации широко используется свойство клеток Сертоли семенников, способных вызывать апоптоз иммунокомпетентных клеток путем Fas/FasL-взаимодействия [213]. По данным G. S. Korbitt et al. (1997), субкапсулярный аллотрансплантат островков поджелудочной железы отторгался на 10–14 день без дополнительной иммуносупрессии, тогда как при котрансплантации с клетками Сертоли было обнаружено его долговремен-

ное функционирование. Результаты исследований P. R. Sanberg et al. (1996) [356], A. E. Willing et al. (1999) [391] подтвердили способность клеток Сертоли создавать локальную иммунопротекцию хромаффинным клеткам при ксенотрансплантации в мозг крысы. Как показали A. I. Othberg et al. (1998), в семеннике клетки Сертоли не только создают гемато-тестикулярный барьер, но и осуществляют трофическую функцию — способствуют развитию и созреванию эмбриональных дофаминергических нейронов *in vitro*. Возможность увеличения гормональной активности эндокринного трансплантата путем котрансплантации с тканью, связанной с ним специфическими регуляторными взаимоотношениями, была продемонстрирована в работе A. M. Davalli et al. (1999) [194]. В данном случае трансплантация панкреатических островков совместно с гипофизом значительно улучшала их васкуляризацию и увеличивала содержание инсулина.

Следует отметить, что неоваскуляризация является залогом успешной трансплантации гормонпродуцирующей эндокринной ткани, с одной стороны ликвидируя ишемию трансплантата, а с другой — полноценно включая его в систему гуморальной регуляции по гипоталамо-гипофизарно-эффекторной оси. В исследовании S. Sigrist et al. (2003) [250] применение фактора роста сосудов VEGF при трансплантации β -клеток уменьшало время ишемии и увеличивало срок нормогликемии у экспериментальных животных. S. Sigrist et al. (2003) использовали оригинальный подход для улучшения васкуляризации трансплантата адренкортикальных клеток путем совместной их пересадки с клетками линии 3T3, секретирующими фактор роста фибробластов. J. LeCouter, N. Ferrara (2002) [267] недавно обнаружили новый фактор ангиогенеза EG-VEGF, который экспрессируется только в стероидогенных эндокринных железах, в том числе и в надпочечниках, и открывает новые перспективы использования EG-VEGF-секретирующих тканей при комбинированной трансплантации для улучшения трофики и регуляции функции трансплантата.

По мнению целого ряда авторов, стратегической целью многих современных исследований является разработка подходов для создания в организме условий «избирательного игнорирования» трансплантированной ткани без подавления общего иммунитета (толерантности). Индукция толерантности на системном уровне заключается в генерации антиген-специфических супрессорных клеток, некоторых формах центральной делеции, модулировании активности субклонов эффекторных клеток [328]. Периферическая толерантность может быть связана с уменьшением алло-реактивного пула клеток-респондеров путем активационно-индуцированной клеточной смерти [355], Fas/FasL-взаимодействий [248], блокадой костимуляционных сигналов и переводом клеток в состояние анергии [229, 299], активацией супрессорных и натуральных регуляторных Т-клеток CD4+CD25+ [246]. С этой точки зрения, толерогенные свойства некоторых

эндокринных желез можно использовать для модуляции иммунного ответа. Т. Kin et al. (2002) [199] показано, что клетки Сертоли семенников могут индуцировать толерантность к трансплантату островковых клеток. В этом случае трансплантация клеток Сертоли под почечную капсулу за 30 дней до трансплантации островков в 6 раз пролонгировала срок их выживаемости. В работе D. Bellgrau, H. P. Selawry (1990) [157] вторичный ксенографт панкреатических островков был пересажен под почечную капсулу через 200 дней после интратестикулярной трансплантации первичного. Продолжительность нормогликемии в этом случае была в 5 раз выше, чем в контроле. Возможность адаптивного переноса толерантности к островкам поджелудочной железы путем введения лимфоцитов от крыс-реципиентов жизнеспособного интратестикулярного аллографта островков была продемонстрирована в исследовании H. P. Selawry (1994). Вышеприведенные результаты позволяют предположить, что толерогенный эффект клеток Сертоли связан не только с Fas/FasL-индуцированным апоптозом Т-клеток локально в месте трансплантации, но и с их способностью продуцировать противовоспалительные цитокины (TGF- β) и модулировать фенотип иммунокомпетентных клеток на системном уровне [213].

Результаты некоторых исследований указывают на возможность количественно обоснованной и многократной пересадки клеток, используя для репопуляции эктопические зоны. Таким образом, варьируя сайты гетеротопической пересадки эндокринного трансплантата, можно продлить его функционирование. Если же клетки (например, островки Лангерганса или тироциты) обладают высокой антигенностью, то для ограничения контакта с макрофагами и лимфоцитами реципиента их можно «упаковывать» в гидрогели [253].

Необходимо также отметить, что стоимость клеточной трансплантации значительно ниже, чем пересадки целого органа. Вышеперечисленные обстоятельства, по мнению некоторых специалистов, свидетельствуют о том, что в недалеком будущем клеточная терапия может стать магистральным направлением не только трансплантологии, но и медицины в целом [90, 139, 324].

Встречающиеся в литературе сведения относительно недостатков клеточной трансплантации связаны с техническими трудностями выделения и культивирования эндокринных тканей, трансплантацией недостаточного их количества, выраженным нефро- и гепатотоксическим действием иммуносупрессивных препаратов, оказывающих крайне неблагоприятное влияние на иммунологический статус реципиента; отторжением трансплантата и медленной его неореваскуляризацией [19, 45, 85, 58, 66, 136, 203]. При этом следует отметить, что гиперострое отторжение не является проблемой в случае использования клеточных или тканевых трансплантатов, так как нет воссоединения кровеносных сосудов реципиента и донор-

ского органа, однако сохраняется возможность острого отторжения ткани путем клеточно-опосредованного иммунного ответа. Как стало известно, мононуклеарные клетки — доминирующая популяция, опосредующая острое отторжение аллографтов, в то время как для ксенографтов характерна эозинофильная инфильтрация [261]. Пусковым механизмом агрессивных иммунологических реакций на трансплантированную ткань является процесс ее распознавания и «опознания» как чужеродной. Описаны два пути презентации донорского антигена иммунной системе реципиента: прямой (антигенпредставляющие клетки → выброс Th1-цитокинов) и непрямой (процессинг чужеродного антигена → выброс Th1- и Th2-цитокинов) [228]. Несомненный интерес представляет исследование J. S. Bromberg, B. Murphy (2001) [170], которые сформулировали одну из парадигм трансплантологии — цитокины Т-хелперов 1-го типа (IL-2 и IFN-g) являются медиаторами острого отторжения, а Th2-цитокины (IL-4 и IL-10) могут играть защитную роль и облегчать индукцию толерантности организма к трансплантату. При ксенотрансплантации между близкородственными видами (крысы и мыши) была показана прямая презентация донорского антигена посредством взаимодействия между донорскими молекулами адгезии ICAM-1 и лимфоцитами хозяина [202]. Вместе с тем при аллотрансплантации островков поджелудочной железы, полученных от HLAII-дефицитных (C2D) мышей, установлена зависимость их отторжения от CD4 Т-лимфоцитов, что указывало на непрямой способ презентации антигена [231]. Таким образом, принятая ранее концепция детерминированности иммунного ответа главным комплексом гистосовместимости донора либо реципиента в зависимости от их филогенетического родства в случае неваскуляризированных трансплантатов является спорной.

В связи с вышеизложенными трудностями, в настоящее время особую ценность приобрела клеточная трансплантация с применением различных иммуноизолирующих методов [171, 308]. С этой целью разные авторы предлагали использовать естественные биологические (брюшина, мозговые и амниотические оболочки) и искусственные (политетрафторэтилен, дакрон, тефлон, полиакрилат, купрофан) диффузионные камеры [53, 229]. Вместе с тем до настоящего времени не существует единого стандарта в отношении выбора материала для иммобилизации культуры тироцитов, отсутствуют обоснованные рекомендации об оптимальных параметрах диффузионных камер (форме, размерах, диаметре пор, биосовместимости, влиянии на иммобилизованную культуру клеток) [177]. Как показали данные литературы последних лет, продолжается поиск иммунологически выгодных локусов для пересадки культуры тироцитов, изучена возможность помещения их в мышцы и большой сальник [25, 100, 226], под капсулу печени и почек [110], в желудочки мозга и воротную вену [243, 283], интраперитонеально [52], в подкожную жировую клетчатку [49], переднюю

камеру глаза [18], яичко [236, 336], тимус [232, 376], надпочечник, в заживающую гранулирующую рану и красный костный мозг [79, 98]. Следует, однако, отметить, что во многих из предложенных зон для трансплантации наступала быстрая гибель алло- и ксенотрансплантата вследствие отторжения в течение первых суток и недель [261], а некоторые разработанные в эксперименте и иммунологически выгодные методы пересадки крайне травматичны и связаны с потенциальным риском для здоровья реципиента (желудочки головного мозга, передняя камера глаза, воротная вена, тимус, надпочечник). Поэтому необходимо продолжать поиск эффективных методов иммуноизоляции трансплантируемых культур тироцитов и индукции толерантности на уровне организма, а также изучение прогениторных клеток (эмбриональных, мезенхимальных, би- и унипотентных), способных дифференцироваться в эндокринные клетки.

Следует отметить, что в настоящее время вопрос использования эмбриональных и мезенхимальных стволовых клеток остается спорным в отношении эндокринных тканей. В литературных источниках имеются противоречивые данные о возможности дифференцировки клеток стромы костного мозга [301] или эмбриональных стволовых клеток [146, 242] в β -клетки, продуцирующие инсулин. Для других эндокринных желез (надпочечники, щитовидная железа, семенники) подобная трансдифференцировка не описана, однако гипотеза существования недифференцированных клеток-предшественников в эндокринных железах, осуществляющих регенерацию клеточной популяции на протяжении жизни, в настоящее время начинает подкрепляться фактическим материалом. Обеспечивая необходимое микроокружение для таких клеток, что возможно при эктопической пересадке, либо трансплантируя их гетеротопически совместно с гормонпродуцирующими клетками, можно добиться полной репарации утраченной эндокринной функции. При комбинировании методов проточной цитофлюориметрии и клонального анализа в работе A. Suzuki et al. (2004) [353] было показано, что кандидатами на роль островковых стволовых клеток могут быть клетки, экспрессирующие рецептор к фактору роста гепатоцитов c-Met и не экспрессирующие гемопоэтические и эндотелиальные антигены. F. Mitani et al. (2003) [360] обнаружили в коре надпочечных желез между клубочковым и сетчатым слоями добавочную зону недифференцированных клеток, из которой могут дифференцироваться все три типа клеток супраренальной паренхимы. Согласно данным S. Smeds et al. (1987) в фолликулярном эпителии щитовидной железы также выявлены клетки с высоким пролиферативным потенциалом, вероятно являющиеся стволовыми. По мнению большинства исследователей, выделение стволовых клеток-предшественников, очистка их от контаминирующих популяций, подбор условий их пролиферации и дифференцировки, трансплантация в условиях индукции толерантности — будущее эндокринной трансплантологии.

С целью продления жизни трансплантатов были предприняты попытки иммуноизоляции клеточного материала путем его макро- и микроинкапсулирования, что обусловлено стремлением исследователей исключить иммуносупрессию и, таким образом, снизить риск иммуносупрессивной терапии, а также получить возможность компенсировать нехватку человеческих аллотрансплантатов щитовидной и других эндокринных желез, используя ксенотрансплантаты [97, 366]. А. Р. Monaco, Т. Maki (1996) предлагают для этих целей три основных иммуноизолирующих метода: сосудистые перфузионные и диффузионные методы, макро- и микроинкапсуляции. Все они основаны на одном и том же принципе: эндокриноциты, трансплантированные в биосовместимой и нетоксичной в отношении иммобилизованной в селективно проницаемой мембране культуры клеток, эффективно изолированы от иммунной системы хозяина (лимфоциты, антитела, цитокины и др.), в то время как низкомолекулярные субстанции (нутриенты, электролиты, кислород и биоактивные продукты секреции) проходят через мембрану [266].

Сосудистые перфузионные методы основаны на том, что полупроницаемой мембране придается форма трубки, которая с помощью стандартных хирургических методик «подключается» к системной гемодинамике как артерио-венозный шунт. Сама трубка, в которой находится культура клеток, суспензированная в агарозном или альгинатном гидрогеле, изготавливается из полупроницаемого материала акрила. Это позволяет клеткам постоянно находиться в суспензированном состоянии, быть максимально приближенными к оптимальной оксигенации и получать более адекватное питание [167, 168, 143].

Суть метода макроинкапсуляции в том, что культура клеток помещается в полупроницаемую мембрану, которой придаются различные геометрические конфигурации: сферы, конволюты, трубки, коробки разного объема. Полупроницаемые мембраны изготавливаются из производных полиуретана, полиамида и других полимерных материалов [171]. При этом питание культуры клеток основано на диффузии нутриентов и кислорода из крови или интерстициальной жидкости в зависимости от места трансплантации (рис. 15).

Сотрудниками 2-й кафедры хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета [51] был разработан контейнер, изготовленный на основе производных полиамида и представляющий собой полупроницаемую мембрану с размерами пор 1–2 мкм в диаметре, имеющий длину 25–30 мм и ширину 2–4 мм, что позволило создать условия для достаточной диффузии между кровью и полостью капсулы, а также исключило возможность развития лимфоцитарной и макрофагальной реакции на культуру клеток (рис. 16).

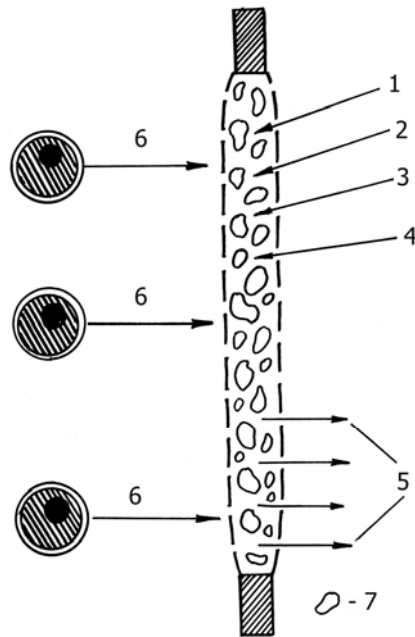


Рис. 15. Схематическое изображение миллипоровой диффузионной камеры (рисунок А. В. Большова):

1 — H_2O ; 2 — $Na^+ Cl^-$; 3 — глюкоза; 4 — протеин; 5 — тироксин, трийодтиронин; 6 — лимфоцит; 7 — тиреоидная ткань

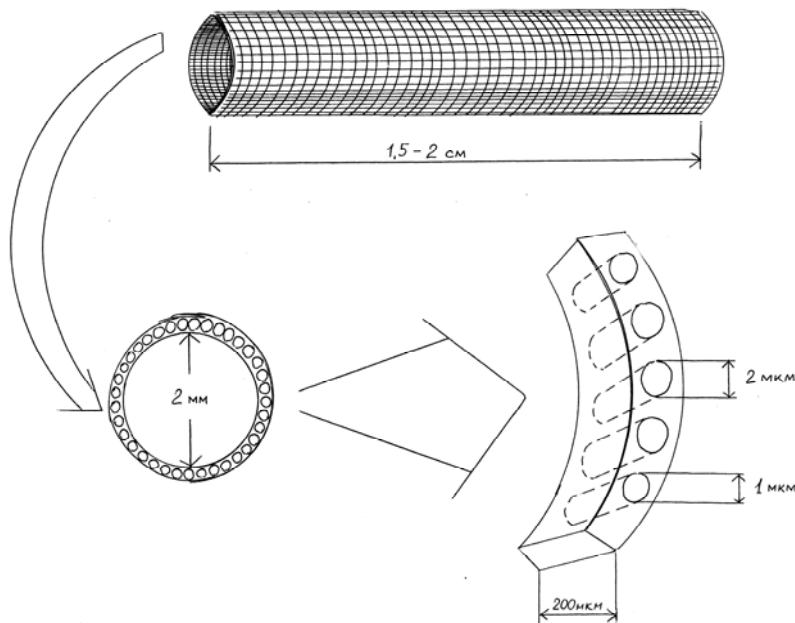


Рис. 16. Схематическое изображение капсулы (рисунок А. В. Большова)

Метод микроинкапсуляции заключается в использовании альгинат-полилизинных (целлюлозных, коллагеновых) микрокапсул с помещенными в них культурами клеток. Однако он имеет ограниченное применение в связи с последующим развитием макрофагальной активации, выделением цитокинов, развитием перикапсулярного воспаления, фиброза и последующей цитокин-индуцированной деструкции клеток [149, 253, 384].

Методы пересадки у разных авторов отличаются, как правило, лишь местом введения культуры клеток щитовидной железы: в прямую мышцу живота, в паренхиму печени и в воротную вену, под капсулу почки и селезенки, в большой сальник, подкожную жировую клетчатку, в заживающую рану, внутрибрюшинно, ретробульбарно, переднюю камеру глаза, желудочки головного мозга, под фасцию недоминирующего предплечья, яичко и т. д. [11, 18, 82, 85, 98, 390]. В то же время результаты таких пересадок все еще далеки от удовлетворительных ввиду выраженной гуморально-клеточной иммуно-опосредованной реакции отторжения, недостаточности условий для питания, развития склероза вокруг трансплантата и его гибели. Вместе с тем исследованиями белорусских ученых был выявлен ряд новых, ранее не изученных закономерностей трансплантации и теоретически, а затем и экспериментально установлена «привилегированная», иммунологически выгодная зона трансплантации — сосудистое русло [112]. Было доказано, что в просвете сосудов и сердца имеются особые условия, позволяющие длительно сохранять жизнеспособность чужеродных тканей с диффузионным и капиллярным типами питания, которые без применения иммуносупрессивной терапии отторгаются в другом микроокружении реципиента.

Получение культуры тироцитов для трансплантации. Вопрос о культивировании клеток щитовидной железы имеет большое значение в связи с потенциальной возможностью использования их для клинической трансплантации больным первичным гипотиреозом, не поддающимся обычной лекарственной терапии. В настоящее время отработаны методики получения жизнеспособной, гормонпродуцирующей культуры тироцитов из алло- и ксеногенных источников, в экспериментах *in vitro* и *in vivo* всесторонне изучены их морфофункциональные свойства [157, 291]. Известно, что основным физиологическим регулятором метаболизма и эндокринной функции щитовидной железы является гипофизарный тиреотропный гормон; синтез и секреция тироксина и трийодтиронина контролируются гипоталамо-гипофизарной системой с использованием принципа обратной связи [105, 138]. Получены данные и о других, не менее важных регуляторах метаболических процессов в клетках щитовидной железы [169]. К ним относятся различные нейротрансмиттеры (ацетилхолин, норэпинефрин, аденозин), местные гормоны (простагландины, атрионатрийуретический фактор), факторы роста (эпидермальный фактор роста, инсулиноподобные факторы роста) и цитокины (интерферон, фактор некроза опухолей). Некоторые исследователи [341] показали, что клеточные культуры щитовидных желез различных экспериментальных животных способны синтезировать моно- и дийодтирозин, тироксин. Этот факт весьма интересен в том плане, что клеточная культура щитовидной железы, лишенная гипоталамо-гипофизарных регуляторных влияний, способна синтезировать гормоны. Однако тем самым опровергается гипотеза о том, что клеточные культуры

желез внутренней секреции не способны проявлять свою эндокринную функцию [117, 374]. В связи с этим особого внимания заслуживает культивирование эндокринной ткани для последующей ее трансплантации при гормональной недостаточности [2].

Разработаны новые и усовершенствованы известные методики по выращиванию клеточной культуры щитовидной [48, 100, 110, 155], поджелудочной железы [100, 121], надпочечников [50], семенников и гипофиза [117]. Значительное количество исследований посвящено решению проблемы, касающейся снижения иммуногенности пересаживаемой ткани, при этом оказалось, что длительного функционирования имплантируемых эндокринных клеток можно добиться без иммуносупрессии путем предварительного культивирования донорского материала *in vitro*. Было доказано, что в процессе культивирования создаются условия для преимущественного роста именно эндокринных клеток, в то время как стромальные и большая часть антигенпрезентирующих клеток гибнут, то есть происходит спонтанная очистка от антигенного балласта и «лишних» клеток [209, 341]. При этом, в свете наблюдений о возможности прямой презентации ксеноантигена клеткам-респондерам [358], данный метод модификации иммуногенности является адекватным как при алло-, так и при ксенотрансплантации. Кроме того, V. A. Patel et al. (2003) [252] считают целесообразным проводить культивирование тиреоидной ткани *in vitro* для проверки ее функциональной способности и стерильности.

По мнению многих авторов, наиболее оптимальным источником получения культуры тироцитов считается неонатальная и фетальная ткань человека, которая обладает значительным терапевтическим потенциалом и рядом уникальных свойств: быстротой пролиферации и роста, адаптацией к новым условиям существования и легкостью образования связей с тканями реципиента [48, 100, 243]. Однако, несмотря на явные преимущества, получение культуры клеток плодов и новорожденных человека имеет свои существенные недостатки: дефицит аллогенного материала, что не позволяет создать достаточный банк культуры клеток, религиозные и морально-этические проблемы, трудоемкий протокол обследования доноров на широкий спектр тяжелых, а порой и смертельных инфекций (ВИЧ, гепатиты В, С, D, герпес). В связи с этим несомненный интерес представляют исследования, в которых было показано, что предварительное культивирование чужеродной ткани щитовидной железы может значительно продлевать ее выживание в организме аллогенного и ксеногенного хозяина при последующей трансплантации. Это связано, согласно гипотезе Лафферти, с элиминацией так называемых «лейкоцитов-пассажира» — клеток-костимуляторов иммунного ответа, которые играют большую роль в развитии посттрансплантационных осложнений [102, 209, 308]. Существует также мнение, что культивирование улучшает выживаемость трансплантата не за

счет уменьшения числа антигенпрезентирующих клеток, а за счет снижения экспрессии антигенов первого класса главного комплекса гистосовместимости [90, 388], а также способности неонатальной иммунной системы проявлять Th2-доминирующий цитокиновый ответ и индуцировать созревание преимущественно Th2CD4-клеток [183, 198].

Таким образом, на современном уровне развития клинической трансплантологии использование эндокринной ткани только после предварительной иммуноальтерации способно обеспечить длительное функционирование пересаженных клеток в условиях аллогенной биологической системы без применения иммуносупрессии. Использование в качестве донорского материала плодных тканей, в качестве метода иммуноальтерации — культивирования, а в качестве иммуноизоляции — методов макро- и микроинкапсуляции позволяет обоснованно надеяться на достижение длительного метаболического эффекта.

Применяемые в настоящее время методики выделения и культивирования культуры клеток щитовидной железы во многом схожи и отличаются лишь по способу ферментации тиреоидной ткани (для этих целей используются растворы коллалитина, трипсина, коллагеназы) и составу культуральной среды [100, 155]. В качестве донорского материала могут использоваться щитовидные железы трупов плодов человека 15–20-недельного срока внутриутробного развития (спонтанные выкидыши, прерывание беременности по медицинским показаниям), новорожденных поросят, плодов свиньи 2,5-месячного и плодов крупного рогатого скота 3–4-месячного сроков внутриутробного развития, а также некоторых других ксеногенных доноров [59, 81, 125]. В лаборатории культур тканей НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ была разработана одна из методик получения флотирующей культуры тироцитов из щитовидной железы плодов человека и животных [111]. Авторы использовали щитовидную железу трупов плодов человека 4–5-месячного срока внутриутробного развития, плодов свиньи 2,5-месячного срока и плодов крупного рогатого скота 3–4-месячного срока внутриутробного развития. В качестве предварительной подготовки железу измельчали, подвергали обработке коллалитином, для культивирования использовали 15%-ную сыворотку крупного рогатого скота, после чего взвесь культуры вводили под местной анестезией в прямую мышцу живота реципиента. В результате аллотрансплантации культуры тироцитов у пациентов, которым не удавалось компенсировать гипотиреоз в достаточной мере с помощью медикаментозной терапии, в посттрансплантационном периоде наступило значительное улучшение субъективного и объективного статуса, однако отчетливый лечебный эффект пересадки отмечался только на протяжении 1,5–2 месяцев.

Сотрудники Харьковского института проблем криобиологии и криомедицины разработали свой вариант ксенотрансплантации с использова-

нием органной культуры эндокринных желез новорожденных поросят [62, 117]. Органную культуру для пересадки получали следующим образом: выделенный в стерильных условиях эндокринный материал в течение 5 сут культивировали при температуре 37 °С в среде, содержащей эмбриональную телячью сыворотку и антибиотики широкого спектра действия. Стерильные образцы подвергали криоконсервации на программном замораживателе и по мере надобности ксенокультуру размораживали, меняли консервирующий раствор на физиологический и проводили пересадку в подкожную жировую клетчатку передней брюшной стенки. При этом одноразовую дозу вводимой культуры при средней и тяжелой формах первичного гипотиреоза подбирали из расчета: одна щитовидная железа на 2–2,5 кг массы реципиента. Через две недели после трансплантации определяли уровень тиреоидных гормонов в крови, после чего в зависимости от состояния пациента подбирали схему снижения дозы заместительных гормональных препаратов. К сожалению, отдаленные результаты описанного метода коррекции тиреоидной недостаточности не приводятся.

Таким образом, проведенный анализ данных литературы показал, что трансплантация ткани и культуры клеток щитовидной железы в хирургическом лечении первичного гипотиреоза еще не получила широкого распространения в клинической практике, так как существует ряд вопросов, которые требуют дальнейшего экспериментального и клинического изучения. Особенно это касается ксеногенной трансплантации культуры тироцитов, на пути реализации которой стоит целый ряд неизученных проблем. Во-первых, еще до конца не решен вопрос выбора оптимального, имеющего сходство химической структуры и антигенной близости со многими белками человека, источника ксеногенной тиреоидной ткани [220, 234]. Во-вторых, существуют трудности в достижении полной и длительной компенсации тиреоидной недостаточности из-за быстрой утраты трансплантатом своей функции вследствие ряда причин: иммунопосредованной деструкции культуры клеток и образования антитиреоидных циркулирующих иммунных комплексов [243, 268], недостаточного количества трансплантированной ткани [157, 291], ишемии трансплантата и дефицита питательных веществ [167, 168], применения с целью иммуносупрессии цитостатиков [337, 335].

В литературных источниках имеются лишь единичные сообщения о клинической алло- и ксенотрансплантации культуры тироцитов пациентам с первичным гипотиреозом, поэтому достоверно судить об эффективности данного метода в клинической практике не представляется возможным [100, 243]. Наряду с этим до настоящего времени не существует четких критериев отбора пациентов с первичным гипотиреозом и показаний для клинической трансплантации ксенокультуры тироцитов, что не позволяет обосновать внедрение метода трансплантации культуры тироцитов в практическое здравоохранение.

Исходя из вышеизложенного, мы провели собственное исследование, предметом которого явилось экспериментальное обоснование возможности длительного сохранения и функционирования макроинкапсулированной ксеногенной тиреоидной ткани в просвете артериального сосудистого русла реципиента без иммуносупрессивной терапии, разработка принципиально нового хирургического метода лечения тиреоидной недостаточности, а также на основании комплексной оценки тиреоидного статуса больных первичным гипотиреозом, определение показаний и противопоказаний для применения разработанного метода в клинической практике [113, 126, 127, 129, 132].

Для решения поставленной задачи с соблюдением строгих правил асептики и антисептики (использовали ламинарный бокс, антисептики, кварцевание) использовали свежeweделенные щитовидные железы неонатальных кроликов (3-го триместра беременности), которые очищали от жировой и соединительной ткани с кровеносными сосудами, переносили в стерильную чашку Петри, содержащую раствор с антибиотиками (пенициллин — 100 Ед/мл, стрептомицин — 100 мкг/мл), разрезали на фрагменты размером 0,1–2 мм, которые заливали 1%-ным раствором коллагеназы и 0,125%-ным трипсина («Merck», Германия) и инкубировали при температуре 27 °С в течение 15 мин с последующим постепенным повышением температуры инкубации до 37 °С в течение 15 мин при периодическом встряхивании (первая фракция). В том случае, если на дне оставались несепарированные фрагменты, их повторно сепарировали с помощью 1%-ного раствора коллагеназы в течение 15 мин при температуре 37 °С в среде 199 с содержанием 0,5%-ной телячьей сыворотки. Следует отметить, что активная трипсинизация нативной тиреоидной ткани приводит к быстрому образованию монослоя тироцитов с недостаточной функциональной активностью [158]. Таким образом, использование комбинации коллагеназы/трипсина с созданием температурного градиента (10 °С) и пролонгирование обработки ткани щитовидной железы со стабилизацией сывороткой позволило получить мелкие кластеры с функциональным ответом на стимуляцию 50 мМЕ тиротропина на уровне 80 %, образующие полный монослой клеток на протяжении 5–10 сут.

Надосадочные фракции тироцитов объединяли, полученную суспензию дважды отмывали средой 199 и доводили до конечной концентрации 150–350 тысяч клеток или их кластеров/мл с помощью соответствующего количества культуральной среды DMEM/F12:IMDM (1:1) с 20%-ной нативной сывороткой крови эмбрионов крупного рогатого скота и помещали в культуральные пластиковые флаконы с ростовой средой, которые затем помещали в CO₂-инкубатор (5 % CO₂) и инкубировали при 37 °С. Культивирование клеточной биомассы проводили на культуральных флаконах с достаточной адгезивной способностью не менее уровня Cell+. Через сутки

после прикрепления клеток производили смену ростовой среды, в дальнейшем — 1 раз в сутки. Прикрепленная фракция представляла собой многочисленные очаги культивируемых агрегатов клеток, вокруг которых формировались однослойные зоны роста эпителиальных клеток (тироцитов), тесно прилегающие друг к другу, неправильной формы. В качестве покрытия для культуральных флаконов использовали стабилизированную человеческим альбумином (5 фракция) тонкопластинчатую коллагеновую подложку, что позволило получить полный монослой тироцитов, представленный тесноприлегающими эпителиальными полигональными клетками, содержащими в цитоплазме мелкую зернистость к 5–12-м сут культивирования (рис. 17).

Для поддержания оптимальной жизнедеятельности клеток, начиная со 2-го дня, в среду культивирования вносили тиротропин в концентрации 70 мМЕ/мл, что приводило к достоверному увеличению количества тироксина в пробах. В то же время, для замедления дестабилизации монослоя в первую неделю культивирования стабилизировали культуру с помощью добавок соматостатина в дозе до 5 Ед/мл. Постепенный рост функциональной активности тироцитов сопровождался их кратерообразной десквамацией с формированием везикулярных структур — микрофолликулов, со 2-й недели культивирования. Тироциты, выстилающие полость фолликулов, в большинстве случаев имели кубическую и призматическую форму, характерную для функционирующих фолликулов зрелой щитовидной железы. Нагрузочные тесты с тиротропином (100 мМЕ/мл) на этой стадии указывали на возможность возрастания функциональной активности культуры на 300–500 % по отношению к исходному на протяжении 2–3 недель.

Высокая метаболическая активность клеток щитовидной железы приводила к быстрой утилизации нутриентов, ростовых и поддерживающих факторов, что вызывало ускоренное старение культуры и препятствовало достижению оптимальных показателей функциональной активности. В качестве дополнительного способа стабилизации культуры начиная с 12 сут культуру адаптировали к снижению температуры до 24 °С в течение 3 сут и столь же постепенным подъемом ее до 37 °С за тот же период. Указанная манипуляция способствовала стабилизации микрофолликулов и тироксин-продуцирующей функции на протяжении 5 недель, в то время как другие методы могут обеспечить стабильность функции тироцитов только в течение 2–3 недель. Наблюдения, проведенные до момента использования культуры для трансплантации, указывали на то, что культура во флаконах находилась в стационарной фазе роста, то есть, при наблюдении в течение 3 сут не происходило микроскопически визуализируемого изменения состава клеточных элементов.

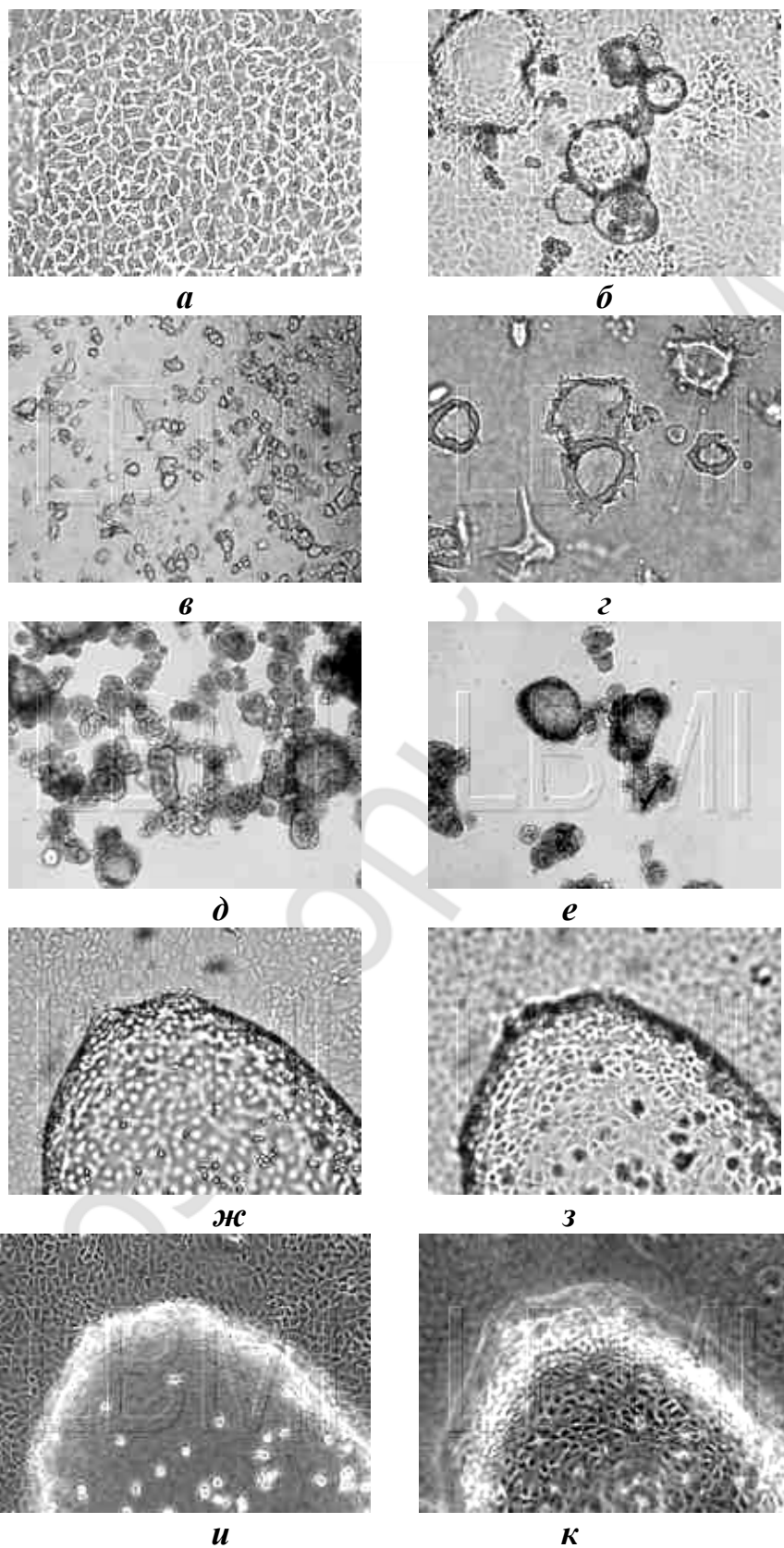


Рис. 17. Тироциты в различных условиях культивирования (фотографии В. А. Горанова): *a* — монослой тироцитов; *б* — тироциты образуют фолликулы; *в, г* — фолликулы тироцитов на коллагене; *д, е* — фолликулы тироцитов на агарозном геле; *ж, з* — фолликул; *и, к* — то же, фазовый контраст

Отбор клеток из флаконов производили с помощью 0,125%-ного раствора трипсина. Культуры освобождали от ростовой среды, отмывали Нерес-буфером и заливали 0,15%-ным раствором трипсина с последующей инкубацией в течение 15 мин при 37 °С, после чего клетки пипетировали и отмывали от реагента культуральной средой RPMI1640 и 10%-ной сывороткой крови эмбрионов крупного рогатого скота. Общий объем клеточной суспензии доводили до 2 мл (в среднем от 250 до 300 тысяч фолликулярных кластеров) с помощью центрифугирования и вводили в микропористый полиамидный контейнер (длина — 1,5–2 см, ширина — 4–5 мм, диаметр микропор — 1–2 мкм), предназначенный для трансплантации, с помощью стерильного шприца. Миллипоровые капсулы стерилизовали радиационным методом (в γ -камере). Для герметизации капсулы использовали стандартный анатомический пинцет, бранши которого разогревали над огнем спиртовой горелки и затем охлаждали (контроль — электрический термометр) до температуры 250 °С. Затем края отверстия макрокапсулы сближали с некоторым усилием до полного сплавления. Контейнер находился в свежей культуральной среде RPMI1640 в специальном термостате при температуре 37 °С до момента помещения в организм реципиента не более 20 мин.

Перед приготовлением культуры тироцитов для трансплантации проводили морфологическую и морфометрическую оценку ткани донорской щитовидной железы. Щитовидная железа неонатальных кроликов была представлена фолликулами округлой и овальной формы различных размеров, стенка их была построена из уплощенного кубического эпителия (рис. 18). В отдельных фолликулах определялся темно-окрашенный коллоид. Ядра тироцитов были гиперхромные, крупные, цитоплазма выражена слабо, однако местами определялась ее вакуолизация. Между фолликулами было отмечено большое количество эритроцитов.

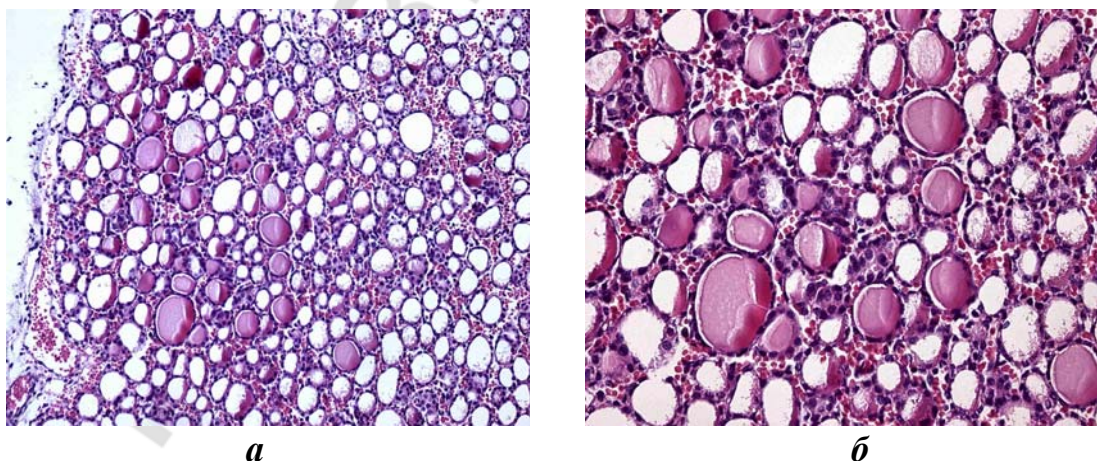


Рис. 18. Донорская щитовидная железа новорожденного кролика.

Микрофото. Окраска: гематоксилин-эозин:

a — УВ — 20, ОК — 10; *б* — УВ — 40, ОК — 10

Для нормального гистологического строения фолликулов донорской щитовидной железы новорожденного кролика были характерны следующие морфометрические параметры: площадь — $(2394,0 \pm 80,2)$ мкм², периметр — $(180,8 \pm 3,1)$ мкм, площадь коллоида — $(1260,0 \pm 59,3)$ мкм², индекс Klein's — $(55,7 \pm 0,9)$ мкм, индекс накопления коллоида — 3,1. Большинство фолликулов имели не сильно вытянутую овальную форму, коэффициент элонгации составил $1,40 \pm 0,02$. Средняя высота тиреоидного эпителия составляла $(8,9 \pm 0,2)$ мкм, площадь ядер — $(44,7 \pm 1,4)$ мкм², показатель ядерно-цитоплазменного отношения — 1 : 0,3. Тироциты имели овальную форму с коэффициентом элонгации $1,45 \pm 0,04$, площадью $(148,8 \pm 5,4)$ мкм² и средним диаметром $(14,6 \pm 0,3)$ мкм.

Таким образом, разработанный способ позволил получить функционально-активную и высокоочищенную культуру ксеногенных тироцитов из щитовидной железы неонатальных кроликов с последующей макроинкапсуляцией, что дает основание утверждать о возможности его реализации в клинической практике с целью лечения тяжелых форм послеоперационного гипотиреоза (Способ получения культивируемых ксеногенных тироцитов для лечения гипотиреоза: заявка на пат. Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61 К 35/55 / С. И. Третьяк, В. А. Горанов, В. Я. Хрыщанович; заявитель Бел. гос. мед. ун-т. № а 20080769; заявл. 12.06.08; опубл. 28.02.10 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2010. № 1 (72). С. 9).

Необходимым этапом разработки данного направления хирургического лечения гипотиреоза является экспериментальное обоснование и разработка технологии ксенотрансплантации тироцитов в сосудистое русло, с последующей оценкой их жизнеспособности и секреторной активности, что и послужило предметом нашего дальнейшего исследования.

Всего было проведено 23 хронических опыта на половозрелых беспородных собаках обоего пола массой от 12 до 19 кг, которым было выполнено 19 оперативных вмешательств в соответствии с требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными. Культура тироцитов была приготовлена с использованием 160 щитовидных желез неонатальных кроликов. Животных содержали в условиях вивария под клиничко-ветеринарным наблюдением. Для обезболивания применяли внутривенную анестезию 1%-ным раствором тиопентала натрия, который вводили в дозе (70 ± 2) мг на 1 кг массы тела. Операции выполнялись с соблюдением правил асептики и антисептики, антибиотика, антикоагулянты и иммунодепрессанты не использовались. Все животные находились в одинаковых условиях с естественной 12-часовой сменой света и темноты и получали ежедневно одно и то же количество пищи и воды. Забор крови для оценки выбранных гормональных и биохимических показателей проводили из кубитальной вены до трансплантации, а также через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 недель после. Опытных и интактных животных выводили из экспери-

мента в разные сроки согласно протоколу исследований. Всего было выполнено 2 серии опытов (табл. 30).

Таблица 30

Характеристика материала и серий экспериментальных исследований

Задачи исследования и характеристика эксперимента	Кол-во опытов
1-я серия: контрольные группы животных:	
а) интактные собаки	4
б) собаки с экспериментальным гипотиреозом (тотальная тиреоидэктомия)	3
2 серия:	
а) изучение влияния трансплантированной ксенокультуры тиреоцитов в абдоминальный отдел аорты на течение экспериментального гипотиреоза у собак	11
б) изучение влияния трансплантированной ксенокультуры тиреоцитов в бедренную артерию на течение экспериментального гипотиреоза у собак	5
<i>Всего</i>	23

Необходимым условием для более достоверной оценки экспериментальных данных, касающихся тиреоидной недостаточности и ее трансплантационного лечения, было создание адекватной и стабильной модели гипотиреоза, поскольку еще W. Halsted сформулировал принцип, указывающий на то, что резкая потребность организма в функции пересаживаемого органа значительно улучшает результат пересадки [226]. Экспериментальную модель первичного гипотиреоза создавали путем тотальной тиреоидэктомии, в результате чего достигали 100%-ной его воспроизводимости к 3–4 неделям от начала опыта. У собаки производили срединный разрез на шее длиной до 6 см от щитовидного хряща книзу, не доходя на 2 см до яремной вырезки грудины. Продольные мышцы шеи (грудино-подъязычные) разъединяли тупым путем и обнажали трахею. По бокам от трахеи определялось сосудисто-нервное влагалище, в толще которого пальпаторно находили удлинённой формы щитовидную железу, которую выпрепаровывали из ложа. Тщательно выделяли верхнюю и нижнюю щитовидные артерии, входящие в верхний и нижний полюсы щитовидной железы. Сосуды перевязывали Vicryl 5/0 и пересекали, после чего железу удаляли. Во время удаления щитовидной железы верхние паращитовидные железы после их обнаружения сохраняли. Продольные мышцы шеи сшивали кетгутowymi швами 4/0, кожу — шелковыми 4/0 (рис. 19).

У всех животных после тотальной тиреоидэктомии при скеннировании в области ложа щитовидной железы накопления радиофармпрепарата выявлено не было, что исключало наличие у реципиента эктопической или резидуальной тиреоидной ткани. Однако уже через 15–20 мин после внутривенного введения Tc^{99m} определялась зона интенсивного накопления изотопа в проекции слюнных желез (рис. 20).

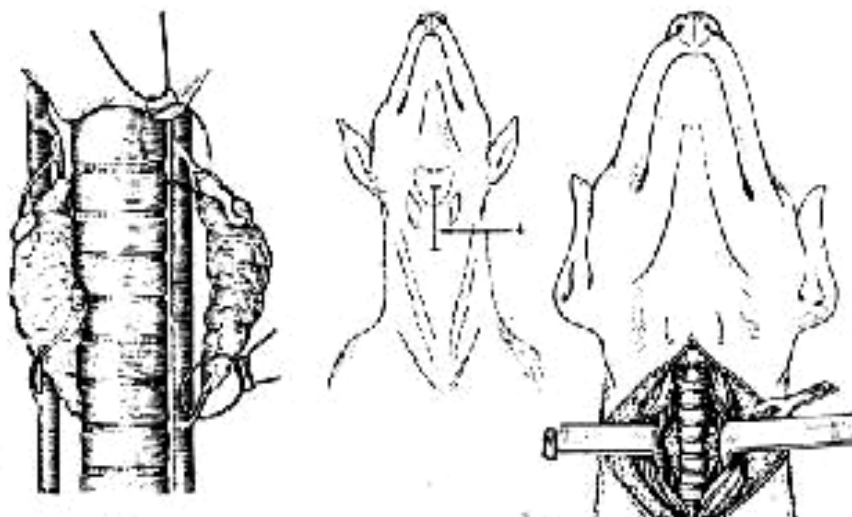


Рис. 19. Схема тиреоидэктомии

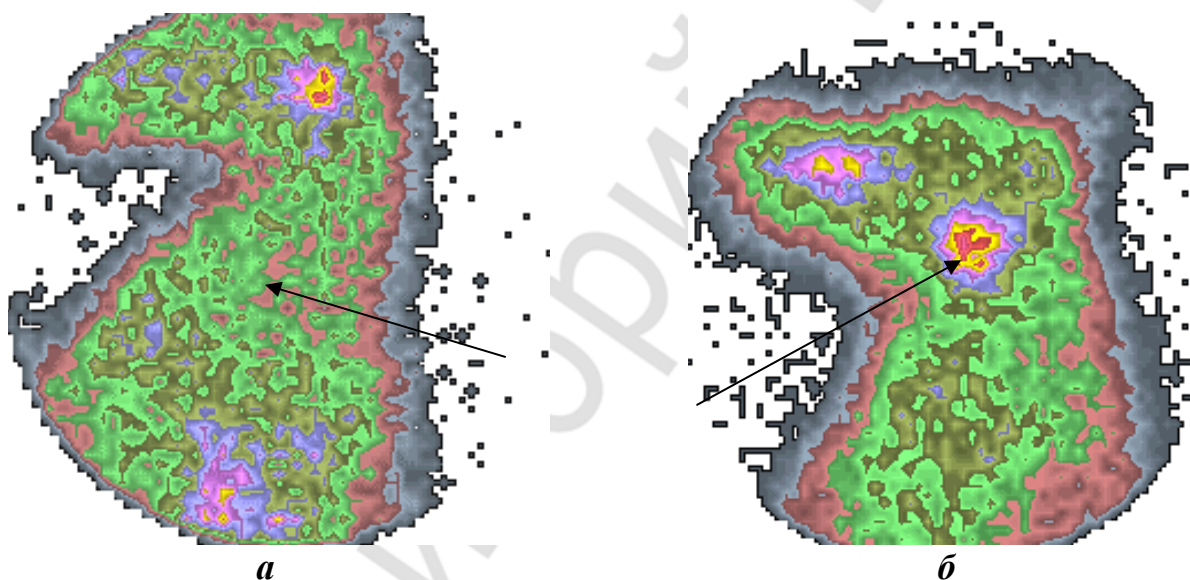


Рис. 20. Сцинтиграммы с Tc^{99m} в γ -камере Dyna Camera Series 5:
 а — ложа щитовидной железы; б — слюнных желез

Щитовидные железы собак-реципиентов после тотальной тиреоидэктомии подвергали гистологическому исследованию. При окраске гематоксилин-эозином ткань щитовидной железы была представлена однотипными фолликулами, незначительно отличающимися по размерам и форме. Стенка фолликулов была образована уплощенным кубическим эпителием, расположенным на базальной мембране, окутанной капиллярами. Ядра клеток фолликулярного эпителия имели округлую или овальную форму. Большинство фолликулов было заполнено умеренно окрашенным коллоидом. Фолликулы со слабо окрашенным коллоидом имели хорошо выраженную вакуолизацию. Среди эпителиальных клеток в стенке фолликулов изредка встречались парафолликулярные светлые клетки и клетки Лангендорфа с темно-окрашенной цитоплазмой. В соединительной ткани между

фолликулами определялись сосуды, заполненные форменными элементами крови (рис. 21).

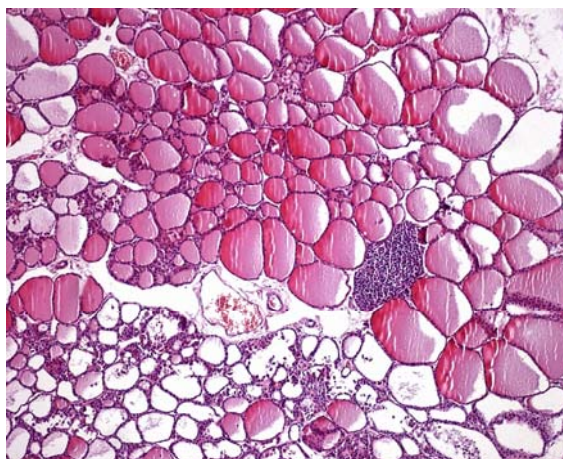


Рис. 21. Щитовидная железа собаки-реципиента. Микрофото.
УВ — 10, ОК — 10. Окраска: гематоксилин-эозин

Для нормальной щитовидной железы собаки были характерны определенные параметры: индекс накопления коллоида ($d/2h$, где d — средний диаметр фолликула, h — средняя высота тироцита) составлял 4,9, индекс Klein's (средний диаметр фолликула) — $(90,0 \pm 3,1)$ мкм [1]. В железе преобладали фолликулы овальной, но не сильно вытянутой формы, коэффициент элонгации (отношение наибольшего диаметра фолликула к наименьшему) равнялся $1,4 \pm 0,02$, площадь поперечного сечения составила (6857 ± 497) мкм², периметр — $(298,7 \pm 10,6)$ мкм. Косвенным критерием в оценке функциональной активности щитовидной железы может служить и количество коллоида в просвете фолликула, о котором мы судили, анализируя площадь и периметр просвета фолликула — (4224 ± 357) мкм² и $(232,3 \pm 9,6)$ мкм, а также высота тиреоидного эпителия — $(9,0 \pm 0,2)$ мкм. В выборке из 100 измеренных фолликулов по среднему диаметру (приведенному) преобладали фолликулы с диаметром до 83 мкм. Максимальный диаметр фолликула был равен $(106,3 \pm 3,9)$ мкм, минимальный — $(74,9 \pm 2,7)$ мкм. Организация популяций фолликулов по форме, диаметру и площади, цито- и кариометрические параметры тироцитов характеризовались определенными значениями информационных показателей, определяющих особенности строения нормальной щитовидной железы. В выборке из 100 измеренных тироцитов преобладали клетки со средней площадью $(108,2 \pm 3,2)$ мкм², показатель элонгации составлял $(1,6 \pm 0,1)$, периметр — $(40,9 \pm 0,6)$ мкм, индекс Klein's — $(12,5 \pm 0,2)$ мкм. В выборке из 100 измеренных ядер тироцитов преобладали ядра со средней площадью $(28,3 \pm 2,4)$ мкм², показатель элонгации составлял $1,7 \pm 0,1$, периметр — $(21,7 \pm 0,8)$ мкм, индекс Klein's — $(7,2 \pm 0,3)$ мкм. Показатель ядерно-цитоплазменного отношения составлял 1 : 0,3.

Таким образом, предложенная экспериментальная хирургическая модель гипотиреоза является технически легко выполнимой, радикальной, физиологичной и приближенной к клиническим условиям. Согласно нашим данным, медикаментозный метод моделирования гипотиреоза, несмотря на свою простоту, является менее предпочтительным ввиду его нестабильности и возможного искажения результатов научных исследований [130].

Для уменьшения вероятности тромбоза капсулу с культурой тироцитов трансплантировали в просвет артериального русла. Собаке-реципиенту производили средне-нижнесрединную лапаротомию. После обнажения и вскрытия забрюшинного пространства выделяли сегмент брюшной аорты между *aa. renalis* и трифуркацией. После пережатия аорты двумя сосудистыми зажимами или зажимом Сатинского рассекали продольно её переднюю стенку длиной 1,0–1,5 см и через этот разрез подшивали к внутренней поверхности двумя П-образными швами *Vycril 7/0* (вне зоны разреза) трансплантат — селективнопроницаемую капсулу с культурой клеток с двумя фиксационными площадками (рис. 22).

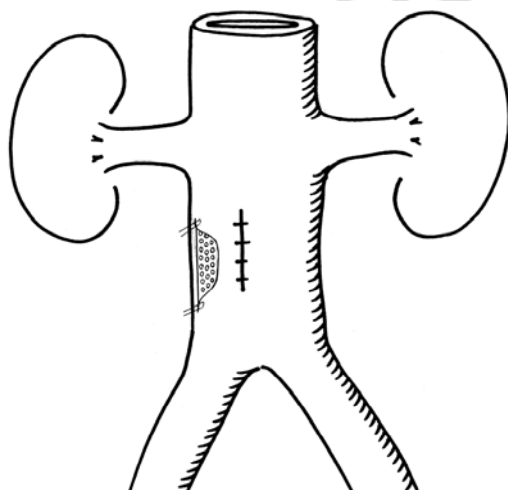


Рис. 22. Схематическое изображение трансплантации культуры тироцитов в брюшную аорту (рисунок А. В. Большова)

После ушивания разреза аорты непрерывным монофиламентным материалом *Vycril 6/0*, снятия бокового зажима аорты, контроля гемостаза и туалета брюшной полости операционную рану ушивали наглухо. Следует, однако, отметить, что разработанный метод имел существенные недостатки, и, в первую очередь, это касалось широкого доступа и травматичности вмешательства, а также потенциальной возможности развития тромбоэмболических осложнений. Разработанный нами и внедренный в клиническую практику малоинвазивный метод имплантации макрокапсулы с культурой β -клеток в глубокую артерию бедра с использованием аутовенозной ангиопластики оказался неприемлем в условиях эксперимента ввиду крайне малого диаметра подкожных вен собаки-реципиента [275]. Поэтому, учитывая вышеперечисленные возможные осложнения и соблюдая прин-

цип малотравматичности оперативного вмешательства, в эксперименте была разработана методика имплантации макроинкапсулированной культуры тироцитов в бедренную артерию собаки-реципиента с использованием ангиопластики синтетическим материалом (политетрафторэтилен) [51].

Продольным разрезом длиной до 5 см по внутренней поверхности одной из нижних конечностей выделяли бедренную артерию, пережимали двумя сосудистыми зажимами, производили продольное рассечение её передней стенки длиной 1,0–1,5 см. Затем выкраивали «заплатку» из синтетического материала («Baren», USA; «Экофлон», Россия) овальной формы размером 1,5 × 0,5 см, к внутренней поверхности которой двумя П-образными швами Vycril 7/0 подшивали контейнер с культурой тироцитов. Производили ангиопластику бедренной артерии сформированной «заплатой», что позволяло увеличить диаметр сосуда в 1,5–2 раза и тем самым снизить риск развития тромбоза и стеноза артерии (рис. 23).

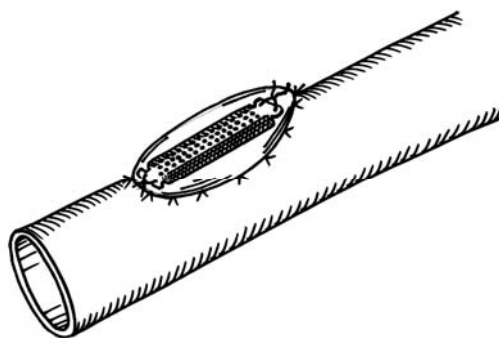


Рис. 23. Схематическое изображение трансплантации культуры тироцитов в бедренную артерию (рисунок А. В. Большова)

После внутрисосудистой ксенотрансплантации культуры тироцитов в первые две недели при неосложненном течении иммунный статус собак соответствовал изменению иммунологической реактивности, наблюдавшейся в ответ на хирургическое вмешательство (воздействие наркоза, стресс, операционная травма) (рис. 24, 25).

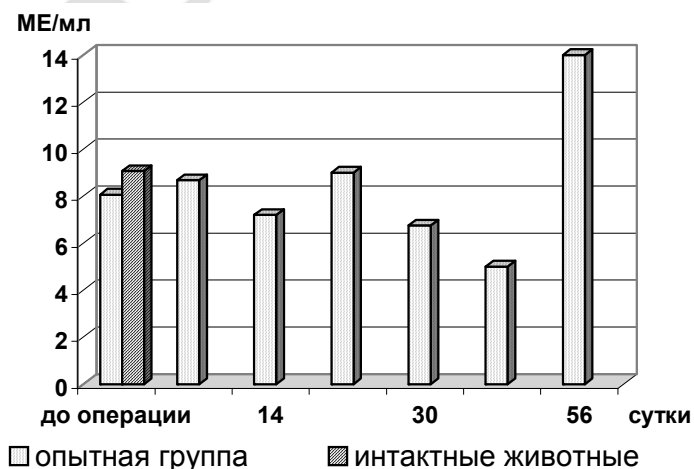


Рис. 24. До- и послеоперационная динамика уровня антител к ТПО в сыворотке крови

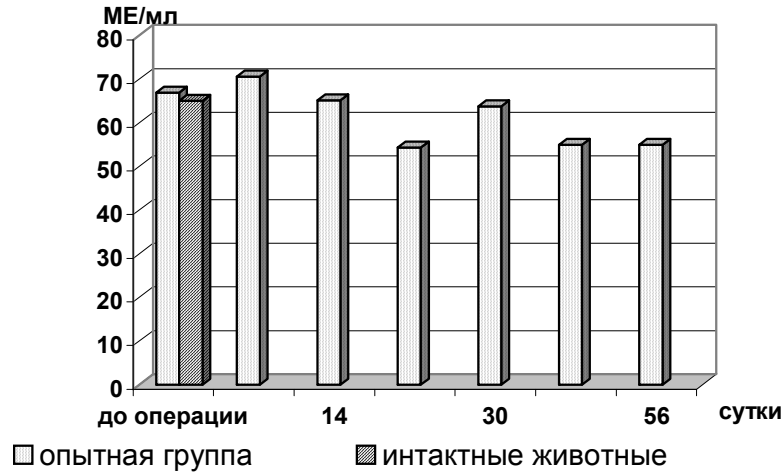


Рис. 25. До- и послеоперационная динамика уровня антител к тиреоглобулину в сыворотке крови

При этом отмечалось нарастание титра антител к тиреопероксидазе — $(8,7 \pm 1,7)$ ME/мл и тиреоглобулину — $(70,6 \pm 10,0)$ ME/мл, которое, однако, не превышало показателей нормы. Восстановление иммунореактивности происходило в основном ко 2 неделе после операции для титра антител к тиреопероксидазе — $(7,2 \pm 2,1)$ ME/мл и к 3 неделе для титра антител к тиреоглобулину — $(54,3 \pm 7,5)$ ME/мл (табл. 31).

Таблица 31

Иммунный тиреоидный статус реципиента до- и после ксенотрансплантации культуры тироцитов

Сутки после операции	АТ/ТПО (ME/мл)	АТ/ТГ (ME/мл)
0 (тотальная тиреоидэктомия)	$8,0 \pm 2,2$	$66,9 \pm 7,1$
7	$8,7 \pm 1,7$	$70,6 \pm 10,0$
14	$7,2 \pm 2,1$	$65,1 \pm 8,7$
21	$9,0 \pm 2,9$	$54,3 \pm 7,5$
30	$6,8 \pm 3,9$	$63,8 \pm 10,7$
42	–	$55,00 \pm 6,48$
56	$14,00 \pm 1,75$	$55,00 \pm 7,25$

Согласно современным данным, одним из недостатков I^{131} в радиоизотопной визуализации трансплантата щитовидной железы является сравнительно высокая лучевая нагрузка как на весь организм, так и на сам трансплантат, продолжительное время исследования, невозможность наблюдения за функционированием тиреоидного трансплантата в динамике, противопоказания при обследовании детей, беременных, кормящих матерей [44]. Короткоживущий изотоп I^{132} имеет ряд преимуществ по сравнению с I^{131} , но обладает значительным жестким γ -излучением [5, 9]. Указанные предпосылки послужили основанием для проведения собственного исследования с целью визуализации и изучения структурно-функциональных особенностей ксенотрансплантата щитовидной железы путем применения

короткоживущего изотопа Tc^{99m} (определение ионзахватывающей функции и скеннирование). Это позволило значительно снизить лучевую нагрузку (энергия γ -квантов не превышала 140 кэв, отсутствовало β -излучение), упростить методику обследования и сократить сроки исследования.

Исследование захвата Tc^{99m} через 3 и 6 мес. после ксенотрансплантации культуры тироцитов в абдоминальный отдел аорты и бедренную артерию реципиента выявило изолированную область интенсивного накопления радиофармпрепарата в проекции трансплантата. На 15-й мин исследования в тиреоидном ксенотрансплантате отмечался сравнительно высокий процент накопления Tc^{99m} (1,44 % на 1 г ткани по отношению к введенному количеству изотопа), что прямо коррелировало с накоплением в здоровых слюнных железах. При этом интенсивность накопления изотопа в трансплантатах, помещенных как в абдоминальный отдел аорты, так и в бедренную артерию отличий не имела (рис. 26).

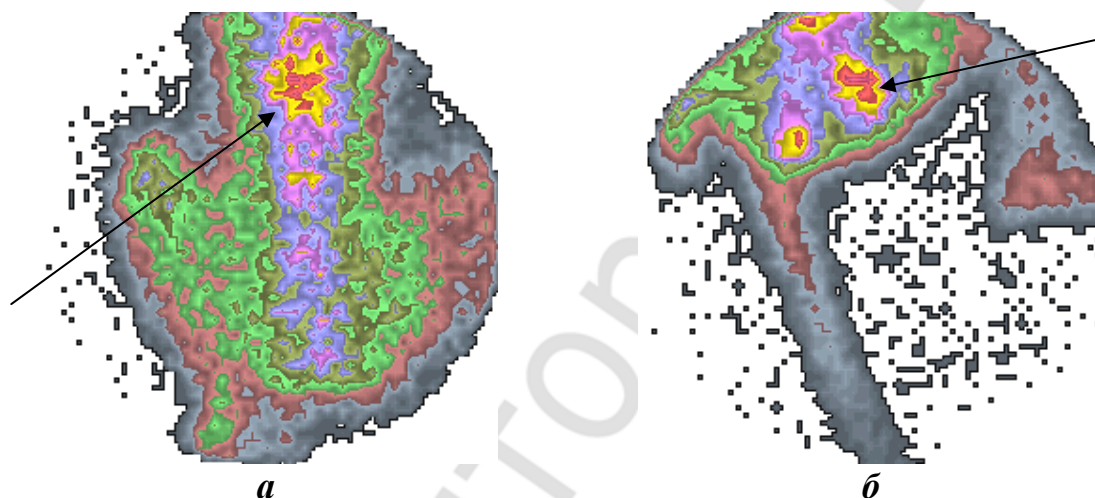


Рис. 26. Сцинтиграммы трансплантата щитовидной железы:

a — в абдоминальном отделе аорты; *б* — бедренной артерии (обозначено стрелками)

Через 1 ч отмечалось максимальное накопление Tc^{99m} — 2,4 %, через 2 ч — 1,9 %, то есть практически в интервале 15 мин — 1–2 ч наступает плато. Затем отмечается постепенное падение активности и через 3 ч в 1 г ткани трансплантата определяется 1,6 % изотопа (рис. 27).

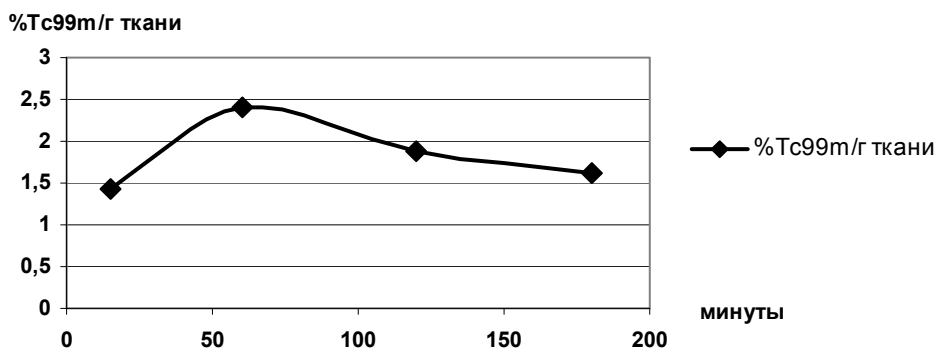


Рис. 27. Динамика накопления Tc^{99m} в ткани тиреоидного трансплантата

Следовательно, наиболее благоприятным временем исследования трансплантата щитовидной железы с помощью Tc^{99m} является промежуток времени через 15 мин – 1 ч после внутривенного введения изотопа. Основное количество Tc^{99m} выводилось почками, и в ткани почек изотоп определялся в течение всего периода исследования. Через 2–3 дня после сцинтиграфии тиреоидный ксенотрансплантат извлекали для гистопатологического исследования. Несмотря на то, что вводимые активности Tc^{99m} -пертехнетата животным были в несколько десятков больше тех, которые применяются в клинической практике (из расчета на 1 кг массы тела), они не вызывали морфологических изменений структуры ксенотрансплантата, а также местных и общих реакций у собак-реципиентов.

В практической работе нередко возникает вопрос о соответствии размеров трансплантата щитовидной железы, определяемых по скенограмме, истинной его величине [75]. Решение этого вопроса крайне необходимо для клинической медицины, в частности, для выбора оптимальной диагностической дозы Tc^{99m} , контроля за ходом посттрансплантационного периода, определения размеров тиреоидного трансплантата и оставшейся после резекции части тиреоидной ткани реципиента. Мы провели сопоставление размеров макроинкапсулированного тиреоидного ксенотрансплантата до операции и по скенограмме — после операции. Во всех случаях вначале измеряли продольный размер макрокапсулы, а затем определяли продольный размер интрасосудистого трансплантата на скенограмме. Размеры области накопления радиофармпрепарата в зоне трансплантации были близки к истинным и составили 2–2,5 см. Наибольшие индивидуальные различия не превышали 0,5 см. Проведенные исследования показали, что скенограмма является прямым отображением тиреоидной ткани и что размеры трансплантата щитовидной железы, определяемые по ней, соответствуют его истинным размерам.

Развитие экспериментального гипотиреоза характеризовалось снижением уровня общего тироксина до $(9,0 \pm 1,9)$ нмоль/л (исходный уровень $(15,0 \pm 1,8)$ нмоль/л), свободного тироксина до $(6,0 \pm 1,7)$ пмоль/л (исходный уровень $(11,5 \pm 1,7)$ пмоль/л) и трийодтиронина до $(0,9 \pm 0,1)$ нмоль/л (исходный уровень $(1,5 \pm 0,1)$ нмоль/л). На 2-е сут после трансплантации культуры отмечался подъем гормональных показателей, близких к эутиреоидным, с последующим их снижением на 7-е сут. Такие колебания гормональных показателей мы связываем с вымыванием из капсулы «базальных» тиреоидных гормонов и развитием адаптационного транзиторного гипотиреоза. Затем (на 14-е сут) была отмечена тенденция к нормализации уровней тиреоидных гормонов: T_4 — $(11,5 \pm 2,4)$ нмоль/л; $F T_4$ — $(8,5 \pm 2,0)$ пмоль/л; T_3 — $(1,1 \pm 0,1)$ нмоль/л. Показатели, близкие к эутиреоидным, были достигнуты на 21-е сут после трансплантации (T_4 — $(14,1 \pm 1,5)$ нмоль/л;

F T₄ — (11,1 ± 1,6) пмоль/л; T₃ — (1,3 ± 0,1) нмоль/л) и прослеживались на протяжении 3 мес. (рис. 28).

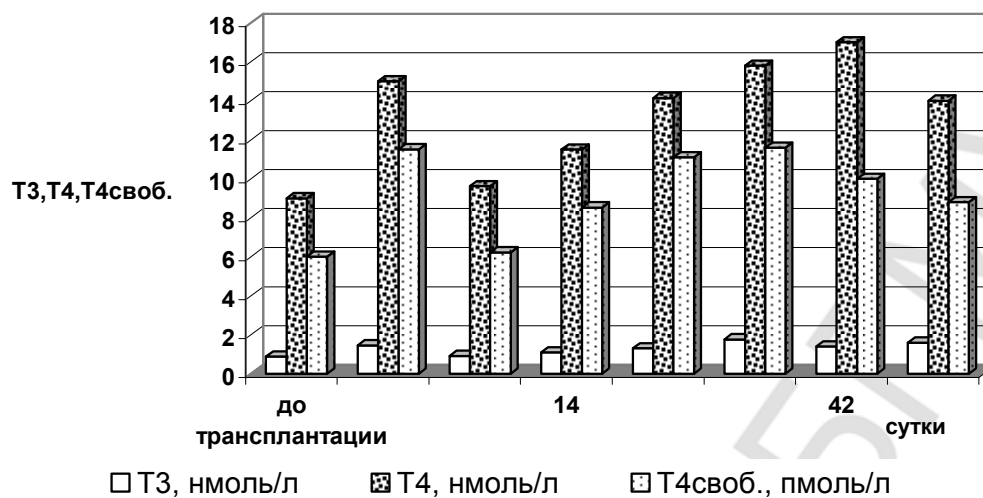


Рис. 28. До- и послеоперационная динамика уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови

Значительных статистических различий в гормональных показателях после ксенотрансплантации культуры тироцитов в абдоминальный отдел аорты и бедренную артерию выявлено не было ($P < 0,05$) (табл. 32).

Таблица 32

Показатели тиреоидного обмена у экспериментальных животных до и после ксенотрансплантации культуры тироцитов

Сутки после операции	T ₃ (нмоль/мл)	T ₄ (нмоль/мл)	F T ₄ (пмоль/мл)
0 (тотальная тиреоидэктомия)	1,5 ± 0,1	15 ± 1,8	11,5 ± 1,7
7	0,9 ± 0,1	9,6 ± 1,9	6,2 ± 1,7
14	1,1 ± 0,1	11,5 ± 2,4	8,5 ± 2,0
21	1,3 ± 0,1	14,1 ± 1,5	11,1 ± 1,6
30	1,8 ± 0,3	15,8 ± 2,5	11,6 ± 3,14
42	1,4 ± 0,1	17,0 ± 2,5	10,0 ± 1,2
56	1,6 ± 0,1	14,0 ± 1,3	8,8 ± 2,1

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие прямой достоверной корреляции между уровнями общего и свободного тироксина ($r = 0,79$; $p = 0,04$). Корреляционная зависимость между уровнями общего тироксина и трийодтиронина была недостоверной ($r = 0,64$; $p > 0,05$). В то же время уровень свободного тироксина прямо коррелировал с уровнем трийодтиронина ($r = 0,75$; $p = 0,05$). Корреляционная зависимость между тиреоидными гормонами и тиреоидными антителами во всех случаях носила обратный характер и была недостоверной.

Развитие гипотиреоза характеризовалось повышением уровня общего холестерина до (4,1 ± 0,7) ммоль/л (исходный уровень (3,9 ± 0,4) ммоль/л) на 7 сут и триглицеридов до 0,6 ммоль/л (исходный уровень (0,5 ± 0,1) ммоль/л)

на 6 сут после операции. В последующие 14 сут после операции показатели общего холестерина и триглицеридов варьировали в широких пределах (0,2–4,6 и 0,1–0,7 ммоль/л соответственно), что, вероятно, можно объяснить стрессовой адаптацией ксенотрансплантата к новым условиям функционирования и недостаточной нутритивной поддержкой из крови. Затем (на 23–24-е сут) была отмечена тенденция к нормализации уровней общего холестерина и триглицеридов (3,9 и 0,27 ммоль/л соответственно), и показатели, близкие к нормальным, прослеживались на протяжении 80 сут (рис. 29).

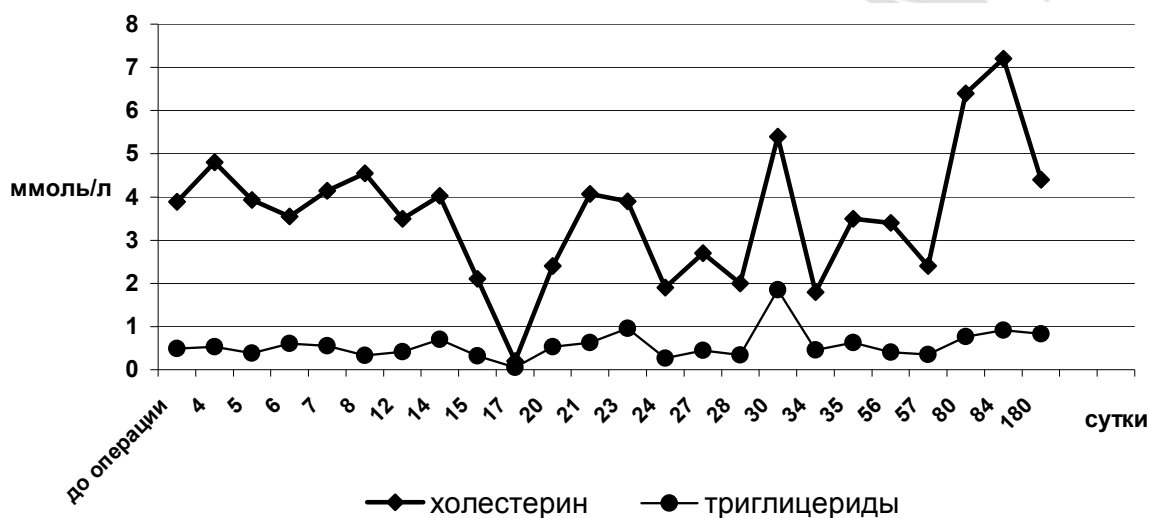


Рис. 29. До- и послеоперационная динамика уровня ОХС и ТГ в сыворотке крови

Проведенный нами корреляционный анализ выявил наличие прямой достоверной корреляции между уровнями холестерина и триглицеридов ($r = 0,69$; $p = 0,0003$).

Макроскопически трансплантат определялся в просвете брюшной аорты реципиента во всех случаях. При исследовании через 1–2 нед. трансплантат был покрыт тонкой пленкой фибрина, а в более поздние сроки (1–2 мес.) он покрывался эндотелиоподобным слоем, переходящим непрерывно со стенки сосуда на трансплантат. Поверхность его была ровной, гладкой, белесоватого цвета. Во всех опытах мы не выявили сужения просвета аорты и отложения тромботических масс в местах фиксации трансплантатов, макроскопически не было отмечено реактивных изменений в интиме сосудов или в окружающих тканях.

При морфологическом исследовании на 7 сут после пересадки в просвете капсулы наблюдалось интенсивное разрастание созревающей грануляционной ткани, между волокнами которой находились группы клеток щитовидной железы, формирующие единичные фолликулы. В просвете некоторых из них располагался коллоид. Размеры фолликулов были различны, форма их округлая или овальная, тиреоидный эпителий — уплотненный, кубический (рис. 30, а, б).

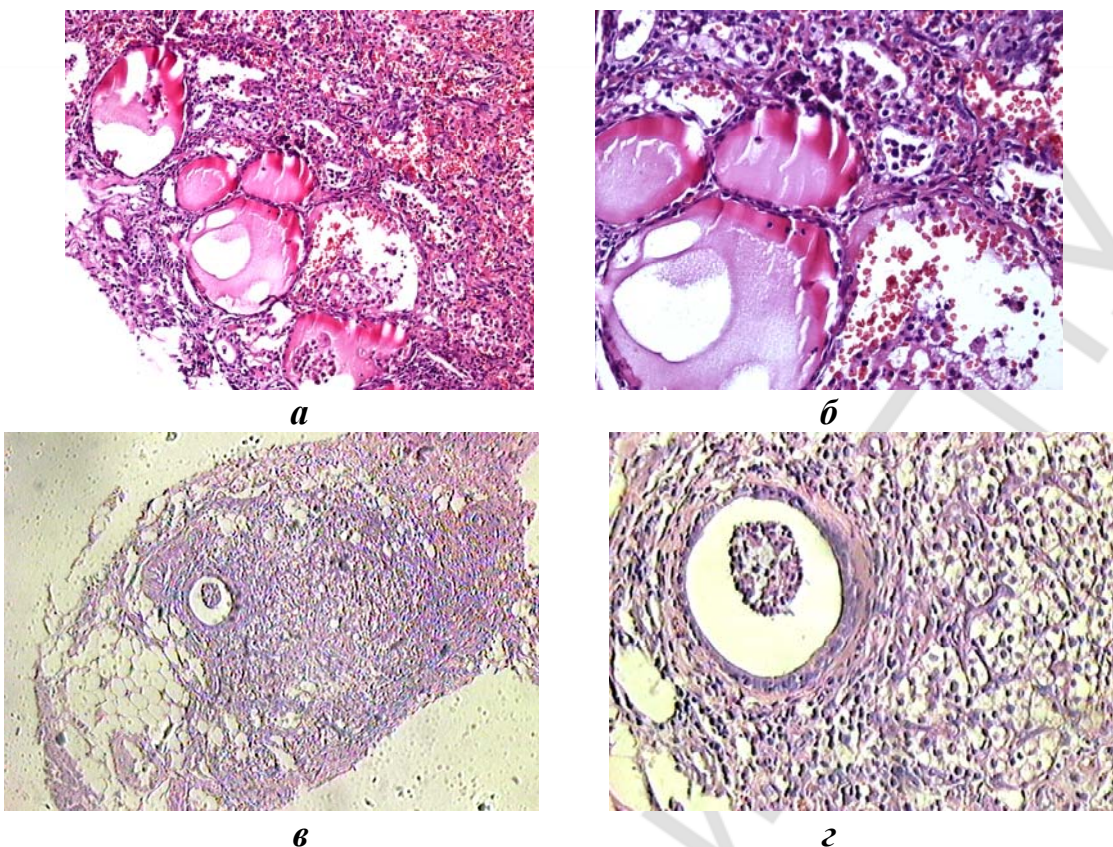


Рис. 30. Трансплантат культуры тироцитов через 7 сут после ксенотрансплантации.

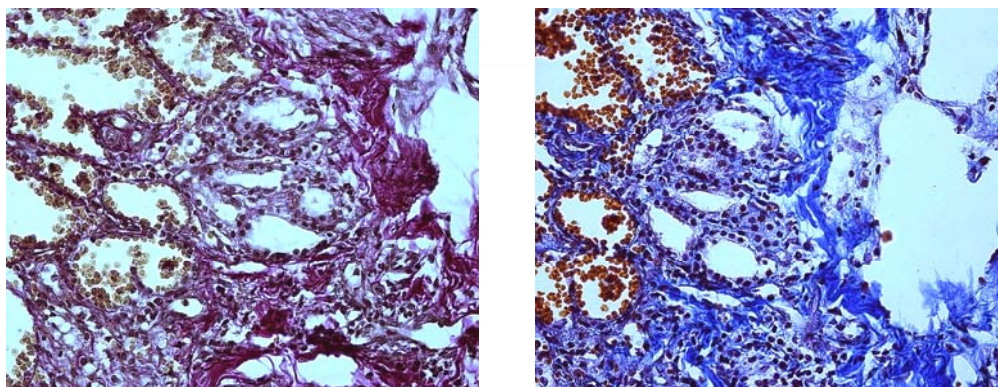
Микрофото. Окраска: гематоксилин-эозин:

a — УВ — 20, ОК — 10; *б* — УВ — 40, ОК — 10; *в* — УВ — 10, ОК — 10; *г* — УВ — 20, ОК — 10

В отдельных участках трансплантата определялись группы клеток щитовидной железы солидного типа, не образующие просвета. Там, где наблюдалась воспалительная реакция, они фолликулов не формировали (рис. 30, *в*, *г*).

Вокруг фолликулов определялись единичные тонкие коллагеновые волокна, в участках без образования фолликулов коллагеновые волокна отсутствовали. В грануляциях было отмечено интенсивное разрастание соединительной ткани (рис. 31).

Морфологические и морфометрические исследования препаратов обнаружили значительное увеличение размеров фолликулов: площадь — (19655 ± 4570) мкм², периметр — $(474,2 \pm 56,3)$ мкм, индекс Klein's — $(143,7 \pm 17,1)$ мкм. Форма фолликулов оставалась прежней (коэффициент элонгации — $1,5 \pm 0,1$), индекс накопления коллоида увеличился до 7,4, площадь и периметр коллоида — до (16292 ± 4373) мкм² и $(428,0 \pm 62,5)$ мкм соответственно. Указанные изменения фолликулов можно связать с нарушением процессов резорбции коллоида и стрессовым снижением функциональной активности трансплантата.



a

б

Рис. 31. Трансплантат культуры тироцитов через 7 сут после ксенотрансплантации.

Микрофото:

a — УВ — 40, ОК — 10, окраска: Ван-Гизон; *б* — УВ — 40, ОК — 10, окраска: MSB

Анализ популяции тироцитов выявил некоторые изменения их структуры. При средней высоте эпителиальных клеток в $(9,7 \pm 0,4)$ мкм происходило уменьшение их площади с $(148,8 \pm 5,4)$ до $(137,9 \pm 5,1)$ мкм² и увеличение коэффициента элонгации с $1,50 \pm 0,04$ до $1,7 \pm 0,1$ (форма тироцитов стала более уплощенной). Кариометрический анализ выявил значительное уплощение ядер (коэффициент элонгации — $1,9 \pm 0,2$) и умеренное увеличение их площади с $44,7 \pm 1,4$ до $49,7$ мкм². Кроме того, наблюдалось незначительное изменение ядерно-цитоплазменного отношения.

Таким образом, ткань щитовидной железы через 7 сут после пересадки сохраняла исходную структуру. В ложе трансплантата наблюдалась умеренная лейкоцитарная инфильтрация, что можно было расценить как воспалительную реакцию в ответ на операцию. Морфометрический анализ свидетельствовал о наличии перестройки тиреоидного ксенотрансплантата, характеризующей некоторое снижение его активности и адаптацию к новым условиям функционирования.

Через 14 сут после пересадки в просвете капсулы располагался ряд фолликулов, активно секретирующих коллоид, окрашенный в розовый цвет. По периферии коллоида отчетливо выявлялись резорбционные вакуоли. Фолликулы имели различные размеры и форму, выстилающий их эпителий — кубический, местами уплощенный. Воспалительной реакции отмечено не было, хотя имелись участки некротизированной эластической ткани аорты с большим количеством свежих эритроцитов. В адвентиции наблюдалась инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками. Местами фолликулы формировали ткань щитовидной железы, образуя подобие органа (рис. 32).

В отдельных участках встречались группы дезинтегрированных клеток щитовидной железы, не образующих фолликулы и окруженных разрастанием соединительной ткани с большим количеством коллагеновых волокон. Среди клеток наблюдалось образование сосудов микроциркуля-

торного русла, а вокруг сформированных фолликулов — единичные тонкие коллагеновые волокна.

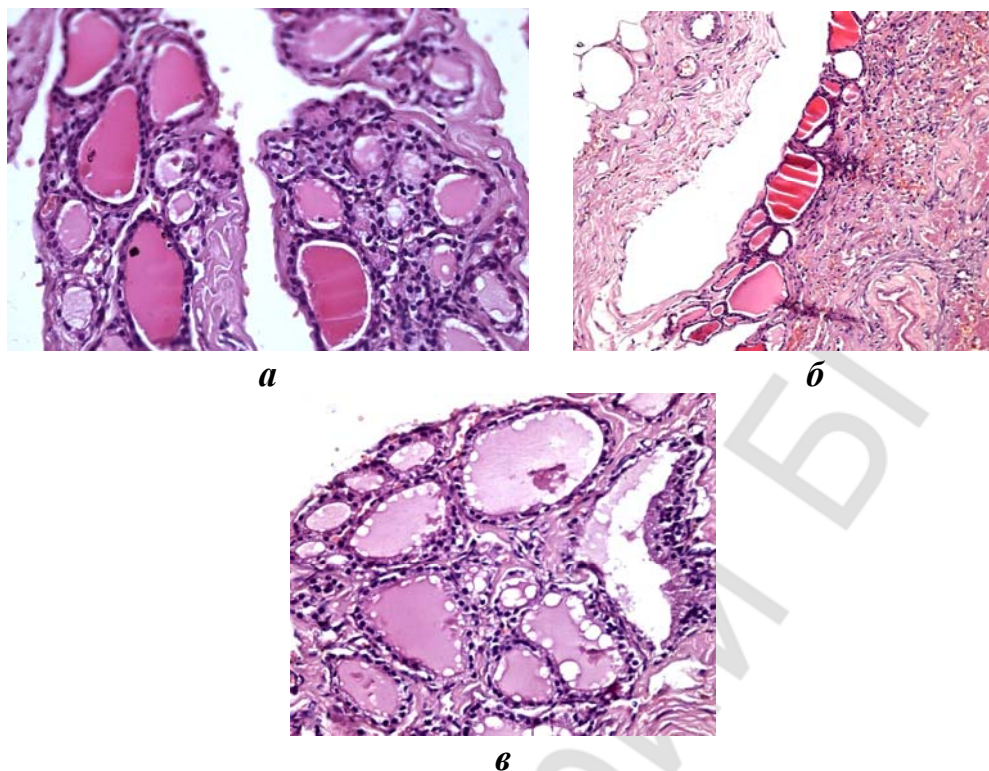


Рис. 32. Трансплантат культуры тироцитов через 14 сут после ксенотрансплантации.
Микрофото. Окраска: гематоксилин-эозин:
а, б — УВ — 20, ОК — 10; в — УВ — 40, ОК — 10

Анализ морфометрических данных показал, что в трансплантатах через 14 сут после пересадки произошли значительные структурные изменения. Последние проявлялись в заметном уменьшении площади фолликулов и коллоида (на 66,7 и 80,1 % соответственно) по сравнению с 7-суточным трансплантатом. Форма фолликулов становилась более вытянутой. Последние связаны с резорбцией коллоида из фолликулов, о чем свидетельствует снижение индекса накопления коллоида (до 3,0). Подобные изменения в фолликулах были связаны с улучшением условий для выведения гормонов. Гистограммные и информационные характеристики организации популяций фолликулов щитовидной железы, характеризующие их распределение по форме, периметру, диаметру и площади сечения, демонстрировали определенные сдвиги, отражавшие перестройку популяционной структуры системы фолликулов.

Анализ популяции тироцитов выявил некоторые изменения в их структуре. При сохранении средней площади эпителиальных клеток — $(145,1 \pm 3,8)$ мкм², наблюдалось увеличение их высоты с $(9,7 \pm 0,4)$ до $(14,8 \pm 0,3)$ мкм², что свидетельствовало о достаточной активности клеточного метаболизма. В тироцитах фолликулов щитовидной железы на 14-й

день после ксенотрансплантации имело место изменение формы ядер, они становились шарообразными (элонгация приблизилась к $1,60 \pm 0,04$). Размеры ядер остались прежними: площадь — $(49,7 \pm 1,8)$ мкм², периметр — $(28,1 \pm 0,5)$ мкм. Ядерно-цитоплазмное отношение тироцитов уменьшилось до 1 : 0,3.

Таким образом, через 14 сут после пересадки культура тироцитов сохраняла структуру тиреоидной ткани, было отмечено начало неоорганогенеза. Данные морфометрического анализа указывали на наличие существенной перестройки в трансплантате на тканевом и клеточном уровнях (уменьшение площади фолликулов и коллоида, снижение индекса накопления коллоида, изменение формы фолликулов, увеличение высоты тиреоидного эпителия), что позволяло сделать заключение о начале стабилизации функциональной активности фолликулов после своеобразного посттрансплантационного периода адаптации.

Через 30 сут после пересадки в просвете капсулы определялись фолликулы различных размеров и формы. Крупные из них были заполнены светлым коллоидом с десквамированными клетками, мелкие — интенсивно окрашенным коллоидом. В прилежащих к ним тканях отмечались очаговые фибриновые наложения, очаги некроза, фибриноидный некроз стенок кровеносных сосудов. Отдельные группы фолликулов определялись в жировой клетчатке, по периферии некротизированной грануляционной ткани — единичные фолликулы с интенсивно окрашенным коллоидом (рис. 33).

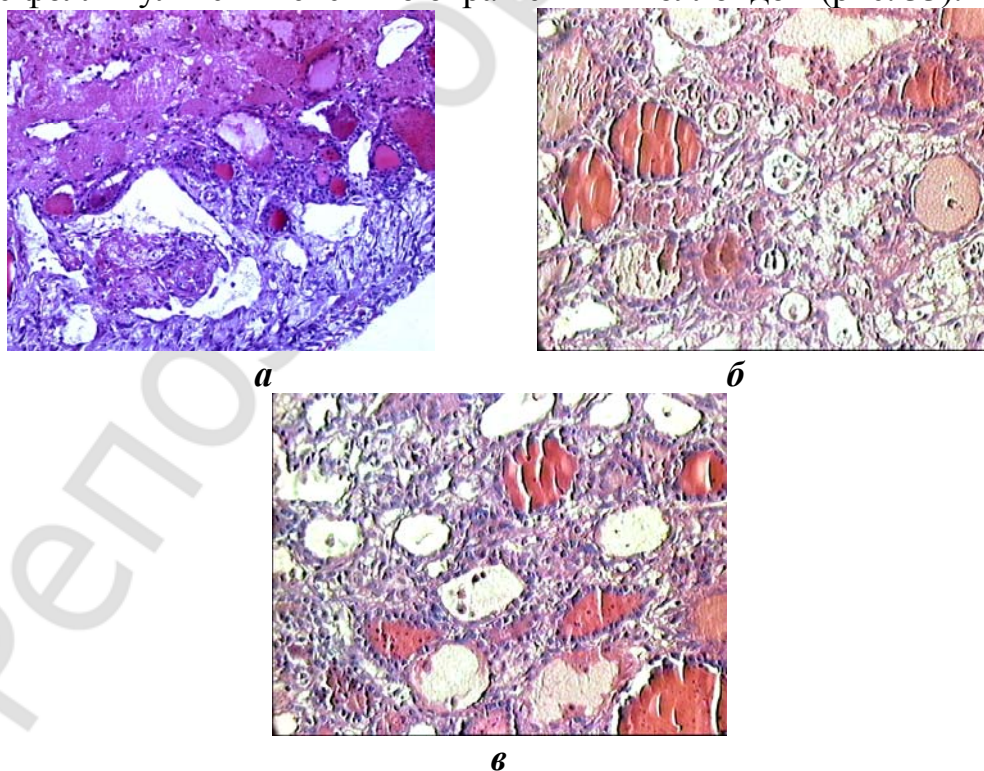


Рис. 33. Трансплантат культуры тироцитов через 30 сут после ксенотрансплантации.

Микрофото. Окраска: гематоксилин-эозин:

a — УВ — 20, ОК — 10; *б, в* — УВ — 40, ОК — 10

Коллагеновые волокна вокруг фолликулов практически отсутствовали. Образованные фолликулы от адвентиции и жировой клетчатки отделяла некротизированная грануляционная ткань (рис. 34).

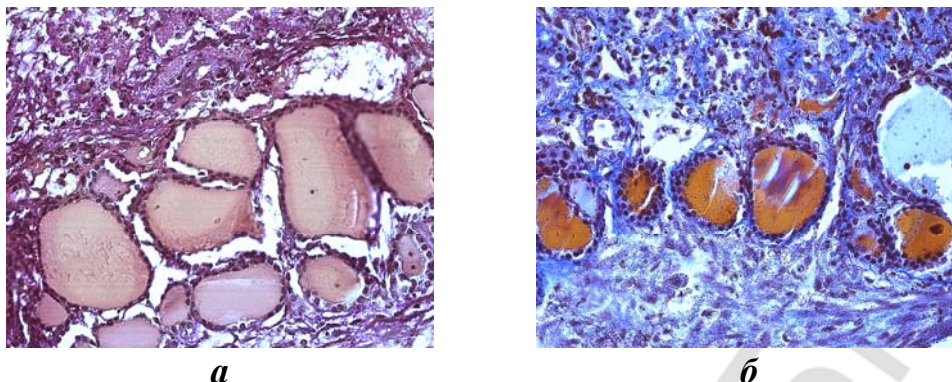


Рис. 34. Трансплантат культуры тироцитов через 30 сут после ксенотрансплантации. Микрофото:

a — УВ — 40, ОК — 10, окраска: Ван-Гизон; *б* — УВ — 40, ОК — 10, окраска: MSB

При морфометрическом анализе не было отмечено значительных изменений структурных компонентов трансплантата. Значения площади и периметра фолликулов увеличились с (6544 ± 409) до (10694 ± 1365) мкм^2 и с $(299,5 \pm 9,4)$ до $(377,7 \pm 23,0)$ мкм соответственно. Индекс накопления коллоида увеличился на 42,8 %. Форма фолликулов не претерпела изменений (коэффициент элонгации $1,5 \pm 0,1$). Фолликулярный эпителий имел среднюю высоту $(10,7 \pm 0,2)$ мкм и был представлен как светлыми, так и изредка встречающимися темными клетками. В популяции тироцитов через 30 сут после пересадки выявлялось изменение формы ядер, которые имели более округлую форму и меньшую гетерогенность в сравнении с предыдущими сроками наблюдения. Размеры ядер уменьшались незначительно, о чем свидетельствовали показатели их площади и периметра. Обращало на себя внимание различие в показателях ядерно-цитоплазмного отношения ($1 : 0,5$), что свидетельствовало о менее интенсивных процессах метаболизма, протекающих в эпителиальных клетках трансплантата.

Таким образом, через 30 сут после пересадки фолликулы щитовидной железы сохраняли свою структуру. Клеточной инфильтрации трансплантатов не наблюдалось. В имеющей обычное строение межфолликулярной соединительной ткани определялись кровеносные сосуды, местами с явлениями фибриноидного некроза.

По данным морфометрического исследования, на уровне фолликулов (форма, размеры фолликулов, индекс накопления коллоида), а также на уровне тироцитов (округлые, сохранившие прежние размеры ядра) можно утверждать о достаточной функциональной активности трансплантата.

Через 35 сут после пересадки в просвете аорты в капсуле располагался слой щитовидной железы с фолликулами различных размеров и формы,

с кубическим, местами уплощенным эпителием (рис. 35). В цитоплазме некоторых клеток отмечалась гидропическая дистрофия. Просветы фолликулов были пустые, лишь в некоторых из них были обнаружены остатки коллоида. Отдельные фолликулы имели обычное строение с вакуолизацией коллоида по периферии. Воспалительная реакция вокруг фолликулов отсутствовала. Местами образовывались крупные поля ткани щитовидной железы, вокруг которых отмечалось интенсивное разрастание соединительной ткани (рис. 36).

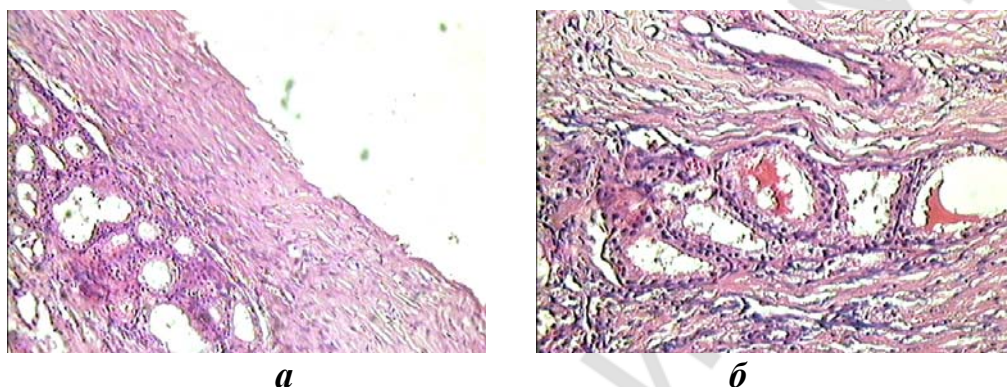


Рис. 35. Трансплантат культуры тироцитов через 35 сут после ксенотрансплантации. Микрофото. Окраска: гематоксилин-эозин:
а — УВ — 20, ОК — 10; *б* — УВ — 20, ОК — 10

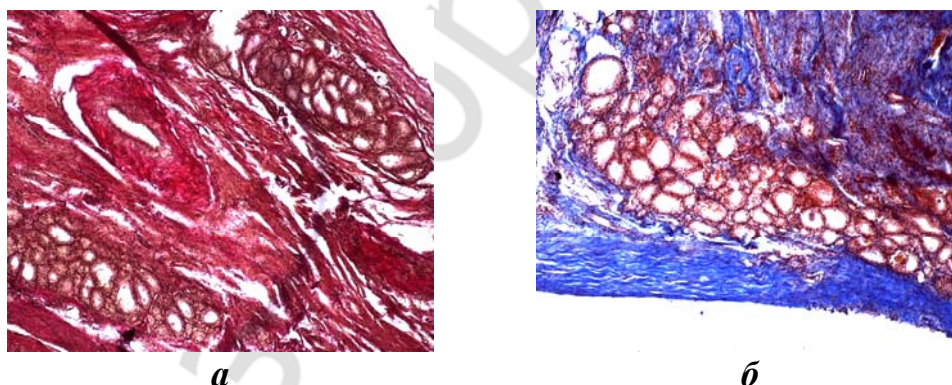


Рис. 36. Трансплантат культуры тироцитов через 35 сут после ксенотрансплантации. Микрофото:
а — УВ — 10, ОК — 10, окраска: Ван-Гизон; *б* — УВ — 10, ОК — 10, окраска: MSB

При морфометрическом исследовании отмечено некоторое уменьшение площади, индекса Klein's и периметра фолликулов (на 24,7; 14,3 и 13,5 % соответственно) по сравнению с предыдущим периодом наблюдения. Индекс накопления коллоида претерпел незначительные изменения и составил 3,4. Снижение площади коллоида на 45,4 % объяснялось усиленной его резорбцией, что указывало на повышение функциональной активности трансплантата. Кариометрическое исследование тироцитов также подтверждало наше предположение об интенсификации процессов метаболизма тиреоидных гормонов в трансплантате. Отмечалось увеличение

высоты фолликулярного эпителия на 33,8 % и площади тироцитов более чем в два раза. Форма и размеры ядер существенно не изменялись. Важным критерием, отражающим высокий уровень метаболических процессов в тироцитах, было изменение ядерно-цитоплазменного отношения, которое составило 1 : 0,2.

Через 35 сут после пересадки тиреоидный ксенотрансплантат сохранял свою структуру. Признаков клеточной реакции отторжения трансплантата не обнаружено. Данные морфометрического исследования свидетельствовали о высокой функциональной активности трансплантата.

Через 3 мес. после пересадки в капсуле у края эластического слоя аорты располагалась группа фолликулов различных размеров и формы с признаками дезинтеграции, в отдельных из них обнаруживалось небольшое количество коллоида; эпителий уплощенный, цитоплазма вакуолизирована. Фолликулы были разделены неширокими прослойками соединительной ткани, в которой находились кровеносные сосуды, заполненные форменными элементами крови (рис. 37).

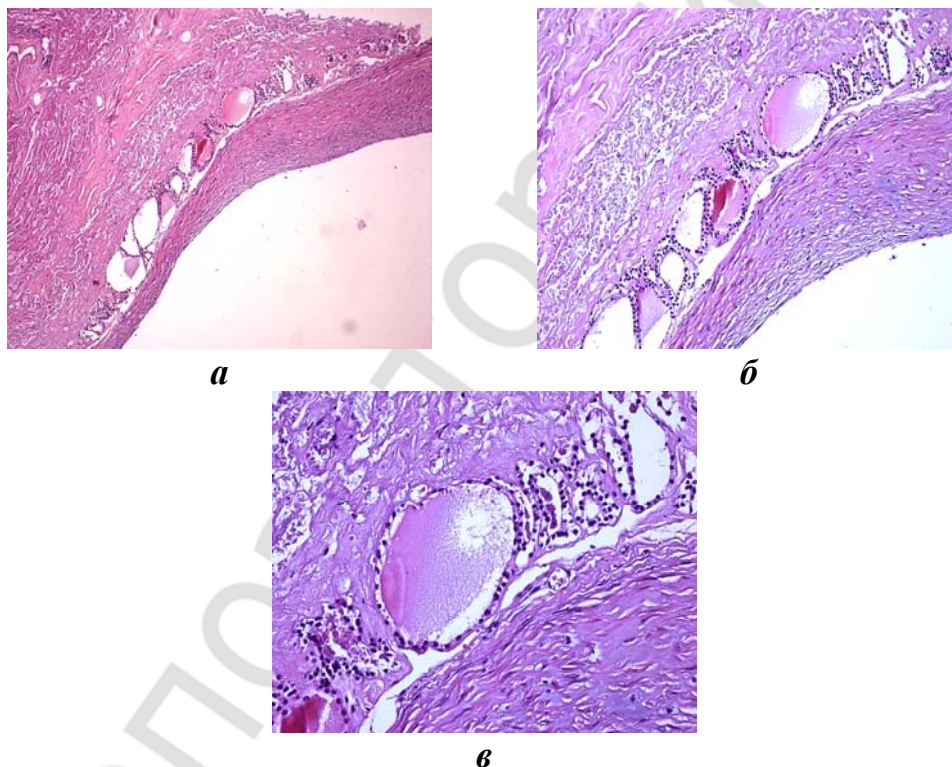


Рис. 37. Трансплантат культуры тироцитов через 90 сут после ксенотрансплантации.

Микрофото. Окраска: гематоксилин-эозин:

а — УВ — 10, ОК — 10; *б* — УВ — 20, ОК — 10; *в* — УВ — 40, ОК — 10

Фолликулы окружала зрелая гиалинизированная соединительная ткань, образующая подобие капсулы, на поверхности которой было расположено большое количество фибриновых масс и некротизированной ткани (рис. 38).

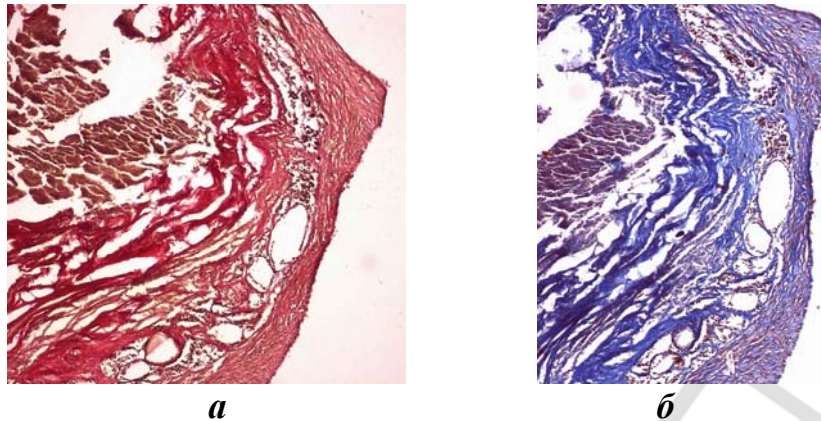


Рис. 38. Трансплантат культуры тироцитов через 90 сут после ксенотрансплантации.

Микрофото:

a — УВ — 10, ОК — 10, окраска: Ван-Гизон; *б* — УВ — 10, ОК — 10, окраска: MSB

Организация фолликулов трансплантата мало чем отличалась от донорской щитовидной железы. Обращало на себя внимание увеличение индекса накопления коллоида до 6,5. Кариометрическое исследование выявило значительное уменьшение площади ядер с $(47,8 \pm 1,7)$ до $(7,4 \pm 0,3)$ мкм², что, наряду со снижением высоты фолликулярного эпителия до $(4,9 \pm 0,1)$ мкм и площади тироцитов до $(43,9 \pm 1,7)$ мкм² свидетельствовало о замедлении процессов метаболизма, протекающих в эпителиальных клетках трансплантата.

Таким образом, трансплантат щитовидной железы в просвете сосуда сохранял свою структуру через 3 мес. после пересадки. Питание трансплантата осуществлялось через сосуды малого диаметра. Плазмо-лимфоцитарная инфильтрация в пересаженной ткани, в соединительнотканной оболочке и тканях реципиента не определялась.

Анализ морфометрических данных трансплантата показал, что на уровне фолликулов (размеры и форма) структура и функция пересаженной культуры тироцитов практически не отличались от донорской щитовидной железы. Различия были отмечены только на клеточном уровне.

Макроскопически через 6 мес. после пересадки макроинкапсулированный тиреоидный ксенотрансплантат был сращен со стенкой артерии. Поверхность его была гладкой, блестящей. Тромбы в сосуде не обнаруживались. В проксимальном отделе трансплантата определялась сформированная ткань щитовидной железы, расположенная в утолщенной интиме на базальной мембране (рис. 39). Фолликулы были более мономорфные, в отдельных из них определялся светлоокрашенный коллоид. В прослойках соединительной ткани между фолликулами выявлялись кровеносные сосуды, содержащие форменные элементы крови. Очагов лимфоцитарно-моноцитарной инфильтрации в трансплантате не обнаруживалось. Эпителий фолликулов — кубической формы, с хорошо окрашенными ядрами. Воспалительного инфильтрата вокруг трансплантата не было.

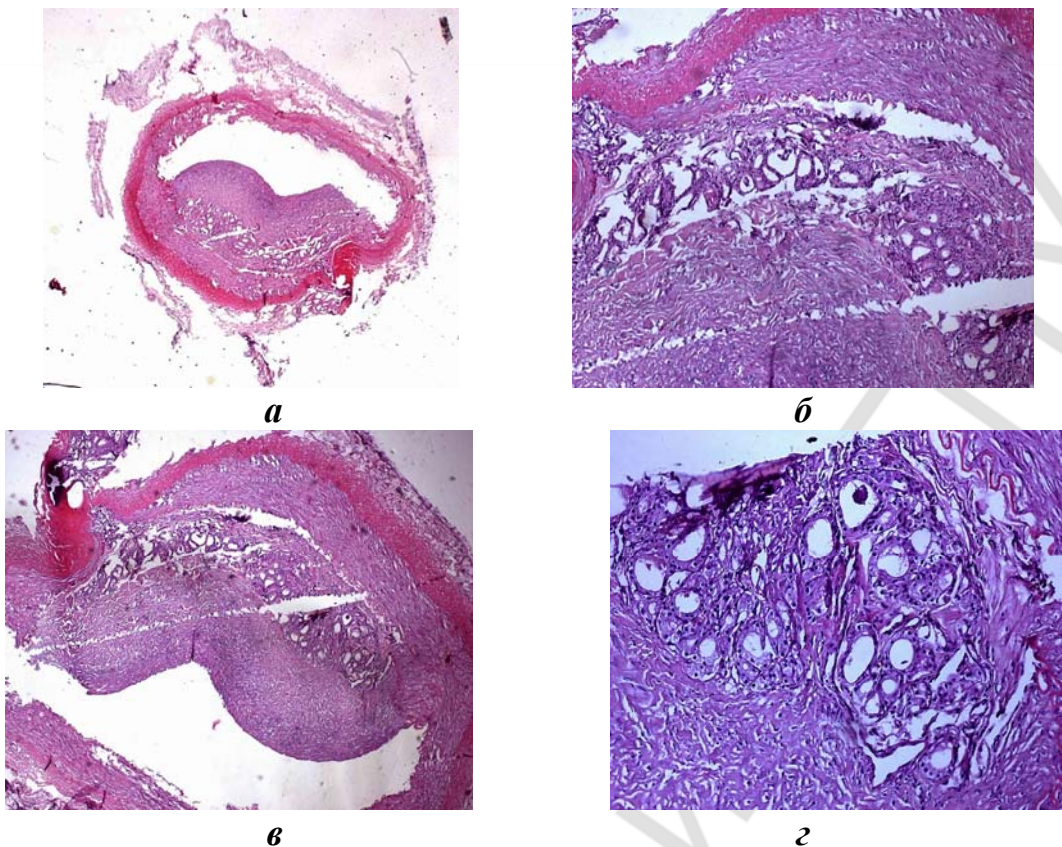


Рис. 39. Трансплантат культуры тироцитов через 6 мес. после ксенотрансплантации (проксимальный отдел). Микрофото. Окраска: гематоксилин-эозин:
a — УВ — 1,6, ОК — 10; *б* — УВ — 10, ОК — 10; *в* — УВ — 5, ОК — 10. *г* — УВ — 20, ОК — 10

Трансплантат был окружен волокнами соединительной ткани, не достигающими до базальной мембраны (рис. 40, 41). В интиме обнаруживались небольшие очажки фибриноидной дегенерации. По ходу разреза было отмечено отложение масс извести темно-синего цвета.

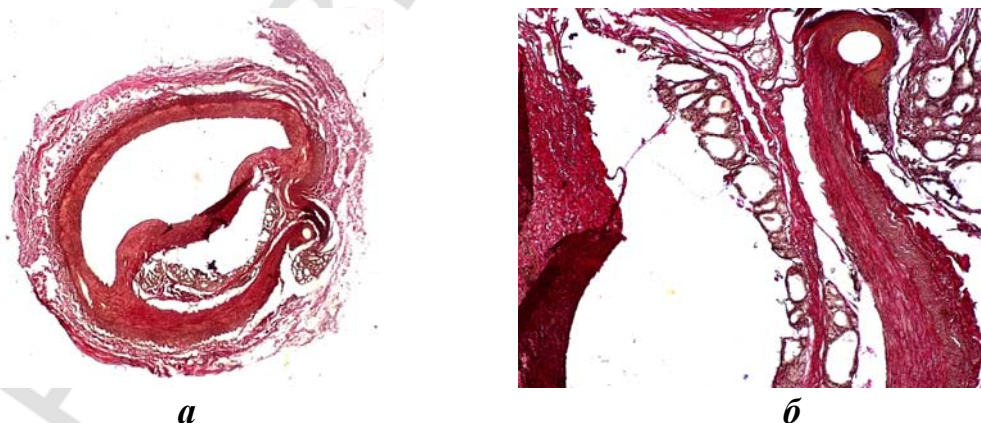


Рис. 40. Трансплантат культуры тироцитов через 6 мес. после ксенотрансплантации (проксимальный отдел). Микрофото. Окраска: Ван-Гизон:
a — УВ — 1,6, ОК — 10; *б* — УВ — 10, ОК — 10

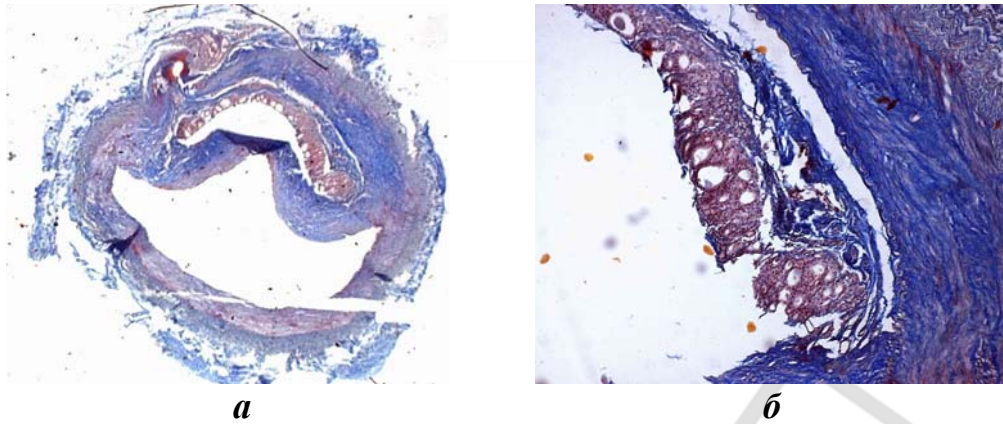


Рис. 41. Трансплантат культуры тироцитов через 6 мес. после ксенотрансплантации (проксимальный отдел). Микрофото. Окраска: MSB:
a — УВ — 1,6, ОК — 10; *б* — УВ — 10, ОК — 10

Исследование центрального отдела трансплантата выявило в просвете артерии капсулу, расположенную на базальной мембране интимы, в которой определялись фолликулы щитовидной железы различных размеров и формы (рис. 42). Фолликулы были расположены преимущественно по периферии трансплантата, в центре он был некротизирован. Между некротическими тканями и фолликулами щитовидной железы определялись группы отдельных тироцитов.

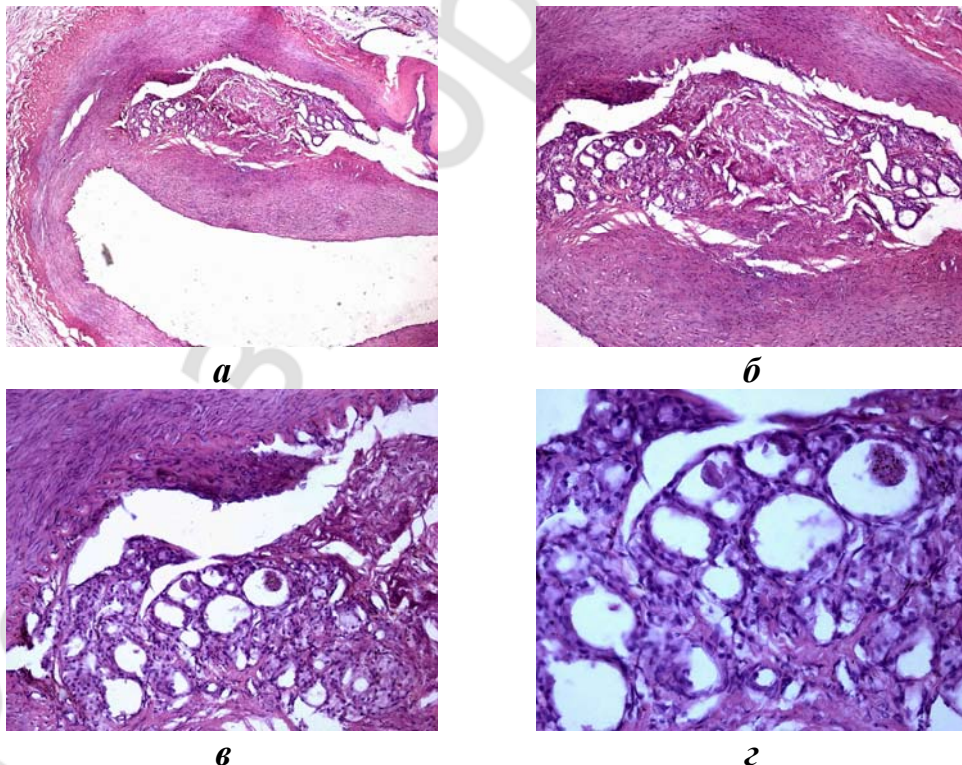


Рис. 42. Трансплантат культуры тироцитов через 6 мес. после ксенотрансплантации (центральный отдел). Микрофото. Окраска: гематоксилин-эозин:
a — УВ — 5, ОК — 10; *б* — УВ — 10, ОК — 10; *в* — УВ — 20, ОК — 10; *г* — УВ — 40, ОК — 10

Вокруг трансплантата было отмечено интенсивное разрастание соединительной ткани с образованием зрелых коллагеновых волокон. Определялись очаги фибриноидной дегенерации в различных отделах интимы в месте контакта артерии и трансплантата (рис. 43).

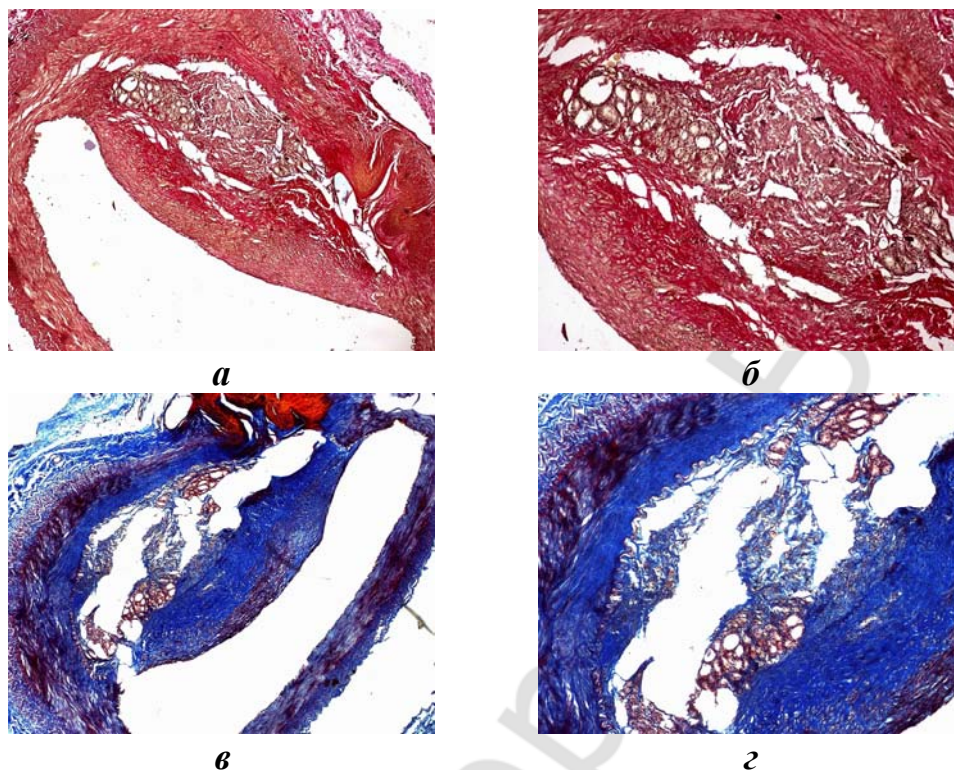


Рис. 43. Трансплантат культуры тироцитов через 6 мес. после ксенотрансплантации (центральный отдел). Микрофото:
a — УВ — 5, ОК — 10, окраска: Ван-Гизон; *б* — УВ — 10, ОК — 10, окраска: Ван-Гизон; *в* — УВ — 5, ОК — 10, окраска: MSB; *г* — УВ — 10, ОК — 10, окраска: MSB

В дистальном отделе трансплантата на месте тиреоидных фолликулов определялись полости с остатками единичных эпителиальных клеток, окруженных соединительной тканью (рис. 44).

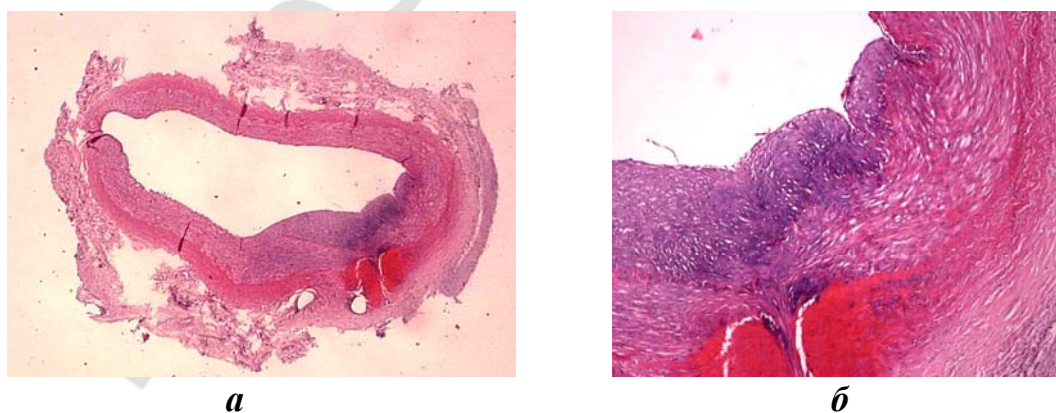


Рис. 44. Трансплантат культуры тироцитов через 6 мес. после ксенотрансплантации (дистальный отдел). Микрофото. Окраска: гематоксилин-эозин:
a — УВ — 1,6, ОК — 10; *б* — УВ — 10, ОК — 10

В зоне разреза был отмечен фибриноидный некроз эластических волокон артерии, а также очаги фибриноидной дегенерации в различных отделах интимы (рис. 45).

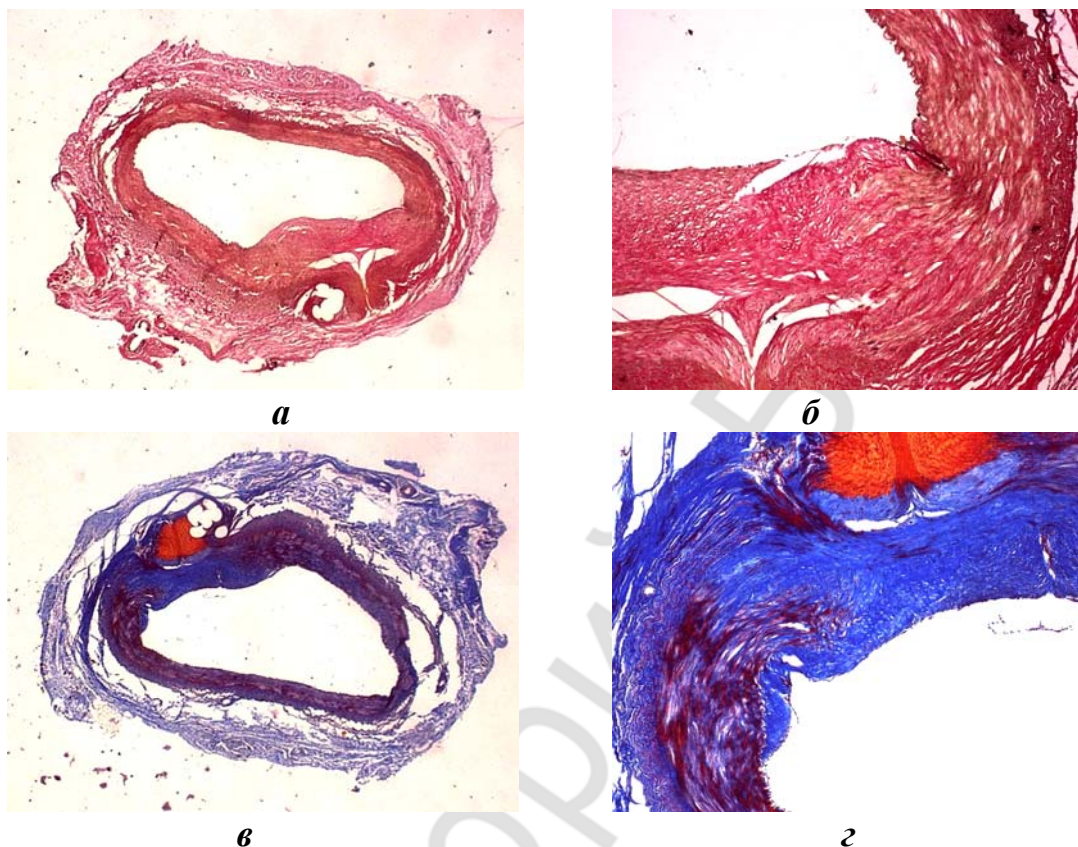


Рис. 45. Трансплантат культуры тироцитов через 6 мес. после ксенотрансплантации (дистальный отдел). Микрофото: а — УВ — 1,6, ОК — 10, окраска: Ван-Гизон; б — УВ — 10, ОК — 10, окраска: Ван-Гизон; в — УВ — 1,6, ОК — 10, окраска: MSB; г — УВ — 10, ОК — 10, окраска: MSB

При морфометрическом анализе значительных отличий в организации популяционной структуры фолликулов тиреоидного трансплантата от донорской щитовидной железы не было обнаружено. Только показатели диаметра, периметра и площади сечения фолликулов превышали контрольные на 22,7; 28,6 и 58,9 % соответственно. По данным кариометрического исследования, ядра тироцитов становились более округлыми (элонгация уменьшилась на 8,3 %). Другие параметры данного исследования свидетельствовали об уменьшении площади и периметра ядер на 54,3 и 33,2 % соответственно по сравнению с аналогичными параметрами донорской щитовидной железы. При этом уменьшался показатель ядро-цитоплазменного отношения, что говорило о снижении метаболической активности тироцитов. Показатели высоты фолликулярного эпителия, площади и периметра тироцитов практически не отличались от таковых донорской щитовидной железы.

Таким образом, через 6 мес. после пересадки сохранялась сформированная структура щитовидной железы. Очаговая лимфоцитарно-моноцитарная инфильтрация не определялась ни в трансплантате, ни в окружающих его тканях. По данным морфометрического исследования, наблюдалось восстановление и сохранение органной структуры пересаженной культуры тироцитов и ее функции. Некоторые изменения ее морфофункциональных показателей можно было связать с нахождением трансплантата в особых условиях.

В месте трансплантации стенка полиамидной капсулы была значительно фиброзирована и интимно прилежала к стенке аорты, их границей являлась внутренняя эластическая мембрана. В прилежащей к аорте стенке трансплантата было обнаружено значительное количество сосудов капиллярного типа (рис. 46).

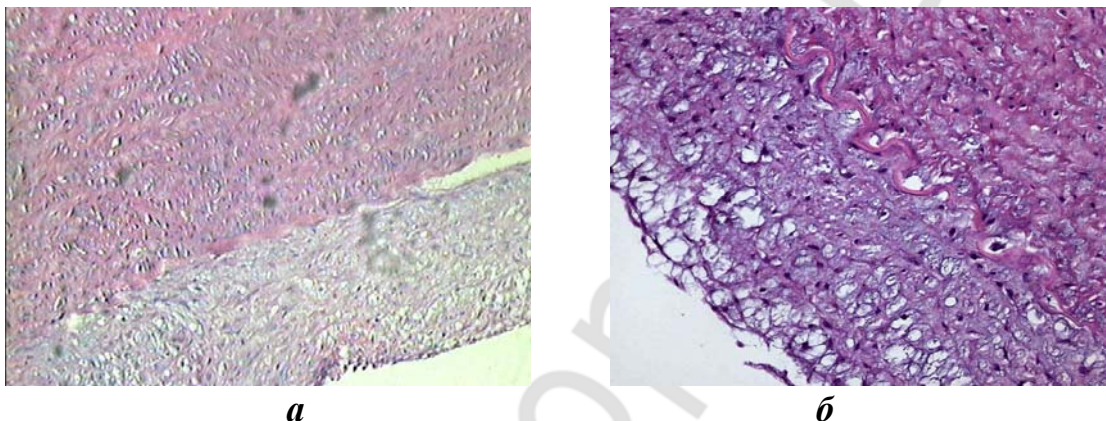


Рис. 46. Место фиксации капсулы к стенке аорты (через 2 мес. после пересадки).

Микрофото. Окраска: гематоксилин-эозин:

a — УВ — 20, ОК — 10; *б* — УВ — 40, ОК — 10

Можно сказать, что трансплантат как бы «прирастал» к стенке аорты, что имело большое значение для сохранения его жизнеспособности. В области фиксации капсулы к стенке аорты в ложе наблюдалась умеренная нейтрофильная и лимфоцитарная инфильтрация, что, однако, не указывало на острую или хроническую реакцию отторжения на ксенотрансплантат, и свидетельствовало о наличии воспалительной реакции на операционную травму. К 14-м сут после трансплантации контейнера с культурой тироцитов было отмечено утолщение мышечного слоя аорты (до $(532,2 \pm 23,1)$ мкм), что, возможно, было связано с изменившимися гемодинамическими условиями в артериальном сосудистом русле, но к 35-м сут эти показатели приблизились к исходным значениям — $(387,3 \pm 9,7)$ мкм. Гемодинамическими сдвигами объясняется и снижение высоты пролиферативного слоя эндотелия в ложе трансплантата — с $(9,9 \pm 0,9)$ до $(4,9 \pm 0,2)$ мкм. Вышеперечисленные морфологические изменения сосудистой стенки носили неспецифический и обратимый характер и, как показали наши исследования, не вызывали сужения и тромбоза в просвете аорты.

Морфологическое исследование сосудистой стенки через 6 мес. после пересадки не выявило каких-либо изменений в ее строении. В адвентиции было обнаружено небольшое скопление лимфоидных клеток и ее склероз. В интимае были обнаружены небольшие очажки фибриноидной дегенерации. Анализ морфометрических данных выявил незначительное утолщение мышечного слоя и увеличение высоты эндотелия артерии. В дистальном отделе аорты воспалительная инфильтрация в адвентиции была выражена более значительно в виде очагов лимфоидных клеток, местами встречались многоядерные гигантские клетки, что можно объяснить реакцией организма реципиента на инородное тело (шовный материал). В интимае изменений отмечено не было. В мышечном слое определялись участки дегенерации соединительной ткани. При морфометрическом исследовании отмечалось утолщение мышечной стенки артерии на 45,6 % и высоты эндотелия на 20,6 %. Проведенное нами морфометрическое исследование наружного и внутреннего просвета проксимального и дистального отделов аорты, не выявило гемодинамически значимых изменений, что указывало на достаточную проходимость артерии в месте трансплантации.

Таким образом, в результате проведенного экспериментального исследования, мы обнаружили наличие функциональных тиреоидных фолликулов во всех тиреоидных ксенотрансплантатах в разные сроки после пересадки. Также было отмечено наличие мелких новообразованных сосудов в ткани и по периферии трансплантата, что являлось существенным для его дальнейшего функционирования. Отсутствие острой или хронической реакции отторжения в трансплантате и его ложе свидетельствовало о важности выбора зоны ксенотрансплантации — артериального сосудистого русла, а также об эффективности методов предварительного культивирования тиреоидной ткани и ее макроинкапсуляции. Разработанная хирургическая методика позволила избежать окклюзионных осложнений тромботического характера и применения иммуносупрессивной терапии.

В доступной литературе мы не встретили аналогичных сообщений, которые бы свидетельствовали о сохранении эндокринной тиреоидной ксеногенной ткани в организме реципиента в течение 6 мес. и более после трансплантации (Способ лечения щитовидно-паращитовидной недостаточности: пат. 12459 Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61 К 35/55 / С. И. Третьяк, В. Я. Хрыщанович, В. А. Горанов, А. В. Романович; заявитель Бел. гос. мед. ун-т. № а 20070520; заявл. 05.07.07).

Проведя сравнительный анализ литературных данных и результатов собственных исследований, мы выяснили, что важнейшим условием сохранения пересаженного органа или ткани являлось их адекватное питание [112, 167, 168, 348]. При пересадке макроинкапсулированной культуры тироцитов в артериальное сосудистое русло ее питание в раннем периоде

осуществлялось за счет диффузии питательных веществ, а затем — за счет формирования мелких сосудов в паренхиме трансплантата [275].

Данные гистологического исследования трансплантатов показали, что на протяжении исследованных сроков в пересаженной культуре тироцитов происходили структурные изменения на уровне фолликулов и их популяций, а также на уровне тироцитов и их ядер. Каждому периоду наблюдения соответствовала своеобразная структурная перестройка трансплантата, что нашло свое отражение в морфометрических показателях. Так, в ранние сроки после пересадки наблюдалось значительное увеличение индекса накопления коллоида. В остальные сроки его параметры практически соответствовали показателям донорской щитовидной железы, и лишь только к 3 мес. наблюдалось его некоторое увеличение (рис. 47).

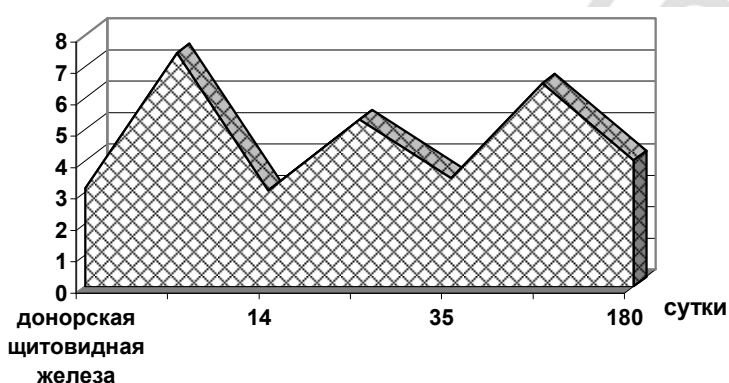


Рис. 47. Индекс накопления коллоида в фолликулах трансплантатов щитовидной железы

Определенные изменения наблюдались и на уровне фолликулов. В течение первых дней после трансплантации средняя площадь фолликулов была значительно выше контрольных значений (рис. 48). Через 2 нед. в трансплантатах появлялись фолликулы различных размеров, с тенденцией уменьшения средней их площади. Средняя площадь фолликулов приближалась к значениям донорской щитовидной железы к 6 мес. после трансплантации. Аналогичные изменения наблюдались с показателями среднего диаметра и периметра фолликулов (рис. 49, 50).

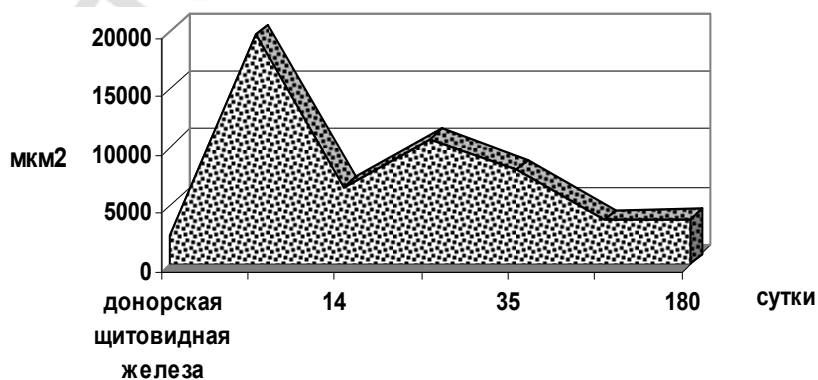


Рис. 48. Площадь фолликулов в трансплантатах щитовидной железы

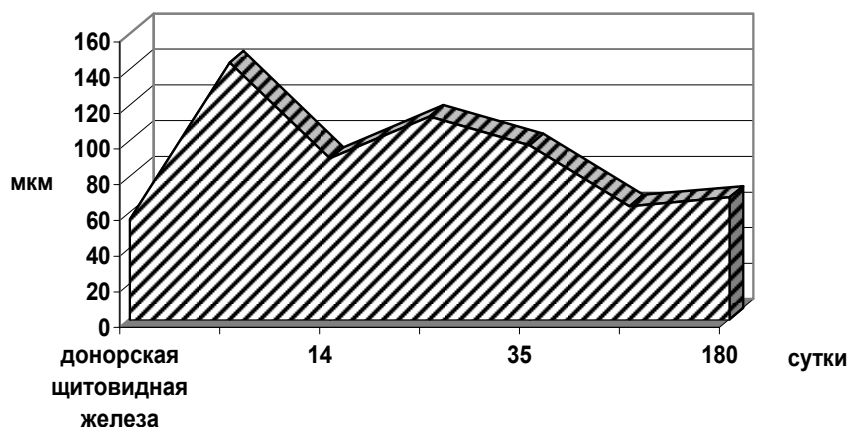


Рис. 49. Средний диаметр фолликулов в трансплантатах щитовидной железы

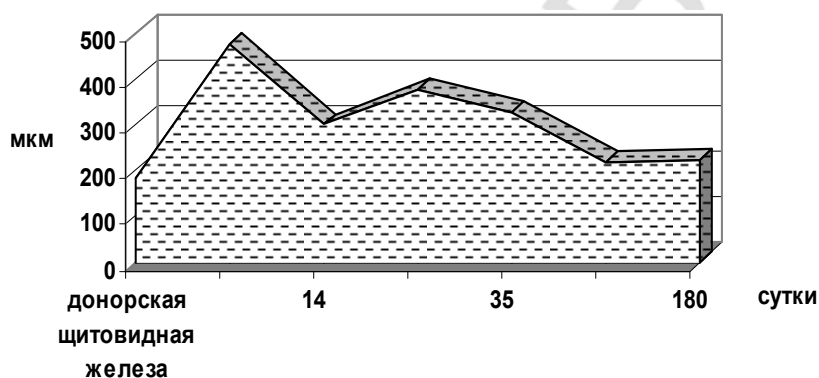


Рис. 50. Периметр фолликулов в трансплантатах щитовидной железы

Косвенным критерием в оценке функциональной активности щитовидной железы может служить и количество коллоида в просвете фолликула, о котором мы судили, анализируя площадь и периметр просвета фолликула. Так, к 14-м сут после трансплантации наблюдалось уменьшение площади и периметра коллоида, что свидетельствовало об интенсивных процессах резорбции и секреции тиреоидных гормонов. Показатели просвета фолликулов, близкие к донорской щитовидной железе, были достигнуты к 6 мес. после пересадки (рис. 51, 52).

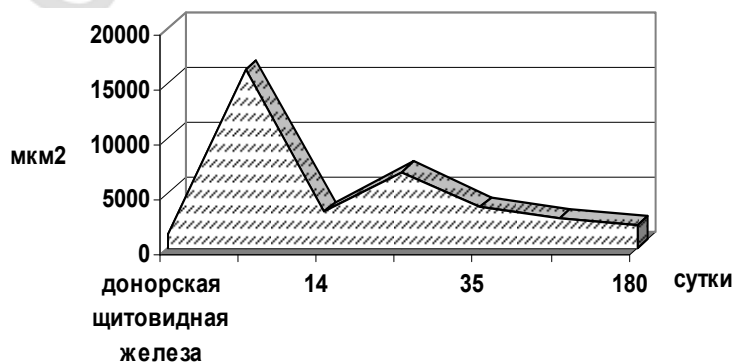


Рис. 51. Площадь просвета фолликулов в трансплантатах щитовидной железы

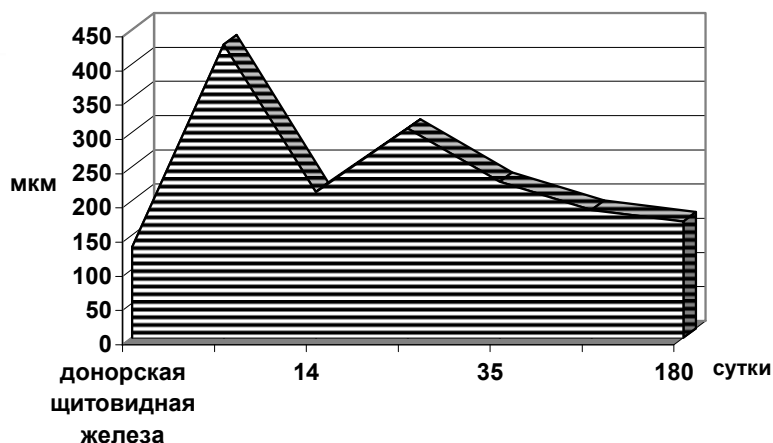


Рис. 52. Периметр просвета фолликула в трансплантатах щитовидной железы

В ранние сроки после пересадки отмечалось увеличение высоты фолликулярного эпителия, которое сохранялось на протяжении 35 сут. Затем наблюдалось ее снижение, но к 6 мес. после трансплантации были достигнуты показатели, близкие к контрольным (рис. 53). Определение средней высоты тиреоидного эпителия используется как один из главных морфометрических критериев при определении функционального состояния щитовидной железы [1]. Установлена высокая степень корреляции между высотой эпителия и скоростью тиреоидной секреции. В клетках разной высоты обнаружены различия в интенсивности гистохимических реакций. В то же время высота клеток не связана с размерами фолликула.

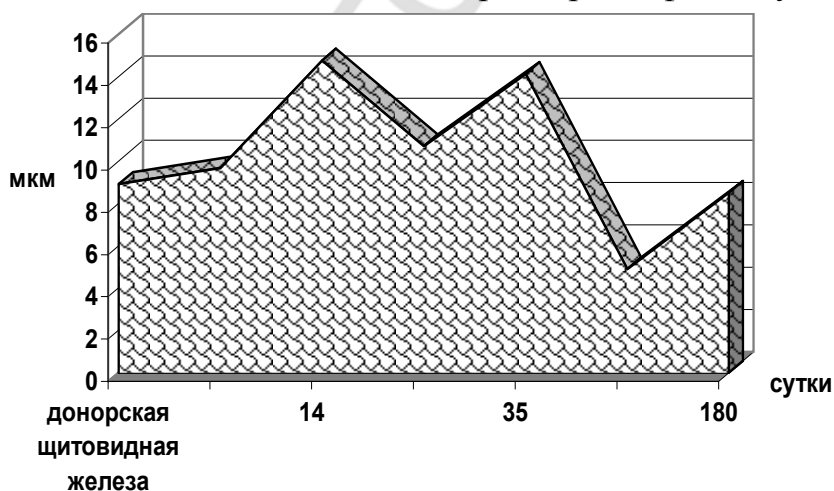


Рис. 53. Высота фолликулярного эпителия в трансплантатах щитовидной железы

При карิโอметрическом исследовании тироцитов в ранние сроки после трансплантации отмечалось некоторое увеличение площади ядер, однако к 3 мес. после пересадки их размеры значительно уменьшились (рис. 54). Как следует из приведенных данных, в ранние сроки после трансплантации имело место усиление метаболических процессов, которые затем сменя-

лись его снижением, что связано с адаптацией трансплантатов к новым для них условиям.

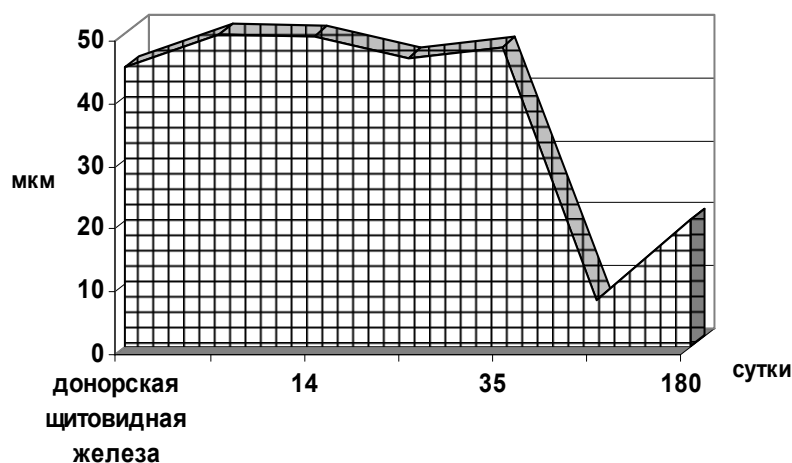


Рис. 54. Площадь ядер тироцитов в трансплантатах щитовидной железы

Результаты эксперимента показывают, что ксенотрансплантат начинает функционировать к 2–3-й нед. после трансплантации. Вероятно, существует «латентный период» между тиреоидэктомией и инициацией функционирования ксенотрансплантата, который, возможно, необходим для достаточной нутритивной его поддержки из крови. В течение этого периода возможно развитие транзиторного гипотиреоза [226]. К преимуществам разработанного нами метода можно отнести сохранение в послеоперационном периоде естественного ауторегуляторного механизма секреции тиреоидных гормонов согласно потребностям организма в каждый конкретный период времени, а также возможность исключения или значительного снижения экзогенной заместительной гормонотерапии.

Проведенные морфометрические и лабораторные исследования указали на то, что пересаженная макроинкапсулированная культура тироцитов не только сохраняет свою структуру, но и активно функционирует через 6 и более мес. после пересадки при отсутствии клеточной и гуморальной иммунной реакции реципиента в паренхиме и ложе. Анализ морфологических исследований позволил сделать заключение о том, что пересаженная культура тироцитов сохраняется при имплантации в сосудистое русло; из культуры тироцитов формируются фолликулы, а затем наблюдается образование тиреоидной ткани, напоминающей по структуре щитовидную железу; развитие центрального некроза связано не с реакцией отторжения, а с недостатком необходимой нутритивной поддержки; в посттрансплантационном периоде тиреоидный ксенотрансплантат проходит три стадии: адаптации, неоангиогенеза, неоорганогенеза.

Заключительным этапом проведенных нами экспериментальных исследований, а также комплексной оценки пациентов с первичным гипотиреозом после операций на щитовидной железе и с врожденной тиреоидной

недостаточностью явилась разработка протокола предтрансплантационного обследования, а также показаний и противопоказаний для ксенотрансплантации культуры тироцитов в сосудистое русло в клинических условиях (прил. 1, 2).

В нашей клинике внутрисосудистая ксенотрансплантация культуры тироцитов была выполнена 3 женщинам, страдающим послеоперационным гипотиреозом с длительностью заболевания от 10 до 23 лет (рис. 55).

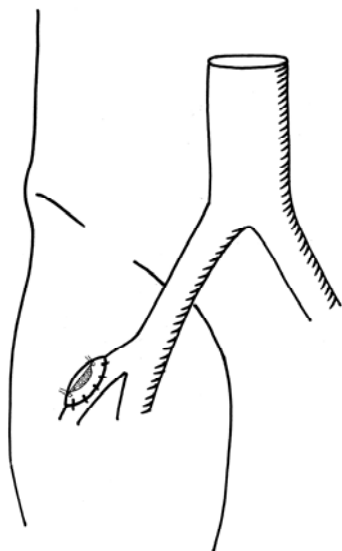


Рис. 55. Схема трансплантации культуры тироцитов в глубокую бедренную артерию

Следует отметить, что у 2 пациенток имели место проявления послеоперационного гипопаратиреоза (паратиреопривная тетания, боли в костях и мышцах), при этом как щитовидная, так и паращитовидная недостаточность развились после тотальной тиреоидэктомии по поводу многоузлового зоба в 2 случаях и болезни Грейвса — в 1. Возраст больных составил 39, 55 и 69 лет, период посттрансплантационного наблюдения — 30, 36 и 38 мес. соответственно. Послеоперационный период протекал без осложнений, раны зажили первичным натяжением. Сцинтиграфия ложа щитовидной железы реципиентов подтвердила радикальный характер тиреоидэктомии (рис. 56). Несмотря на постоянное наблюдение эндокринолога, периодическое стационарное лечение в эндокринологических клиниках, течение послеоперационного гипотиреоза и гипопаратиреоза было резистентным к медикаментозной заместительной терапии левотироксином, паратиреоидином, препаратами кальция, витамином D₃. Отчетливый положительный клинико-лабораторный эффект был отмечен у всех реципиентов после внутрисосудистой ксенотрансплантации клеток щитовидной железы на протяжении указанного периода наблюдения. Самочувствие пациентов оставалось удовлетворительным, клинические признаки послеоперационного гипотиреоза (отеки, повышенная утомляемость и сонливость) и гипопаратиреоза (судороги) исчезли.

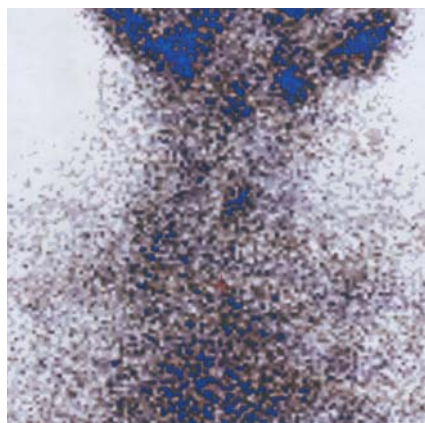


Рис. 56. Сцинтиграфия ложа щитовидной железы реципиента

На фоне снижения гормонопотребности в левотироксине на 55–75 %, показатели тиреоидных гормонов оставались на уровне физиологических значений: FT_4 — 17,5 пмоль/л, FT_3 — 4,7 пмоль/л. Как до, так и после операции уровень тиреоидных антител в сыворотке крови не превышал допустимых значений. Ультразвуковое исследование артерий в зоне трансплантации выявило фиксированную капсулу в просвете глубокой бедренной артерии, признаков тромбоза и сужения артерии не отмечено (рис. 57).

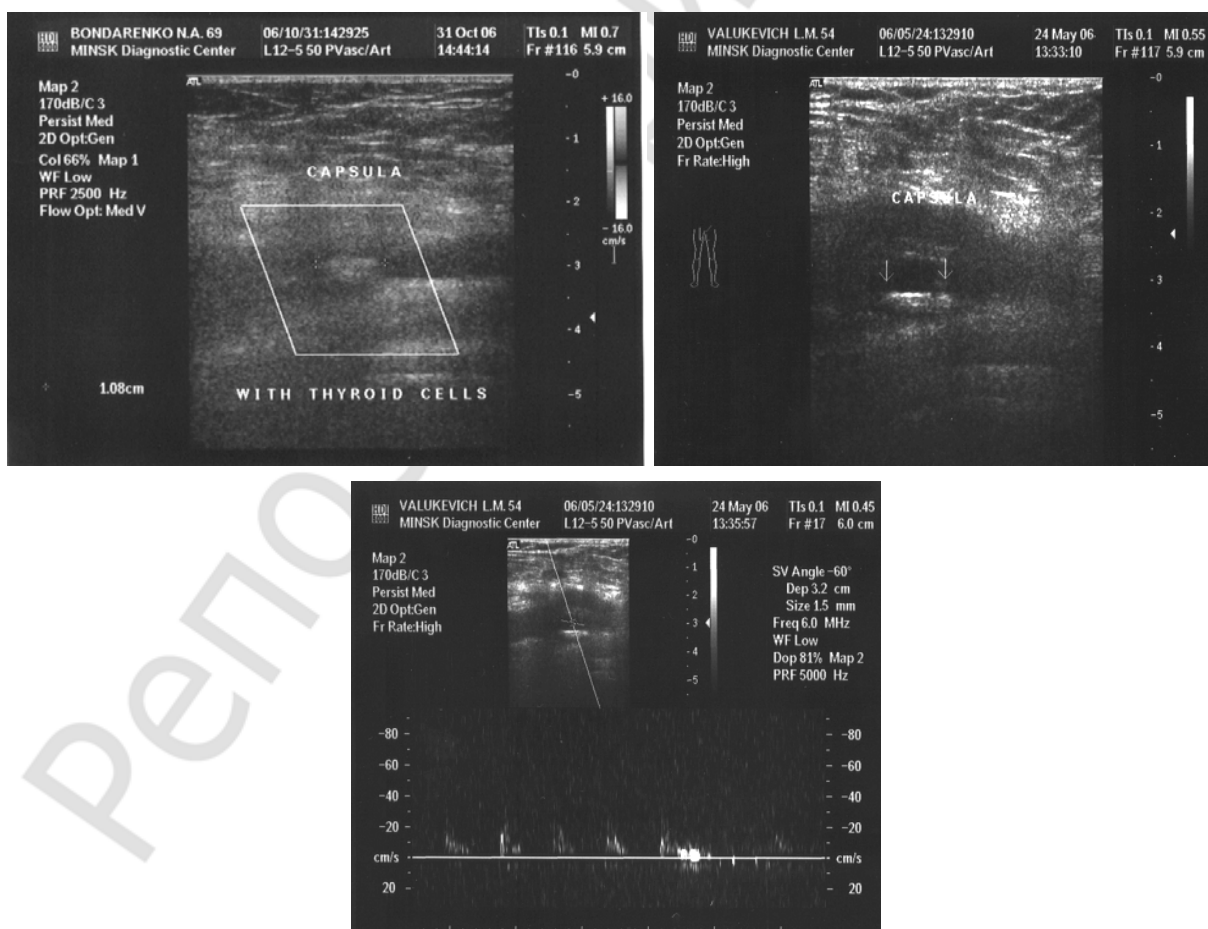


Рис. 57. Ультрасонограммы реципиентов после ксенотрансплантации макрокапсулы с тироцитами в ГБА

Исследование захвата Tc^{99m} через 6 и 12 мес. после ксенотрансплантации культуры тироцитов в глубокую бедренную артерию реципиента выявило изолированную область интенсивного накопления радиофармпрепарата в проекции трансплантата (рис. 58).

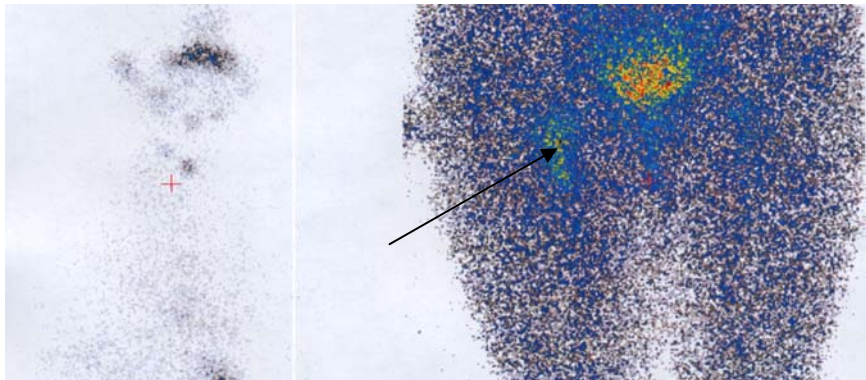


Рис. 58. Сцинтиграфия трансплантата щитовидной железы реципиента

Пример 1. Больная В., 1951 г. рождения, клинический диагноз: послеоперационный гипотиреоз, тяжелая форма, клинико-гормональная субкомпенсация, послеоперационный гипопаратиреоз средней степени тяжести, медикаментозная субкомпенсация. Заместительная терапия: L-тироксин 250 мкг, АТ-10 по 5 капель 1 раз в сут, кальцемин по 1 таблетке 1 раз/сут. Жалобы на сонливость, отеки лица и голеней, судороги в икроножных мышцах.

Операция: ксенотрансплантация культуры тироцитов в глубокую бедренную артерию справа с аутовенозной пластикой участком большой подкожной вены. Иммуносупрессия не применялась. Период посттрансплантационного наблюдения — 12 мес. Потребность в заместительной медикаментозной терапии: L-тироксин — 125 мкг, АТ-10 не принимает, кальцемин по 1 таблетке 1 раз/сут (рис. 59). Судороги в икроножных мышцах, отеки лица и голеней, сонливость не беспокоят.

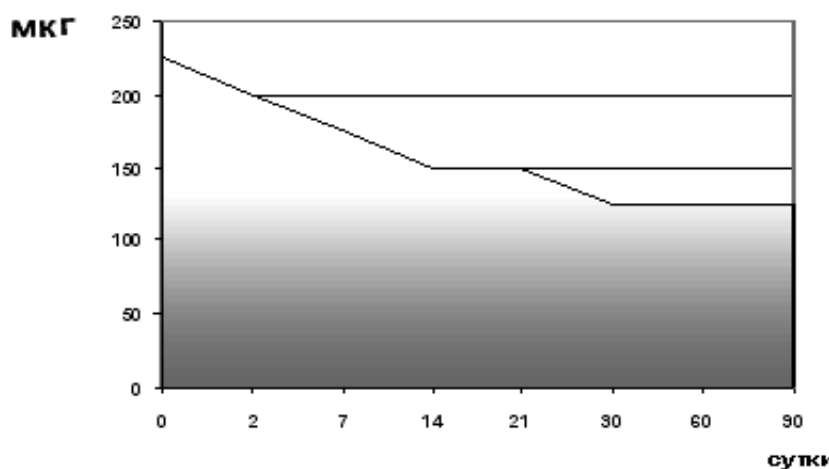


Рис. 59. Динамика гормонопотребности реципиента в посттрансплантационном периоде

Уровень тиреогормонов, тиреотропного гормона, антител к тиреопероксидазе, тиреоглобулину, Ca^{++} в сыворотке крови в пределах нормы (T_4 свободный — 24,2 пмоль/л, T_3 свободный — 1,7 нмоль/л, тиреотропный гормон — 0,12 мМЕ/л, антитела к ТПО — 40 МЕ/мл, антитела к ТГ — 40 Ед/мл, Ca^{++} — 2,2 ммоль/л) (рис. 60).

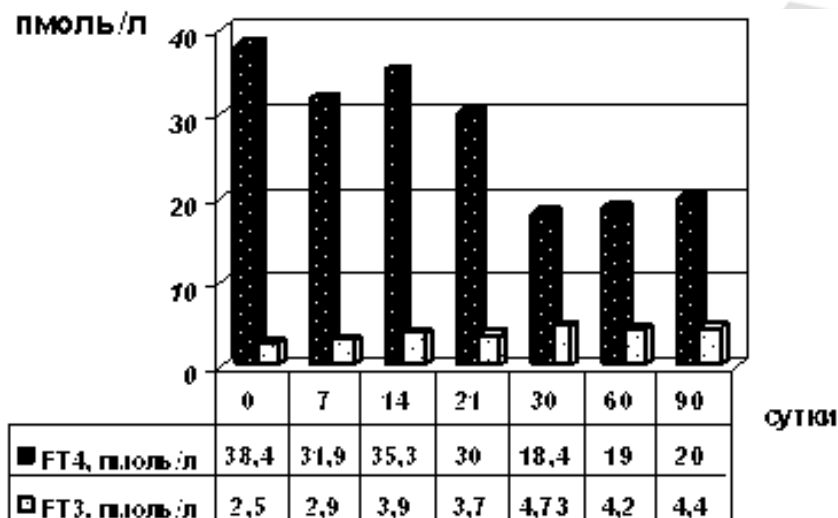


Рис. 60. Показатели FT_4 и FT_3 в крови реципиента

Пример 2. Больная Б., 1937 г. рождения, клинический диагноз: послеоперационный гипотиреоз, тяжелая форма, клинико-гормональная субкомпенсация, послеоперационный гипопаратиреоз средней степени тяжести, медикаментозная субкомпенсация. Заместительная терапия: L-тироксин 175 мкг, кальцемин по 1 таблетке 1 раз/сут. Жалобы на сонливость, утомляемость, отеки лица и голеней, судороги икроножных мышц.

Операция: ксенотрансплантация культуры тироцитов и паратироцитов в глубокую бедренную артерию справа с аутовенозной пластикой. Иммуносупрессия не применялась. С антиагрегантной целью был назначен кардиомагнил 75 мг/сут. Период посттрансплантационного наблюдения — 6 мес. Потребность в заместительной медикаментозной терапии: L-тироксин — 25 мкг, кальцемин — по 1 таблетке 1 раз/сут (рис. 61). Судороги икроножных мышц, отеки лица и голеней, сонливость, утомляемость не беспокоят.

Уровень тиреогормонов, тиреотропного гормона, антител к тиреоглобулину, Ca^{++} в сыворотке крови в пределах нормы (T_4 свободный — 13 пмоль/л, тиреотропный гормон — 3,2 мМЕ/л, антитела к ТГ — 23 ед/мл, Ca^{++} — 2,3 ммоль/л) (рис. 62, 63). Сцинтиграфия ложа трансплантата через 4 мес. после пересадки: отмечено активное накопление радиофармпрепарата $\text{Tc}^{99\text{m}}$.

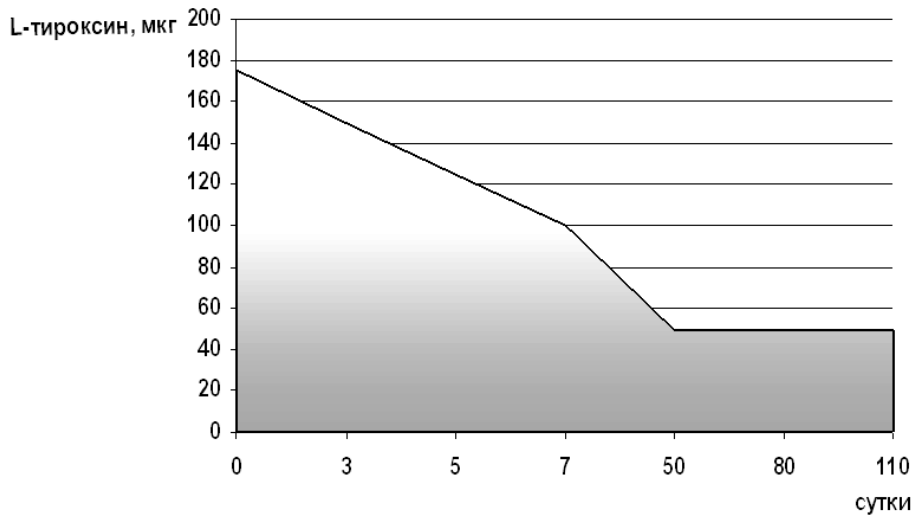


Рис. 61. Динамика гормонопотребности реципиента в посттрансплантационном периоде

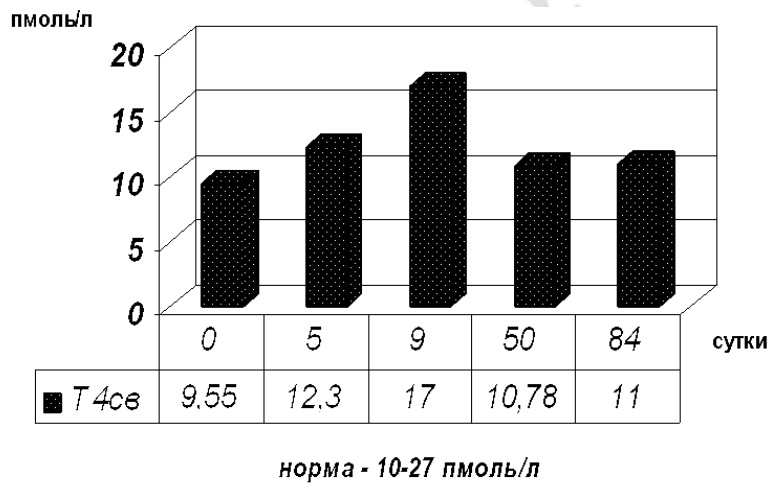


Рис. 62. Показатели FT4 в крови реципиента

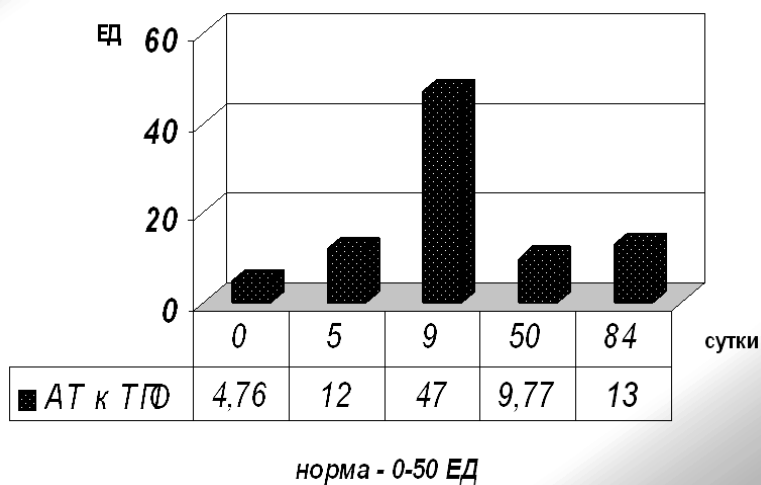


Рис. 63. Показатели тиреоидных антител к ТПО в крови реципиента

Таким образом, наш небольшой клинический опыт, касающийся трансплантационного лечения послеоперационного гипотиреоза, позволил сделать следующие предварительные выводы: использование в клинике ксеногенной эндокринной ткани позволяет решить проблему дефицита аллогенного донорского материала и не требует применения иммуносупрессивной терапии, открывает новые возможности использования свободной трансплантации культуры тироцитов в лечении больных с тяжелыми формами тиреоидной недостаточности, является эффективной и долговременной альтернативой заместительной медикаментозной терапии. Полученный нами положительный клинический эффект в отношении компенсации гипопаратиреоза требует проведения дальнейших углубленных исследований в этом направлении, поскольку существует большое количество больных, страдающих одновременно щитовидно-паращитовидной недостаточностью, резистентной к заместительной медикаментозной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из важных проблем клинической эндокринологии является адекватная и стабильная компенсация функциональной недостаточности щитовидной железы. Традиционное лечение первичного гипотиреоза заключается, в основном, в приеме природных или синтетических гормональных препаратов. Такая заместительная терапия, к сожалению, далеко не всегда в полном объеме может обеспечить стойкую компенсацию заболевания и имеет ряд существенных недостатков, связанных с трудностью поддержания стойкого гомеостаза адекватными дозами соответствующих препаратов, развитием рефрактерности к вводимым извне гормонам, а также с частыми побочными явлениями и осложнениями при их длительном применении. В доступной литературе мы не встретили сообщений, посвященных комплексному изучению показателей здоровья пациентов с первичным гипотиреозом, получающих заместительную гормонотерапию. Это послужило основанием для исследования эффективности гормонотерапии первичного гипотиреоза путем оценки качества жизни, гормональных показателей, липидного обмена, иммунного статуса, антропометрических, ультрасонографических и остеоденситометрических данных. На основании полученных нами сведений с большой степенью уверенности можно утверждать, что результаты лечения больных с первичным гипотиреозом остаются зачастую неудовлетворительными, что заставляет ученых и клиницистов продолжать поиск новых, эффективных методов лечения.

Так, по нашим данным, у 36,1 % пациентов с первичным гипотиреозом было отмечено значительное снижение показателей качества жизни, у 53,0 % — умеренное и у 10,8 % — незначительное. Особенно ухудшалось качество жизни у пациентов с послеоперационным гипотиреозом, перенесших тотальную и субтотальную тиреоидэктомию: показатели физической мобильности были снижены до $(44,8 \pm 6,8)$ %; сексуальной функции и эмоционального состояния — до $(52,4 \pm 9,9)$ %; социальной функции — до $(47,2 \pm 6,7)$ % и познавательной — до $(51,2 \pm 11,3)$ %. Нами также было отмечено, что даже у больных, имеющих эутиреоидный гормональный статус, имеется умеренное снижение интегрального показателя качества жизни до $(59,4 \pm 5,6)$ %.

Все вышеперечисленное указывает на то, что первичный гипотиреоз как хроническое эндокринное заболевание снижает качество жизни больных, при этом изменения показателей качества жизни не всегда параллельны клиническому улучшению. Вероятно, само по себе увеличение содержания гормонов щитовидной железы для пациентов с первичным гипотиреозом не столь важно, как изменение уровня гормонов в соответствии с потребностями организма в каждый конкретный период времени. Вместе с тем именно качество жизни определяет успех лечения и прогноз заболевания.

Выявленные нарушения липидного метаболизма в виде гиперлипидемии у 61 % больных являются частым осложнением первичного гипотиреоза, и, по данным ряда авторов, приводят к развитию системного атеросклероза, ишемической болезни сердца, избыточному весу. При расчете индекса массы тела избыточная масса была выявлена у 61 % пациентов, перенесших тотальную и субтотальную резекцию щитовидной железы, а 19,5 % — сопутствовала ишемическая болезнь сердца и стенокардия напряжения.

Нами было выявлено, что у пациентов с повышенным уровнем ТТГ имеется значительное снижение интегрального показателя качества жизни до $(53,1 \pm 3,5)$ %, что еще раз указывает на сложности в подборе адекватных доз левотироксина в коррекции первичного гипотиреоза. Вместе с тем проведенные ультрасонографические исследования резецированной щитовидной железы не выявили прямого влияния ее остаточного объема на показатели качества жизни, что косвенно указывает на существенную роль экзогенной гормонотерапии в компенсации тиреоидной недостаточности. Литературные сведения о достаточности 6–10 г ткани щитовидной железы, оставленной при операции, не соответствуют действительности.

Данные анкетирования показали, что, несмотря на активную патогенетическую и симптоматическую терапию, были выявлены следующие симптомы первичного гипотиреоза: у 27,7 % пациентов — постоянная сонливость, у 50,5 % — утомляемость, у 32,5 % — запоры, у 23,7 % — отеки лица, голеней и прибавка в весе, у 28,8 % — сухость кожных покровов; хроническое бесплодие и нарушение менструального цикла — у 4,8 и 14,5 % соответственно.

Компьютерная остеоденситометрия выявила выраженное в той или иной мере снижение минеральной плотности костной ткани в 43,1 % случаев. Полученные результаты соответствуют данным литературы о неблагоприятном влиянии избытка экзогенных тиреоидных гормонов на костную ткань. При гипотиреозе отмечается ускорение процесса ремоделирования костной ткани — увеличивается скорость как резорбции, так и костеобразования. Но поскольку остеокласты более чувствительны к гормону щитовидной железы, преобладает костная резорбция, что ведет к снижению массы кости. Гипотиреоз сопровождается уменьшением или отсутствием костной перестройки и, соответственно, снижением костной массы. Гормоны щитовидной железы могут затрагивать метаболизм кальция или прямым действием на остеокласты, или действием на остеобласты, которые способствуют рассасыванию кости.

Последние десятилетия характеризуются значительными достижениями в изучении причин развития, диагностики и лечения гипотиреоза. Однако частота встречаемости в общей популяции клинических проявлений недостаточной функции тиреоидной ткани не имеет тенденции к

уменьшению. В связи с этим ведутся поиски новых, нетрадиционных способов лечения гипотиреоза, в том числе трансплантационными методами. Положительные результаты, полученные при пересадке культуры островковых клеток поджелудочной железы больным сахарным диабетом, легли в основу применения трансплантации культивированной тиреоидной ткани для лечения гипотиреоза. Существенным в этом плане явилась разработка методов получения жизнеспособных, гормональноактивных культур в достаточном количестве.

На основании опыта Российского научно-исследовательского института трансплантологии и искусственных органов нами была разработана и усовершенствована методика получения культуры тироцитов для трансплантации. По данным ряда авторов, данный способ позволяет снизить иммунологическую активность трансплантата, что пролонгирует эффект трансплантации. С этой целью были использованы щитовидные железы неонатальных кроликов, что позволило избежать дефицита аллогенного донорского материала и связанных с этим проблем медицинского и морально-этического характера. Эти теоретические предпосылки послужили основанием для проведения экспериментальных и клинических исследований с целью изучения возможности коррекции тиреоидной недостаточности путем пересадки культуры тироцитов.

В настоящее время успехи в трансплантологии связаны, главным образом, с разработкой методов подавления иммунной системы реципиента. Наибольшие сроки функционирования аллотрансплантатов щитовидной железы были отмечены в случаях проведения постоянной иммунодепрессии циклоспорином, азатиоприном и преднизолоном. Отмена иммунодепрессантов приводила к быстрому прекращению функции и рассасыванию трансплантатов. В то же время были получены данные, что имеется ряд иммунопривилегированных зон, в которых отсутствует или значительно снижена иммунная агрессия в отношении алло- или ксеногенного трансплантата (передняя камера глаза, головной мозг, семенники, сосудистое русло). Кроме того, было показано, что иммобилизация трансплантата в диффузионные камеры позволяет добиться его эффективной иммуноизоляции и таким образом продлить сроки функционирования пересаженной ткани.

В доступной литературе отражаются в основном теоретическое обоснование и немногочисленные сообщения об экспериментальной и клинической тиреоидной трансплантации при первичном гипотиреозе. Однако мы не встретили результатов исследований, касающихся изучения влияния ксеногенной трансплантации инкапсулированной культуры тироцитов, помещенной в просвет сосуда, на течение экспериментального гипотиреоза. Необходимым условием для более достоверной оценки функциональной способности культуры тироцитов считаем проведение тотальной ти-

реоидэктомии у животных-реципиентов. Проведенные экспериментальные исследования выявили наличие функциональных тиреоидных фолликулов во всех трансплантатах на разных сроках исследования. Кроме того, было обнаружено развитие неоваскуляризации пересаженной ткани, что является существенным для сохранения функциональной способности ксенотрансплантатов. Уровни тиреоидных гормонов постепенно снижались к 1–2-й нед. после трансплантации, с последующим увеличением и достижением эутиреоидных показателей к 3–4-й нед. Наличие кубических или цилиндрических фолликулярных клеток и повышение уровней тиреоидных гормонов в сыворотке крови реципиентов подтверждало сохранение и восстановление ауторегуляторного механизма между гипоталамусом, гипофизом и ксенотрансплантатом. Реактивное развитие фиброзной соединительной ткани в трансплантате и его ложе можно объяснить как реакцию на операционную травму, инородное тело (шовный материал) и на гибель части клеток щитовидной железы вследствие ишемии и снижения диффузии нутриентов. Выраженной лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации трансплантата и его ложа, а также повышения титра антитиреоидных антител, указывающих на реакцию острого или хронического отторжения, во все сроки наблюдения выявлено не было. Место имплантации культуры тироцитов — аорта или периферический артериальный сосуд — не оказывало влияния на функциональную способность трансплантата.

Нами также было установлено, что в условиях пересадки макроинкапсулированная культура тироцитов обнаруживает закономерную смену комплекса морфологических и функциональных перестроек. Детальное морфометрическое исследование трансплантатов на уровне фолликулов и тироцитов показало, что ксеногенная инкапсулированная культура тироцитов с 1-го дня до 6 и более мес. после пересадки не только сохраняет свою структурную целостность, но и адаптируется к новым условиям. В процессе функционирования в новых условиях ксенотрансплантаты щитовидной железы проходят 3 стадии: адаптации, неоангиогенеза и неоорганогенеза.

Следует заметить, что сохранение и функционирование культуры тироцитов в просвете артерии в указанные сроки по морфологическим изменениям и лабораторным показателям не имеет тенденции к их разрушению, отторжению и гибели. Этот факт дает нам основание говорить о том, что предел возможных сроков функционирования пересаженной тиреоидной ткани по разработанной методике значительно больше. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что в токе крови возможно создание биоискусственной щитовидной железы с формированием экстраоргана эндокринного аппарата с присущими любому органу признаками — кровоснабжением, нейрогуморальной регуляцией и функцией.

Анализ результатов проведенных клинических и экспериментальных исследований позволил нам разработать протокол предоперационного об-

следования, определить показания и противопоказания для клинической ксенотрансплантации культуры тироцитов пациентам с первичным гипотиреозом. При широком внедрении метода в клиническую практику это позволит более дифференцированно и объективно проводить скрининг потенциальных реципиентов.

Проведенные исследования дают нам основание рекомендовать включение ксенотрансплантации культуры тироцитов в комплексную терапию больных с разными формами первичного гипотиреоза и, вместе с тем, раскрывают большие перспективы в отношении дальнейшего изучения данной проблемы. Необходимость такой комплексной терапии при этом заболевании полностью исходит из современных представлений о патогенезе первичного гипотиреоза. Очевидно, что именно в этих областях эндокринологии и тиреоидологии должны концентрироваться основные научные исследования.

Авторы надеются, что представленные в монографии данные будут полезны и интересны практическим врачам различных специальностей и позволят им лучше ориентироваться в вопросах диагностики и лечения гипотиреоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Автандилов, Г. Г.* Введение в количественную патологическую морфологию / Г. Г. Автандилов. М. : Медицина, 1980. 216 с.
2. *Адамс, Р.* Методы культуры клеток для биохимиков / Р. Адамс ; пер. с англ. М. : Мир, 1983. 263 с.
3. *Аллотрансплантация* щитовидно-паращитовидного железистого комплекса с применением микрохирургической техники / Ю. В. Кипренский [и др.] // 31-й Всесоюз. съезд хирургов : тез. докл. Ташкент, 1986. С. 271–272.
4. *Аникандров, Б. В.* К вопросу об исследовании функциональной активности имплантатов ткани щитовидной железы с помощью радиоактивного йода / Б. В. Аникандров // Проблемы эндокринологии и гормонотерапии. 1956. Т. 2. № 6. С. 24–26.
5. *Аникандров, Б. В.* Клинический опыт гомопересадки щитовидной и околощитовидных желез на сосудистой ножке / Б. В. Аникандров, А. Я. Яковлев // Acta chir. plast. (Praha). 1966. Т. 8. № 1. С. 23–30.
6. *Анищенко, С. Л.* Морфофункциональная характеристика щитовидной железы плодов и умерших детей в некоторых районах Республики Беларусь (1986–1988 гг.) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.15 / С. Л. Анищенко ; Бел. гос. мед. ун-т. Минск, 1992. 18 с.
7. *Ануфриенко, В. Ф.* Влияние функции щитовидной железы на иммунитет больных с язвенной болезнью / В. Ф. Ануфриенко, Н. Л. Аванян, В. П. Вагнер // Иммуно-реабилитация и реабилитация в медицине : тез. докл. на IV Междунар. конгр., Сочи, 5–9 июля, 1998 г. // Int. J. Immunorehabil. 1998. № 8. С. 151.
8. *Аристархов, В. Г.* Профилактика послеоперационного гипотиреоза при хирургическом лечении диффузного токсического зоба / В. Г. Аристархов, Ю. Б. Кириллов, И. В. Пантелеев // Хирургия. 2001. № 9. С. 19–21.
9. *Асляев, Л. А.* Морфологические изменения трансплантатов щитовидной железы при различных способах ее пересадки / Л. А. Асляев // III Всесоюз. конф. по пересадке тканей и органов : тез. докл. Ереван, 1963. С. 36.
10. *Аутоимплантация* ткани щитовидной железы с целью профилактики послеоперационного гипотиреоза / Ю. П. Шевердин [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 1977. № 5. С. 8–12.
11. *Аутоимплантация* криоконсервированной (–196 °С) тиреоидной паренхимы как метод лечения послеоперационного гипотиреоза / Н. С. Пушкарь [и др.] // Пробл. эндокринологии. 1984. № 5. С. 42–46.
12. *Балаболкин, М. И.* Эндокринология / М. И. Балаболкин. М. : Универсум Паб-лишинг, 1998. 581 с.
13. *Баранов, В. Г.* Руководство по клинической эндокринологии / В. Г. Баранов. М. : Медицина, 1977. С. 322.
14. *Басмаджян, М. Е.* О перспективности применения культивируемых клеток Лейдига семенников человека в трансплантационной эндокринологии / М. Е. Басмаджян, В. И. Геворкян // Современные пробл. эксперим. и клин. эндокринологии. Киев, 1987. С. 27.
15. *Беникова, Е. А.* Трансплантация культур бета-клеток в лечении инсулинозависимого сахарного диабета у детей / Е. А. Беникова, И. С. Турчин // Пробл. эндокринологии. 1991. № 4. С. 17–19.
16. *Биосинтез* криоглобулина и содержание тиреоглобулиновых полирибосом в клетках криоконсервированной щитовидной железы / Я. Х. Таракулов [и др.] // Криобиология. 1985. № 2. С. 23–25.

17. *Богораз, Н. А.* Пересадка щитовидной железы / Н. А. Богораз // Восстановительная хирургия. М., 1942. Т. 2. С. 81.
18. *Бредихин, Т. Ф.* Эффективность пересадки щитовидной железы в переднюю камеру глаза / Т. Ф. Бредихин // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1962. Т. 53. № 3. С. 92–96.
19. *Бредихин, Т. Ф.* Из опыта трансплантации щитовидно-паращитовидного комплекса на сосудистой ножке в клинической практике / Т. Ф. Бредихин // Трансплантация органов и тканей : тез. докл. 4-й Всесоюз. конф. М., 1966. С. 65.
20. *Бредихин, Т. Ф.* Клиническая эффективность аллотрансплантации щитовидно-околощитовидного комплекса / Т. Ф. Бредихин, В. Т. Бредихин // Казанский мед. журнал. 1981. № 5. С. 26–29.
21. *Буглова, Е. Е.* Риск радиационно-индуцированного рака щитовидной железы / Е. Е. Буглова // Здоровоохранение. 2001. № 10. С. 25–30.
22. *Ванин, Л. Н.* К вопросу о возможности диагностики нарушений функции щитовидной железы у больных сердечно-сосудистой патологией в клинической практике / Л. Н. Ванин, Г. А. Котова, С. Ф. Соколов // Материалы юбил. конф., посвящ. 200-летию Рос. воен.-мед. академии. Томск, 1999. С. 357–358.
23. *Варварина, Г. Н.* Особенности артериальной гипертензии при гипотиреозе / Г. Н. Варварина, Н. Н. Боровков, А. А. Шутова // Актуал. пробл. совр. эндокринологии. СПб., 2000. С. 278.
24. *Власова, В. В.* Состояние обмена веществ и функциональной активности щитовидной железы у больных хроническим тонзиллитом с избыточной массой тела / В. В. Власова, А. А. Ланцов, Н. М. Хмельницкая // Вестн. оториноларингологии. 1998. № 4. С. 43–46.
25. *Волков, И. Э.* Предварительные результаты ксеногенной трансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы детям с инсулинзависимым сахарным диабетом / И. Э. Волков, Н. Н. Скалецкий, С. Ю. Щенев // Бюл. эксперим. биол. 1998. Т. 126. № 1. С. 105.
26. *Волох, Ю. А.* Причины, профилактика и лечение послеоперационного гипотиреоза / Ю. А. Волох, В. П. Пак, Д. П. Осипов // Вестн. хирургии им. Грекова. 1988. Т. 141. № 8. С. 134–136.
27. *Воронцов, В. Л.* Гипотиреоз и атеросклероз / В. Л. Воронцов, О. И. Смирнова, В. С. Гасилин // Клин. вестник. 1996. № 4. С. 51–53.
28. *Вязникова, М. Л.* Особенности клинического течения бронхиальной астмы у детей при нарушении функции щитовидной железы / М. Л. Вязникова, Я. Ю. Иллек, Г. А. Зайцева // Вопр. трансфузиологии и клин. медицины. Киров, 1996. С. 70–71.
29. *Газымов, М. М.* Нефролитиаз у больных гипер- и гиподисфункцией щитовидной железы / М. М. Газымов, А. Н. Волков, Г. П. Арсютов // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Саранск, 1997. С. 66–70.
30. *Геньк, С. Н.* Трансплантация околощитовидных желез в эксперименте и клинике (Обзор литературы) / С. Н. Геньк, В. С. Шевчук // Хирургия. 1986. № 7. С. 147–151.
31. *Герасимов, Г. А.* Йоддефицитные заболевания (эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение) : пособие для врачей / Г. А. Герасимов, Н. Ю. Свириденко, Н. А. Шишкина ; под ред. И. И. Дедова, М. Б. Анциферова. М., 1998. 40 с.
32. *Гнилорыбов, Т. Е.* Гомопластические пересадки желез внутренней секреции на сосудистой ножке / Т. Е. Гнилорыбов // Вест. АМН СССР. 1956. № 2. С. 35.
33. *Гнилорыбов, Т. Е.* Консервация и методы гомотрансплантации эндокринных желез / Т. Е. Гнилорыбов // Трансплантация органов и тканей : тез. докл. конф. Минск, 1969. С. 39–41.

34. Головина, О. В. Механизмы бронхиальной обструкции у больных с патологией щитовидной железы при различных ее функциональных состояниях / О. В. Головина // VII Нац. конгр. по болезням органов дыхания : тез. докл., Москва, 2–5 июля, 1997. М., 1997. С. 1131.
35. Грекова, Т. И. Особенности лечения L-тироксинам Берлин-Хеми аутоиммунного тиреоидита у пожилых женщин / Т. И. Грекова, А. В. Будневский // I Рос. съезд геронтологов и гериатров : сб. науч. тр., Самара, 20–23 июня, 1999 г. С. 79–80.
36. Губкина, В. А. Диагностика и лечение гипотиреоза по показателям общеклеточного дефицита тиреоидных гормонов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. А. Губкина. М., 1990. 24 с.
37. Гусаимова, М. Ю. Патология щитовидной железы и репродуктивное здоровье подростков / М. Ю. Гусаимова, Л. А. Луцки // Охрана здоровья женщин и детей. Новокузнецк, 1997. С. 140–141.
38. Далимов, Х. Д. Липидный состав крови у больных ишемической болезнью сердца при разных функциональных состояниях щитовидной железы / Х. Д. Далимов, С. Ю. Турсунов, Р. А. Сабирова // Мед. журн. Узбекистана. 1978. № 3. С. 22–24.
39. Дедов, И. И. Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья / И. И. Дедов, Е. И. Марова, Л. Я. Рожинская // Б-ка журн. «Мед. радиология и радиац. безопасность». М., 1995. С. 120–129.
40. Демидчик, Е. П. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС) / Е. П. Демидчик, Е. Ф. Цыб, Е. Ф. Лушников. М. : Медицина, 1996. 206 с.
41. Дильман, В. М. Гормоны в экспериментальной и клинической эндокринологии / В. М. Дильман, Л. М. Бернштейн, В. М. Цырлина // Итоги науки и техники. Сер. «Онкология». М., 1990. Т. 20. 218 с.
42. Добровольская, Л. М. Взаимосвязь между показателями артериального давления и секрецией инсулина у больных гипотиреозом / Л. М. Добровольская, Ю. Ш. Халимов // Артериал. гипертензия. 1997. № 1. С. 24.
43. Ерошина, В. А. Синдром обструктивного апноэ и эндокринные расстройства / В. А. Ерошина, В. С. Гасилин, Р. В. Бузунов // Пробл. эндокринологии. 2001. № 2. С. 12–15.
44. Жвакина, А. М. Технеций-99м в радиоизотопной диагностике заболеваний щитовидной железы (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.19 / А. М. Жвакина ; АН УССР. Ин-т проблем онкологии. Киев, 1975. 20 с.
45. Жумабаев, М. К. Локальное облучение при аллотрансплантации щитовидной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27, 14.00.23 / М. К. Жумабаев ; Ун-т дружбы народов им. Патриса Лумумбы. М., 1984. 17 с.
46. Заверный, Г. Л. Лечение послеоперационного гипопаратиреоза методом ксенотрансплантации культуры клеток паращитовидных желез свиньи / Г. Л. Заверный, С. И. Рыбаков, И. В. Комисаренко // Трансплантация органов : тез. докл. XI Всесоюз. науч. конф. Львов, 1990. С. 57–59.
47. Зографски, С. Эндокринная хирургия / С. Зографски. София : Медицина и физкультура, 1977. 525 с.
48. Изучение морфофункциональных свойств культивируемых тироцитов новорожденных поросят с целью определения возможности их применения для компенсации гипофункции щитовидной железы / И. М. Шостак [и др.] // Пробл. эндокринологии. 1992. № 5. С. 33–37.
49. Исмаилов, С. И. Ауто- и аллотрансплантация криоконсервированной тиреоидной паренхимы как радикальный метод лечения послеоперационного гипотиреоза /

С. И. Исмаилов, Л. Б. Нугманова, С. Ф. Расулов // Совр. пробл. эксперим. и клин. эндокринологии : тез. докл. IV съезда эндокринол. Укр. ССР. Киев, 1987. С. 159–160.

50. *Использование* метода ксенотрансплантации культуры клеток коры надпочечных желез для лечения хронического гипокортицизма / Р. М. Сичинава [и др.] // Трансплантация органов : тез. докл. XI Всесоюз. науч. конф. Львов, 1990. С. 122–124.

51. *Использование* принципа двойной иммуноизоляции при ксенотрансплантации культуры тиреоцитов в эксперименте / В. Я. Хрыщанович [и др.] // Трансплантология. 2004. Т. 7. № 3. С. 370–373.

52. *Казаченок, В. М.* Трансплантация гипофиза в эксперименте / В. М. Казаченок // Трансплантация органов и тканей : тез. докл. VI Всесоюз. науч. конф. по пересадке органов и тканей. Рига, 1972. С. 58–60.

53. *Казаченок, В. М.* Трансплантация желез внутренней секреции в перитонеальной капсуле / В. М. Казаченок // Трансплантация органов и тканей : тез. докл. конф. Минск, 1974. С. 54–55.

54. *Калинин, А. П.* Современное лечение гипотиреоза (Обзор) / А. П. Калинин, Г. И. Измайлов // Терапевт. арх. 1984. Т. 56. № 9. С. 133–136.

55. *Калинин, А. П.* Послеоперационный гипотиреоз / А. П. Калинин, Г. И. Измайлов // Терапевт. арх. 1986. Т. 58. № 3. С. 141–146.

56. *Калинин, А. П.* Аутоиммунный тиреоидит : метод. рек. / А. П. Калинин, Т. П. Киселева. М., 1991. 19 с.

57. *Кипренский, Ю. В.* О трансплантации сегмента поджелудочной железы и щитовидно-паращитовидного комплекса с применением микрохирургической техники / Ю. В. Кипренский, И. С. Пряхин, А. В. Подшивалин // Вестн. хирургии. 1990. № 11. С. 108–110.

58. *Кипренский, Ю. В.* Иммуногенность различных органов и особенности иммуносупрессивной терапии (Обзор) / Ю. В. Кипренский, Г. П. Ерофеев // Хирургия. № 3. С. 123–132.

59. *Кирсанова, Л. А.* Флотирующие культуры, получаемые из щитовидной железы плодов человека и животных / Л. А. Кирсанова, О. В. Загребина, Ю. В. Кипренский // Совр. пробл. эксперим. и клин. эндокринологии : тез. докл. IV съезда эндокринол. Укр. ССР. Киев, 1987. С. 177–178.

60. *Коваленко, А. Е.* Особенности клиники и хирургического лечения больных раком щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.14 / А. Е. Коваленко ; Ин-т эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко. Киев, 2003. 36 с.

61. *Коваленко, А. Н.* Пострадиационная эндокринопатия у участников ликвидации последствий на Чернобыльской АЭС. Киев, 1998. 181 с.

62. *Комиссаренко, В. П.* Перспективность применения клеточных и тканевых культур в современной эндокринологии / В. П. Комиссаренко, И. С. Турчин // Механизм действия гормонов, патогенез, лечение, профилактика и эпидемиология эндокрин. заболеваний : тез. докл. II съезда эндокринол. Укр. ССР. Киев, 1977. С. 37.

63. *Королева, А. А.* Влияние терапии L-тироксина на минеральную плотность костной ткани у женщин в постменопаузе / А. А. Королева // Медицинские новости. 2004. № 12. С. 68–70.

64. *Костюченко, В. А.* Нормативы объема щитовидной железы при эхографическом исследовании / В. А. Костюченко, С. И. Пиманов // Новости лучевой диагностики. 1998. № 3. С. 26–27.

65. *Ксенотрансплантация* тканей в сосудистое русло / А. В. Шотт [и др.] // Здоровоохранение Белоруссии. 1989. № 11. С. 28–32.

66. *Ксенотрансплантация культуры β-клеток в лечении инсулинзависимого сахарного диабета* / А. В. Прохоров [и др.] // Бел. мед. журн. 2002. № 1. С. 34–37.
67. *Ксенотрансплантация фетальной культуры тироцитов в сосудистое русло — альтернативный метод лечения гипотиреоза* / В. Я. Хрыщанович [и др.] // Актуал. вопр. гнойно-септической и панкреато-билиарной хирургии : материалы XXIV Пленума Правления Ассоциации белорусских хирургов, г. Минск, 26 ноября 2004 г. Минск, 2004. С. 229–231.
68. *Кубарко, А. И. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты* / А. И. Кубарко ; под. ред. А. И. Кубарко, S. Yamashita. Минск–Нагасаки, 1988. С. 153–178.
69. *Леонтьук, А. С. Морфометрический анализ щитовидной железы при аллотрансплантации* / А. С. Леонтьук, С. И. Третьяк // Актуал. вопр. морфологии : тез. докл. III съезда анатомов, гистологов, эмбриологов и топографоанатомов Укр. ССР. Черновцы, 1990. С. 184–185.
70. *Лухверчик, Л. Н. Иммунологический анализ в диагностике и изучении патогенеза различных форм гипотиреоза* : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Л. Н. Лухверчик. Минск, 2004. 129 с.
71. *Макаров, О. В. Щитовидная железа и беременность* / О. В. Макаров, И. В. Бахарева, Н. Н. Николаев // Рос. мед. журн. 1997. № 4. –С. 44–48.
72. *Маколкин, В. И. Терапевтические «маски» первичного гипотиреоза* / В. И. Маколкин, С. П. Старовойтова, И. С. Щедрина // Терапевт. арх. 1996. № 1. С. 49–52.
73. *Метод получения культуры тироцитов из щитовидной железы кроликов для трансплантации* / В. А. Горанов [и др.] // Достижения медицинской науки Беларуси. Вып. IX. Минск : ГУ РНМБ, 2004. С. 96–97.
74. *Минеральная плотность костной ткани у больных раком молочной железы* / Б. Д. Шитиков [и др.] // Здоровоохранение. 2001. № 7. С. 25–27.
75. *Мирахмедов, М. М. Возможность определения размеров щитовидной железы по скенограмме* / М. М. Мирахмедов, Н. К. Муратходжаев, С. Б. Каримова // Мед. журн. Узбекистана. 1978. № 10. С. 62–63.
76. *Мирский, М. Б. К вопросу об исследованиях по трансплантации эндокринных органов в отечественной медицине в начале XX столетия* / М. Б. Мирский // Трансплантация и искусственные органы : науч. тр. / под ред. В. И. Шумакова. М., 1984. С. 45–48.
77. *Морфометрическая характеристика тиреоидного ксенотрансплантата после имплантации в артериальное сосудистое русло* / В. Я. Хрыщанович [и др.] // Военная медицина. 2007. № 2. С. 112–116.
78. *Недзьведь, М. К. Гистологическая структура макроинкапсулированной культуры тироцитов после ксеногенной трансплантации в сосудистое русло* / М. К. Недзьведь, С. И. Третьяк, В. Я. Хрыщанович // Бел. мед. журн. 2005. № 3. С. 119–122.
79. *Некоторые показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных после аллотрансплантации щитовидной железы на сосудистых связях* / С. Н. Игнатенко [и др.] // Трансплантация и искусственные органы : науч. тр. / под ред. В. И. Шумакова. М., 1984. С. 50–53.
80. *Николаев, А. Н. Частота выявляемости аритмий сердца при изменениях щитовидной железы у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции* / А. Н. Николаев // Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца : сб. науч. тр. Томск, 1997. С. 48–49.
81. *Пастер, И. П. Функциональная активность клеток щитовидной железы в зависимости от условий культивирования и облучения йодом-131* : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.03 / И. П. Пастер ; Ин-т эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко. Киев, 1995. 24 с.

82. *Пересадка органов* / под ред. И. Д. Кирпатовского. М.: Медицина, 1966. 312 с.
83. *Петунина, Н. А.* Использование препаратов гормонов щитовидной железы в клинической практике. Ч. 1 / Н. А. Петунина // Мед. науч. учеб.-метод. журн. 2003. № 12. С. 99–113.
84. *Плешков, В. Г.* Послеоперационный гипотиреоз / В. Г. Плешков, Ю. И. Тимофеев, А. Н. Барсуков // Совр. аспекты хирург. эндокринологии. Саранск, 1997. С. 223–225.
85. *Погорелов, Ю. В.* Трансплантация щитовидной железы в диффузионных камерах / Ю. В. Погорелов // Общие закономерности морфогенеза и регенерации : сб. Алма-Ата, 1972. С. 205–208.
86. *Подымова, С. Д.* Основные показатели тиреоидного статуса у больных хроническими заболеваниями печени / С. Д. Подымова, И. Н. Уланова, Т. Д. Большакова // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопрокт. 1997. № 3. С. 107–110.
87. *Получение* культуры тиреоцитов из фетальной щитовидной железы кроликов *in vitro* для ксенотрансплантации / В. А. Горанов [и др.] // Бел. мед. журн. 2004. № 4. С. 44–46.
88. *Получение* ротационных культур клеток желез внутренней секреции для трансплантации при эндокринопатиях / И. С. Турчин [и др.] // Трансплантация органов : тез. докл. XI Всесоюз. науч. конф. по трансплантации сердца, печени, почки, поджелуд. железы и др. органов. Львов, 1990. С. 241–242.
89. *Послеоперационный* гипотиреоз / М. Д. Ибраим [и др.] // Сов. медицина. 1986. № 1. С. 78–81.
90. *Поташов, Л. В.* Перспективы трансплантации клеточных культур для коррекции некоторых эндокринных заболеваний / Л. В. Поташов // Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости. 1999. № 1. С. 22–24.
91. *Применение* трансплантационных методов лечения послеоперационного гипотиреоза и гипопаратиреоза / Ю. В. Кипренский [и др.] // Трансплантация органов : тез. докл. XI Всесоюз. науч. конф. Львов, 1990. С. 67–69.
92. *Послеоперационный* гипопаратиреоз после радикальных операций на щитовидной железе — пути решения проблемы / С. И. Третьяк [и др.] // Мед. журн. 2007. № 1. С. 87–89.
93. *Острые* респираторные инфекции у лиц с гипотиреозом / В. М. Провоторов [и др.] // Рос. мед. журн. 2002. № 2. С. 22–24.
94. *Раскин, А. М.* Аутоиммунные процессы в патологии щитовидной железы / А. М. Раскин. Л. : Медицина, 1973. 223 с.
95. *Расулов, С.Ф.* Эффективность применения трансплантации щитовидной железы и носимых дозаторов лекарственных веществ в лечении послеоперационного гипотиреоза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.41 / С. Ф. Расулов ; НИИ трансплантологии и искусств. органов. М., 1990. 22 с.
96. *Романова, А. М.* Пересадка щитовидной и паращитовидной желез на сосудистой ножке / А. М. Романова // Вестн. хирургии. 1961. № 9. С. 155–157.
97. *Романовский, А. И.* Определение оптимальной методики пересадки островковых клеток поджелудочной железы (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / А. И. Романовский ; Бел. гос. мед. ун-т. Минск, 2001. 20 с.
98. *Саидханов, А. С.* Применение метода трансплантации щитовидной железы в заживающую рану / А. С. Саидханов // Трансплантация органов и тканей : тез. докл. 1-й Респ. конф. Минск, 1969. С. 56–57.
99. *Синдром* гипотиреоза в практике интерниста : метод. пособие / Е. А. Трошина [и др.] ; под ред. Г. А. Мельниченко. М., 2003. 50 с.

100. Скалецкий, Н. Н. Флотирующие культуры, получаемые из щитовидной железы плодов человека и трансплантация их больным гипотиреозом / Н. Н. Скалецкий, О. В. Загребина // Трансплантация органов : тез. докл. XI Всесоюз. науч. конф. по трансплантации сердца, печени, почки, поджелуд. железы и др. органов. Львов, 1990. С. 124–125.
101. Старкова, Н. Т. Клиническая эндокринология : рук. / Н. Т. Старкова. М. : Медицина, 1991. 512 с.
102. Степура, Н. М. Антигенные свойства ткани щитовидной железы новорожденных поросят в процессе культивирования / Н. М. Степура, Г. А. Зубкова // Актуальные проблемы экологии, клинической иммунологии и инфекционной патологии : материалы III науч. симп. Луганск, 1995. С. 113–114.
103. Сяпич, П. И. Компенсация недостающей функции щитовидной и околощитовидных желез методом их пересадки / П. И. Сяпич // О реабилитации нарушенных функций организма человека. Минск, 1974. С. 107–110.
104. Татарчук, Т. Ф. Состояние щитовидной железы и репродуктивная система женщин / Т. Ф. Татарчук, Т. О. Мамонова, О. В. Мамонов // Журн. практич. лікаря. 1999. № 5. С. 32–37.
105. Теппермен, Ж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Ж. Теппермен, Х. Теппермен. М. : Мир, 1989. 653 с.
106. Тонкоигольная аспирационная биопсия в диагностике рака щитовидной железы / Т. В. Николаева [и др.] // Здоровоохранение. 2001. № 10. С. 43–44.
107. Точилин, В. И. Техника забора и пересадка щитовидно-паращитовидного комплекса больным, страдающим щитовидно-паращитовидной недостаточностью / В. И. Точилин // Клинич. хирургия. 1972. № 9. С. 36–40.
108. Трансплантация инкапсулированной культуры бета-клеток в лечении экспериментального сахарного диабета / А. В. Прохоров [и др.] // Белорусско-польские дни хирургии : сб. материалов Междунар. науч. симпоз., г. Гродно, 18–19 окт. 2001 г. Гродно, 2001. С. 146–147.
109. Трансплантация культур клеток эндокринных желез — новое направление клинической эндокринологии / В. П. Комиссаренко [и др.] // Эндокринология. 1991. № 21. С. 71–78.
110. Трансплантация органных культур как метод коррекции недостаточности эндокринных желез / Л. И. Надольник [и др.] // Белорусско-польские дни хирургии : сб. материалов Междунар. науч. симпоз., Гродно, 18–19 окт. 2001 г. Гродно, 2001. С. 141–142.
111. Трансплантология : рук. для врачей / под общ. ред. В. И. Шумакова. М. : Медицина, 1995. 575 с.
112. Третьяк, С. И. Длительное сохранение жизнеспособности аллогенных тканей в сосудах и сердце реципиента : (экспериментальное исследование) : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27, 14.00.41 / С. И. Третьяк. Минск, 1996. 193 с.
113. Третьяк, С. И. Трансплантация культур клеток щитовидной железы и других эндокринных органов — новое направление в хирургической эндокринологии / С. И. Третьяк, В. Я. Хрыщанович // Мед. новости. 2004. № 12. С. 9–14.
114. Третьяк, С. И. Трансплантация паращитовидных желез : настоящее и будущее / С. И. Третьяк, А. В. Романович, В. Я. Хрыщанович // Вести НАН Беларуси. Сер. мед. наук. 2005. № 4. С. 110–112.
115. Третьяк, С. И. Послеоперационный гипопаратиреоз как осложнение операций на щитовидной железе / С. И. Третьяк, В. Я. Хрыщанович, А. В. Романович // Проблемы хирургии в современных условиях : материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь, Гомель, 28–29 сент. 2006 г. : в 2 т. / сост. А. Н. Лызикив [и др.]. Гомель : ГГМУ, 2006. Т. 2. С. 159.

116. *Тронько, М. Д.* Ксенотрансплантация культур клеток желез внутренней секреции в коррекции эндокринопатий / М. Д. Тронько, И. В. Комиссаренко // Трансплантация органов : тез. докл. XI Всесоюз. науч. конф. по трансплантации сердца, печени, почки, поджелуд. железы и др. органов. Львов, 1990. С. 131–132.
117. *Турчин, И. С.* Изучение структуры и функции клеток эндокринных желез методом культур тканей : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.03 / И. С. Турчин. Киев, 1975. 214 с.
118. *Утехин, В. И.* Регуляция морфогенеза и регенерации пищеварительных желез / В. И. Утехин. Л., 1974. 48 с.
119. *Фадеев, В. В.* Гипотиреоз : рук. для врачей / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. М. : РКИ Северо-пресс, 2002. 64 с.
120. *Фелькова, И. А.* Роль субклинического гипотиреоза в возникновении эндокринного бесплодия у женщин : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / И. А. Фелькова ; Харьк. гос. мед. ун-т. Харьков, 2000. 15 с.
121. *Флотирующие* культуры, полученные из щитовидной железы плодов человека и животных / В. Н. Блюмкин [и др.] // Трансплантация и искусственные органы : сб. тр. / под ред. В. И. Шумакова. М., 1986. С. 92–94.
122. *Функциональная* оценка жизнедеятельности макроинкапсулированного тиреоидного ксенотрансплантата после пересадки в сосудистое русло / С. И. Третьяк [и др.] // Бел. мед. журн. 2005. № 2. С. 23–25.
123. *Хенкин, В. Л.* Судьба трансплантата щитовидной железы при пересадке мелкими кусочками и крупными пластинами (без сшивания сосудов) / В. Л. Хенкин // Клиническая медицина. 1937. Т. 15. № 2. С. 254.
124. *Холодова, Е. А.* Гипотиреоз (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) / Е. А. Холодова // Здоровье Белоруссии. 1987. № 10. С. 60–63.
125. *Хоруженко, А. И.* Новые методические подходы к культивированию тиреоцитов *in vitro* с сохранением их фолликулярной структуры / А. И. Хоруженко // Экспериментальная онкология. 2002. № 2. С. 40–45.
126. *Хрыщанович, В. Я.* Новый метод трансплантации культуры клеток фетальной щитовидной железы / В. Я. Хрыщанович // Студенческая медицинская наука XXI века : материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. Витебск : ВГМУ, 2004. С. 97–99.
127. *Хрыщанович, В. Я.* Использование иммуноизолирующих подходов при ксенотрансплантации культивированной тиреоидной ткани / В. Я. Хрыщанович // Актуальные проблемы медицины : сб. реценз. ст., посвящ. 18-летию катастрофы на ЧАЭС. Гомель–Амарелло, 2004. С. 55–57.
128. *Хрыщанович, В. Я.* Оценка эффективности заместительной гормональной терапии у пациентов с первичным гипотиреозом / В. Я. Хрыщанович // Бел. мед. журн. 2004. № 4. С. 97–100.
129. *Хрыщанович, В. Я.* Компенсация недостающей функции щитовидной железы методом ее пересадки / В. Я. Хрыщанович, С. И. Третьяк // Медико-социальная экспертиза и реабилитация : сб. науч. ст. / под ред. проф. В. Б. Смычка. Минск, 2004. Вып. 6. С. 290–293.
130. *Хрыщанович, В. Я.* Экспериментальное обоснование возможности успешной ксенотрансплантации тиреоцитов в сосудистое русло (экспериментально-клиническое исследование) : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / В. Я. Хрыщанович ; Бел. гос. мед. ун-т. Минск, 2005. 154 с.
131. *Хрыщанович, В. Я.* Оценка качества жизни пациентов с первичным послеоперационным гипотиреозом, принимающих L-тироксин / В. Я. Хрыщанович // Бел. мед. журн. 2005. № 1. С. 103–105.

132. *Хрыщанович, В. Я.* Коррекция нарушений липидного обмена путем ксенотрансплантации культуры тироцитов реципиентам с гипотиреозом в эксперименте / В. Я. Хрыщанович, С. И. Третьяк, В. А. Горанов // Проблемы хирургии в современных условиях : материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь, Гомель, 28–29 сент. 2006 г. : в 2 т. / сост. А. Н. Лызикив [и др.]. Гомель : ГГМУ, 2006. Т. 2. С. 180.
133. *Хрыщанович, В. Я.* Минеральная плотность костной ткани у больных послеоперационным гипотиреозом / В. Я. Хрыщанович, С. И. Третьяк // Военная медицина. 2007. № 3. С. 52–54.
134. *Хрыщанович, В. Я.* Ультрасонография щитовидной железы и объем заместительной терапии у больных послеоперационным гипотиреозом / В. Я. Хрыщанович // Актуальные вопросы хирургии : материалы XXV пленума Правления Ассоциации белорусских хирургов и Республ. науч.-практ. конф., Борисов, 25–26 сент. 2008 г. Минск : БГМУ, 2008. С. 329–331.
135. *Чернова, Т. О.* Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы у больных первичным гипотиреозом в зависимости от наличия сопутствующей гиперпролактинемии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. О. Чернова. М., 1994. 25 с.
136. *Черняховская, И. Ю.* Иммунологическая толерантность к алло- и ксенотрансплантатам. Механизмы и методы индукции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.36 / И. Ю. Черняховская ; РАМН. НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. М., 1994. 50 с.
137. *Шлевков, Б. А.* Частота заболеваний щитовидной железы и синдрома нейроциркуляторной дистонии при болезнях системы пищеварения у некоторого контингента жителей Брянской и Московской областей / Б. А. Шлевков, А. М. Колодкин, Я. М. Пак // Человек и лекарство : тез. докл. V Рос. нац. конгр. М., 1998. С. 466–467.
138. *Шрейбер, В.* Патолофизиология желез внутренней секреции : пер. с чеш. / В. Шрейбер. Прага : Авиценум, 1987. 493 с.
139. *Шумаков, В. И.* Ксенотрансплантация : научные и этические проблемы / В. И. Шумаков, А. Г. Тоневицкий // Человек. 1999. № 6. С. 14–16.
140. *Эгарт, Ф. М.* Нетипичные клинические варианты гипотиреоза / Ф. М. Эгарт, К. Г. Камалов, Е. В. Васильева // Пробл. эндокринологии. 1991. № 5. С. 4–7.
141. *Эффективность* заместительной гормональной терапии L-тироксином при явных и скрытых формах гипотиреоза / С. И. Сурков [и др.] // Пробл. эндокринологии. 1990. № 5. С. 14–18.
142. *Эффективность* заместительной гормональной терапии после тиреоидэктомии / В. Н. Шиленок [и др.] // Белорусско-польские дни хирургии : сб. материалов Междунар. науч. симпоз., Гродно, 18–19 окт. 2001 г. Гродно, 2001. С. 145–146.
143. *A Bio-Artificial Pancreas for Treatment of Diabetes* / S. Hirotsani [et al.] // Transpl. Proc. 1998. № 30. P. 485–489.
144. *Aebischer, P.* Transplantation in humans of encapsulated xenogeneic cell without immunosuppression / P. Aebischer, E. Buchser, J. M. Joseph // Transplantation. 1994. Vol. 58. P. 1275–1277.
145. *Anderson, J. M.* Inflammatory response to implants / J. M. Anderson // Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 1988. Vol. 34. P. 101–107.
146. *Artifactual insulin release from differentiated embryonic stem cells* / M. Hansson [et al.] // Diabetes. 2004. Vol. 53 (10). P. 2603–2609.
147. *Ascheim, D. D.* Thyroid hormone metabolism in patients with congestive heart failure : the low triiodothyronine state / D. D. Ascheim, K. Hryniewicz // Thyroid. 2002. Vol. 12 (6). P. 511–515.

148. *Autoradiographical* evidence for increased thyrotropin binding to autonomously functioning thyroid gland tissue / H. W. Müller-Gärtner [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* 1988. Vol. 11 (2). P. 183–191.
149. *Babensee, J.* Polyacrylates / J. Babensee, M. Sefton // *Cell Encapsulation Technology and Therapeutics* / ed. by W. Kuhlreiber, R. Lanza, W. Chik. Birkhauser Boston, Basel, Berlin, 1999. P. 173–183.
150. *Bals-Pratsch, M.* Disorders of thyroid function and sterility in the woman / M. Bals-Pratsch, O. Schober, J. P. Hanker // *Zentralbl. Gynakol.* 1993. Vol. 115 (1). P. 18–23.
151. *Banks, M. H.* Validation of the General Health Questionnaire in a young community sample / M. H. Banks // *Psychological Medicine.* 1983. Vol. 13. P. 349–353.
152. *Bannister, P.* Use of sensitive thyrotrophin measurements in an elderly population / P. Bannister, I. Barnes // *Gerontology.* 1989. Vol. 35. P. 225–229.
153. *Barakate, M. S.* Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves' disease / M. S. Barakate, G. Agarwal, T. S. Reeve // *Aust. N. J. Surg.* 2002. Vol. 72. P. 321–324.
154. *Bastenie, P. A.* Preclinical hypothyroidism : risk factor for coronary heart-disease / P. A. Bastenie, L. Vanhaelst, M. Bonnyns // *Lancet.* 1971. Vol. 30 (1). P. 205–206.
155. *Bauer, M. F.* Mini organ culture of thyroid tissue : a new technique for maintaining the structural and functional integrity of thyroid tissue in vitro / M. F. Bauer, V. Herzog // *Lab. Invest.* 1988. Vol. 59 (2). P. 281–291.
156. *Bauer, D. C.* The study osteoporotic fracture research group. Hyperthyroidism increases the risk of hip fracture / D. C. Bauer, S. R. Cummings, J. L. Tao // *J. Bone Min. Res.* 1992. Vol. 7. P. 121.
157. *Bellgrau, D.* Cyclosporin-induced tolerance to testicular islet xenografts / D. Bellgrau, H. P. Selawry // *Transplantation.* 1990. Vol. 50. P. 654–657.
158. *Berry, M. N.* High-yield preparation of isolated rat liver parenchymal cells : a biochemical and fine structural study / M. N. Berry, D. S. Friend // *J. Cell Biol.* 1969. Vol. 43 (5). P. 506–520.
159. *Bicikova, M.* Levels of testosterone, allopregnanolone and homocysteine in severe hypothyroidism / M. Bicikova, J. Tallova, S. Stanicka // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002. Vol. 40 (10). P. 1024–1027.
160. *Bischof-Ferrary, H. A.* Fracture prevention with vitamin D supplementation / H. A. Bischof-Ferrary, W. C. Willett, J. B. Wong // *JAMA.* 2005. Vol. 293. P. 2257–2264.
161. *Biondi, B.* Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart / B. Biondi, E. A. Palmieri, G. Lombardi // *Ann. Intern. Med.* 2002. Vol. 137. P. 904–914.
162. *Bone mass in females with different thyroid disorders : influence of menopausal status* / M. M. Campos-Pastor [et al.] // *Bone. Miner.* 1993. Vol. 21. P. 1–8.
163. *Boonen, S.* Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation : evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials / S. Boonen, P. Lips, R. Bouillon // *J. Clinical Endocrinology&Metabol.* 2007. Vol. 92 (4). P. 1415–1423.
164. *Bottini, P.* Sleep apnea syndrome in endocrine diseases / P. Bottini, C. Tantucci // *Respiration.* 2003. Vol. 70 (3). P. 320–327.
165. *Brabant, A.* The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin / A. Brabant, G. Brabant, T. Schuermeyer // *Acta Endocrinol.* 1989. Vol. 121. P. 95–100.
166. *Braverman, L. E.* Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects / L. E. Braverman, S. H. Ingbar, K. Sterling // *J. Clin. Invest.* 1970. Vol. 49. P. 855–864.

167. *Brauker, J.* Immunoisolation with large pore membrane : Allografts are protected under conditions that results in destruction of xenografts / J. Brauker, L. A. Martinson, T. Loudovaris // *Cell Transplantation*. 1992. Vol. 1. P. 164 (Abstract).
168. *Brauker, J.* Neovascularization of synthetic membrane directed by membrane microarchitecture / J. Brauker, V. Carr-Brendel, L. Martinson // *J. Biomed. Mater. Res.* 1995. Vol. 29. P. 1517–1524.
169. *Brent, G.* The Molecular Basis of Thyroid Hormone Action / G. Brent // *The New England Journal of Medicine*. 1994. Vol. 331 (3). P. 847–853.
170. *Bromberg, J. S.* Routes to allograft survival / J. S. Bromberg, B. Murphy // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107 (7). P. 797–798.
171. *Brooks, I. R.* Current status of Endocrine homografts using the Millipore diffusion chamber technic / I. R. Brooks, G. I. Hill // *Am. J. Surgery*. 1960. Vol. 997. P. 588–594.
172. *Brucker-Davis, F.* Genetic and clinical features in 42 kindreds with resistance to thyroid hormone / F. Brucker-Davis, M. C. Scarulis, M. B. Grace // *Ann. Intern. Med.* 1993. Vol. 123. P. 572–583.
173. *Caraccio, N.* Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism : response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study / N. Caraccio, E. Ferrannini, F. Monzani // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87 (4). P. 1533–1538.
174. *Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis / G. W. Ching [et al.] // Heart*. 1996. Vol. 75. P. 363–368.
175. *Cassio, A.* Treatment for congenital hypothyroidism : thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? / A. Cassio, E. Cacciari, A. Cicognani // *Pediatrics*. 2003. Vol. 111. P. 1055–1060.
176. *Cell Culture preparation of human parathyroid cells for allotransplantation without Immunosuppression / B. Wozniwicz [et al.] // Transp. Proc.* 1996. Vol. 28 (2). P. 3542–3544.
177. *Cell encapsulation : promise and progress / G. Orive [et al.] // Nature medicine*. 2003. Vol. 9. P. 104–108.
178. *Congenital secondary hypothyroidism caused by exon skipping due to a homozygous donor splice site mutation in the TSH subunit gene / J. Pohlenz [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 336–339.
179. *Cushing, G. W.* Subclinical hypothyroidism. Understanding is the key to decision making / G. W. Cushing // *Postgrad. Med.* 1993. Vol. 94 (1). P. 95–97.
180. *Cell encapsulation : promise and progress / G. Orive [et al.] // Nature medicine*. 2003. Vol. 9. P. 104–108.
181. *Centanni, M.* Reversible increase of intraocular pressure in subclinical hypothyroid patients / M. Centanni, R. Cesaro, O. Verallo // *Eur. J. Endocrinol.* 1997. Vol. 136. P. 595–598.
182. *Checkley, S. A.* The neuroendocrinology of depression / Abstr. 16th Jt Meet. Brit. Endocrine Soc. Harrogate, 7–10 Apr. 1997 // *J. Endocrinol.* 1997. Vol. 152. P. 9.
183. *Chen, N.* Prevention of Th1 responses is critical for tolerance / N. Chen, Q. Gao, E. H. Field // *Transplantation*. 1996. Vol. 61 (7). P. 1076–1083.
184. *Chiovato, L.* Thyroid diseases in the elderly / L. Chiovato, S. Mariotti, A. Pinchera // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 11 (2). P. 251–270.
185. *Clayton, H. A.* The effect of capsule composition on the biocompatibility of alginate-poly-L-lysine capsule / H. A. Clayton, N. J. M. London, P. S. Colloby // *J. Microencapsulation*. 1991. Vol. 8. P. 221–233.
186. *Clinical and hormonal outcome after two years of triiodothyroacetic acid treatment in a child with thyroid hormone resistance / G. Radetti [et al.] // Thyroid*. 1997. Vol. 7. P. 775–778.

187. *Clyde, P. W.* Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism : a randomized controlled trial / P. W. Clyde, A. E. Harari, E. G. Getka // *JAMA*. 2003. Vol. 290. P. 2952–2958.
188. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake / I. Szabolcs [et al.] // *Clin. Endocrinol. Oxf.* 1997. Vol. 47 (1). P. 87–92.
189. *Cooper, D. K. C.* Clinical xenotransplantation — how close are we? / D. K. C. Cooper // *Lancet*. 2003. Vol. 362. P. 557–559.
190. *Custro, N.* Subclinical hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis in female patients with endogenous depression / N. Custro, V. Scafidi, R. Lo-Baido // *J. Endocrinol. Invest.* 1994. Vol. 17 (8). P. 641–646.
191. *Clinical review 115* : effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure : a quantitative review of the literature / M. D. Danese [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85 (9). P. 2993–3001.
192. *Danzi, S.* Thyroid hormone-regulated cardiac gene expression and cardiovascular disease / S. Danzi, I. Klein // *Thyroid*. 2002. Vol. 12 (6). P. 467–472.
193. *Darendeliler, F.* Successful therapy with 3,5,3'-triiodothyroacetic acid (TRIAc) in pituitary resistance to thyroid hormone / F. Darendeliler, F. Bas // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 10. P. 535-538.
194. *Davalli, A. M.* Pituitary cotransplantation significantly improves the performance, insulin content, and vascularization of renal subcapsular islet grafts / A. M. Davalli, L. Scaglia, M. Brevi // *Diabetes*. 1999. Vol. 48. P. 59–65.
195. *Deicher, R.* Homocysteine : a risk factor for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism? / R. Deicher, H. Vierhapper // *Thyroid*. 2002. Vol. 12 (8). P. 733–736.
196. *Delange, F.* Neonatal screening for congenital hypothyroidism : Results and perspective / F. Delange // *Horm. Res.* 1997. Vol. 48. P. 51–61.
197. *Dempster, W. I.* Survival of Thyroid implants in relation to thyroid deficiency / W. I. Dempster, I. Doniach // *Arch. Internal. Pharmacodyn.* 1955. Vol. 101. P. 398–406.
198. *Deneys, V.* Immunologic tolerance of fetal allograft / V. Deneys, M. Van Lierde, M. De Bruyere // *Presse Med.* 1995. Vol. 24. P. 1651–1657.
199. *Development* of an immunoprivileged site to prolong islet allograft survival / T. Kin [et al.] // *Cell Transplant.* 2002. Vol. 11. P. 547–552.
200. *Differential* expression of mutant and normal beta T 3 receptor alleles in kindreds with generalized resistance to thyroid hormone / A. J. Mixson [et al.] // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 91. P. 2296–2300.
201. *Dillman, W. H.* Thyroid hormone action and cardiac contractility / W. H. Dillman // *Endocrinol.* 1996. Vol. 137 (3). P. 799–801.
202. *Direct* antigen presentation through binding of donor intercellular adhesion molecule-1 to recipient lymphocyte function-associated antigen-1 molecules in xenograft rejection / Y. Ohta [et al.] // *Transplantation.* 1998. Vol. 65 (8). P. 1094–1100.
203. *Domann, F. E.* Restoration of Thyroid Function after Total Thyroidectomy and Quantitative Thyroid Cell Transplantation / F. E. Domann, J. M. Mitchen, K. H. Clifton // *Endocrinology.* 1990. Vol. 127 (6). P. 2673–2678.
204. *Drinka, P. J.* Prevalence of previously undiagnosed hypothyroidism in residents of a midwestern nursing home / P. J. Drinka, W. E. Nolten // *South. Med. J.* 1990. Vol. 83 (11). P. 1259–1261.
205. *Effect* of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women / M. C. Chapuy [et al.] // *BMJ.* 1994. Vol. 308. P. 1081–1082.

206. *Effects* of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism / R. Bunevicius [et al.] // *New England Journal of Medicine*. 1999. Vol. 340. P. 424–429.
207. *Effect* of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism / M. Salerno [et al.] // *Thyroid*. 2002. Vol. 12. P. 45–52.
208. *Effect* of normalization of an isolated increase in TSH on the neuropsychological profile of patients / J. Jensovsky [et al.] // *Cas. Lek. Cesk.* 2000. Vol. 139 (10). P. 313–316.
209. *Effect* of organ culture on the survival of thyroid allograft in mice / K. Lafferty [et al.] // *Transplantation*. 1976. Vol. 22. P. 138–149.
210. *Electroneuromyography* and neuromuscular findings in 16 primary hypothyroidism patients / M. W. Cruz [et al.] // *Arg. Neuro-psychiat.* 1996. Vol. 54 (1). P. 12–18.
211. *Elliot, R. P.* No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of encapsulated porcine islet-cell xenograft / R. P. Elliot, O. Garkavenko, B. A. Schroeder // Abstract book, 7th World Congress of the IPITA., 1999 (229). P. 143 (Abstract).
212. *El-Khoury, T.* Forte prevalence des auto-anticorps anti-thyroidiens dans une serie prospective de patients atteints d'hepatite chronique C avant un traitement par interferon / T. El-Khoury, A. Tran, J. F. Quaranta // *Med. Chir. Dig.* 1995. Vol. 6. P. 337–339.
213. *Emerich, D. F.* The testicular-derived Sertoli cell : cellular immunoscience to enable transplantation / D. F. Emerich, R. Hemendinger, C. R. Halberstadt // *Cell Transplantation*. 2003. Vol. 12. P.335–349.
214. *Enhancement* of thyroid allograft survival following organ culture. Alteration of tissue immunogenicity / D. A. Hullett [et al.] // *Transplantation*. 1989. Vol. 47. P. 24–27.
215. *Erem, C.* Plasma lipoprotein (a) concentrations in hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid subjects / C. Erem, O. Deger, M. Bostan // *Acta cardiol.* 1999. Vol. 54 (2). P. 77–81.
216. *Erem, C.* Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism / C. Erem, H. Kavgaci, H. O. Ersoz // *Int. J. Clin. Pract.* 2003. Vol. 57 (2). P. 78–81.
217. *Experience* in a specialist thyroid surgery unit : a demographic study, surgical complications and outcome / N. N. Al-Suliman [et al.] // *Eur. J. Surg.* 1997. Vol. 163. P. 13–20.
218. *FDA Advisory Committee for Pharmaceutical Science.* Briefing Document. Levothyroxine Bioequivalence, 2003. Data of <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac>.
219. *Fentiman, I. S.* An autoimmune aetiology for hypothyroidism following interferon therapy for breast cancer / I. S. Fentiman, F. R. Balkwill, B. S. Thomas // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1988. Vol. 24 (8). P. 1299–1303.
220. *Fine, A.* Human fetal tissue research : practice, prospects and policy / A. Fine // *Cell Transplant.* 2003. Vol. 2. P. 113–145.
221. *Fiorani, S.* Hypothyroidism and megacolon / S. Fiorani, G. Reda, R. Cesareo // *Minerva Anesthesiol.* 1996. Vol. 62 (7–8). P. 271–275.
222. *Fisher, D. A.* Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood / D. A. Fisher, R. S. Brown // *The thyroid : a fundamental and clinical text* / ed. L. E. Braverman, R. D. Utiger. 8th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000. P. 959–972.
223. *Fisher, D. A.* Disorders of the thyroid in the newborn and infant / D. A. Fisher // *Pediatric Endocrinology* / ed. M. A. Sperling. WB Saunders, 2002 (in press).
224. *Five new families* with resistance to thyroid hormone not caused by mutations in the thyroid hormone receptor beta gene / J. Pohlenz [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 3919–3928.
225. *Franks, S.* Incidence and significance of hyperprolactinaemia in women with amenorrhoea / S. Franks, M. A. Murrey, A. Jequier // *Clin. Endocrinol.* 1975. Vol. 4. P. 597–607.

226. *Functional capacity of the thyroid autograft : an experimental study* / B. Papazogas [et al.] // *J. Surg. Research*. 2002. Vol. 103 (2). P. 223–227.
227. *Fu, W. X.* Microencapsulated parathyroid cells as a bioartificial parathyroid / W. X. Fu, A. M. Sun // *Transplantation*. 1989. Vol. 47 (3). P. 432–4355.
228. *Game, D. S.* Pathways of allorecognition : implications for transplantation tolerance / D. S. Game, R. I. Lechler // *Transpl. Immunol*. 2002. Vol. 10 (2–3). P. 101–108.
229. *Gao, W.* Negative T-cell costimulation and islet tolerance / W. Gao, G. Demirci, X. C. Li // *Diabetes Metab. Res. Rew*. 2003. Vol. 19. P. 179–185.
230. *Genovesi, G.* Relationship between autoimmune thyroid disease and Alzheimers disease / G. Genovesi, P. Paolini, L. Marcellini // *Panminerva Med*. 1996. Vol. 38 (1). P. 61–63.
231. *Gill, R. G.* Contribution to acute islet allograft rejection by CD4-dependent «indirect» recognition of donor antigens / R. G. Gill, J. Beilke, M. Coulombe // *Transplantation*. 2000. Vol. 68. S. 346.
232. *Goss, J. A.* Prolonged Intrathymic Parathyroid Allograft Survival / J. A. Goss, Y. Nakafusa, M. W. Flye // *Transpl. Proc*. 1994. Vol. 26 (6). P. 3374.
233. *Greenspan, S. L.* The effect of thyroid hormone on skeletal integrity / S. L. Greenspan, F. S. Greenspan // *Ann. Intern. Med*. 1999. Vol. 130 (3). P. 750–756.
234. *Hammer, C.* Xenotransplantation : perspectives and limits / C. Hammer // *Blood Purification*. 2001. Vol. 19 (4). P. 322–328.
235. *Haug, E.* Treatment of hypothyroidism / E. Haug // *Tiddsskr. Nor. Laegeforen*. 2002. Vol. 122 (9). P. 935–937.
236. *Head, J. R.* Immune privilege in the testis / J. R. Head, W. B. Neaves, R. E. Billingham // *Transplantation*. 1983. Vol. 36. P. 423–431.
237. *Helfand, M.* Clinical guideline. Screening for thyroid disease : an update / M. Helfand, C. C. Redfern // *Ann. Intern. Med*. 1998. Vol. 129 (6). P. 144–158.
238. *Hernandez, D. E.* Influence of thyroid states on stress gastric ulcer formation / D. E. Hernandez, C. H. Walker, G. A. Mason // *Life Sci*. 1988. Vol. 42 (18). P. 1757–1764.
239. *HESX-1* : a novel homeobox gene implicated in septo-optic dysplasia / M. T. Datani [et al.] // *Horm. Res*. 1998. Vol. 50 (suppl. 3). Abstr 06.
240. *Hollowell, J. G.* Serum TSH, T₄ and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994) : National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / J. G. Hollowell, N. W. Staehling, W. D. Flanders // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002. Vol. 87 (2). P. 489–499.
241. *Holoprosencephaly* due to mutation in ZIC-2, a homologue of drosophila odd paired / S. A. Brown [et al.] // *Nature Genetics*. 1998. Vol. 20. P. 180–183.
242. *Hussain, M. A.* Stem-cell therapy for diabetes mellitus / M. A. Hussain, N. D. Theise // *Lancet*. 2004. Vol. 364. P. 203–205.
243. *Hyperproliferative* hepatocellular alterations after intraportal transplantation of thyroid follicles / F. Dombrowski [et al.] // *American Journal of Pathology*. 2000. Vol. 156. P. 99–113.
244. *Hypothyroidismo* permanente tras tratamiento con interferon alfa en la hepatitis chronica C / S. M. L. Fernandez [et al.] // *J. Med. Clin*. 1996. Vol. 107 (2). P. 76–77.
245. *Iervasi, G.* Low-T₃ syndrome a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease / G. Iervasi, A. Pingitori, P. Landi // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 708.
246. *Immunologic* tolerance maintained by CD25+CD4+ regulatory T cells : their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance / S. Sakaguchi [et al.] // *Immunological Reviews*. 2001. Vol. 182. P. 18–32.
247. *Incidence* of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism / L. H. Duntas [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. Vol. 107 (6). P. 356–360.

248. *Induction of tolerance using Fas ligand : a double-edged immunomodulator* / N. Askenasy [et al.] // *Blood*. 2004. Oct. 14 [Epub. ahead of print].
249. *Influence of timing and dose of thyroid replacement on development in infants with congenital hypothyroidism* / J. J. Bongers-Schokking [et al.] // *J. Pediatr*. 2000. Vol. 136 P. 292–297.
250. *Influence of VEGF on the viability of encapsulated pancreatic rat islets after transplantation in diabetic mice* / S. Sigrist [et al.] // *Cell Transplantation*. 2003. Vol. 12. P. 627–635.
251. *International thyroid testing guidelines*. National academy of clinical biochemistry. Los Angeles, 2001. (www.nacb.org/Thyroid_LMPG.htm).
252. *Isolatin and Characterization of Human Thyroid Endothelial Cells* / V. A. Patel [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 284 (1). P. 168–176.
253. *Iwata, H. Agarose Cell Encapsulation Technology and Therapeutics* / H. Iwata, Y. Ikada // ed. by W. Kuhlreiber, R. Lanza, W. Chik. Birkhauser Boston, Basel, Berlin, 1999. P. 97–108.
254. *Johnson, A. B. Thyroid issues in reproduction* / A. B. Johnson // *Clin. Tech. Small. Anim. Pract.* 2002. Vol. 17 (3). P. 129–132.
255. *Jouanny, P. Presentation clinique et biologique des dysthyroidies du sujet age* / P. Jouanny, L. Feldmann, M. C. Laurain // *Sem. hop. Paris*. 1995. Vol. 17–18. P. 512–517.
256. *Kazimierska, E. Anemia in hypothyroidism* / E. Kazimierska, M. Podlaska // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2002. Vol. 107 (6). P. 575–579.
257. *Klein, A. H. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before 3 months* / A. H. Klein, S. Meltzer, F. H. Kenney // *J. Pediatr.* 1972. Vol. 89. P. 912–915.
258. *Klemperer, J. D. Thyroid hormone and cardiac surgery* / J. D. Klemperer // *Thyroid*. 2002. Vol. 12 (6). P. 517–521.
259. *Krassas, G. E. Thyroid disease and female reproduction* / G. E. Krassas // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 74 (6). P. 1063–1070.
260. *Kordonouri, O. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes : a multicenter survey* / O. Kordonouri, A. Klinghammer, E. B. Lang // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25 (8). P. 1346–1350.
261. *Koulmanda, M. Unique problems with nonvascularized xenografts, especially pancreatic islets* / M. Koulmanda // *Curr. Opin. Org. Trans.* 1999. Vol. 4 (1). P. 95–107.
262. *Kung, A. W. Elevated serum lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism* / A. W. Kung, R. W. Pang, E. D. Janus // *Clin. Endocrinol.* 1995. Vol. 43. P. 445–449.
263. *La Franchi, S. Congenital hypothyroidism : etiologies, diagnosis and management* / S. La Franchi // *Thyroid*. 1999. Vol. 7. P. 735–740.
264. *Lacy, P. E. The use of in vitro culture for prevention of immune rejection of the islets* / P. E. Lacy, J. M. Davie, E. H. Finke // *Horm. and Metabol. Res. Suppl. Ser.* 1982. Vol. 12. P. 27–33.
265. *Lahey, J. R. Intrathymic transplantation of fresh and cryopreserved islets for the induction of a state of unresponsiveness in rats* / J. R. Lahey, G. L. Warnock, R. V. Rajotte // *Transplantation*. 1996. Vol. 61. P. 506–508.
266. *Lanza, R. P. Transplantation of encapsulated cells and tissues* / R. P. Lanza, W. L. Chick // *Surgery*. 1997. Vol. 121 (1). P. 1–9.
267. *LeCouter, J. EG-VEGF and the concept of tissue-specific angiogenic growth factors* / J. LeCouter, N. Ferrara // *Cell. Develop. Biol.* 2002. Vol. 13. P. 3–8.
268. *Lee, M.-K. Cell transplantation for endocrine disorders* / M.-K. Lee, Y. H. Bae // *Journal of Advanced Drug Delivery Reviews*. 2000. Vol. 42 (1). P. 103–120.

269. *Lees, G. P.* Morbidity in patients on L-thyroxine : a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH / G. P. Lees, R. T. Tung, C. Guthrie // *Clin. Endocrinol.* 1992. Vol. 3. P. 500–503.
270. *Levitt, A.* 74th Annual Meeting of the American Thyroid Association / A. Levitt, J. Silverberg. Los Angeles, California, 2002.
271. *Lim, C.-F.* Drug and fatty acid effects on serum thyroid hormone binding / C.-F. Lim, Y. Bai, D. J. Topliss // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988. Vol. 67. P. 682–688.
272. *Lindeman, R. D.* Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey / R. D. Lindeman, L. J. Romero, D. S. Schade // *Thyroid.* 2003. Vol. 13 (6). P. 595–600.
273. *Lindsay, R. S.* Hypothyroidism / R. S. Lindsay, A. D. Toft // *Lancet.* 1997. Vol. 349. P. 413–417.
274. *Lips, P.* Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis / P. Lips // *Am. J. Med.* 1997. Vol. 103 (3). P. 3–8.
275. *Long-term* preservation of vitality of the xenogenic thyrocytes in the recipient after their transplantation into the blood stream / S. I. Tretyak [et al.] // *Advances in Medical Sciences.* 2008. № 53 (1). P. 76–79.
276. *Long-term* thyroxine treatment and bone mineral density / J. A. Franklyn [et al.] // *Lancet.* 1992. Vol. 340. P. 9–13.
277. *Low, H. B.* Thyroid glands, report of a successful case of autogenous grafting of aberrant thyroid tissue / H. B. Low, C. Helmus // *Arch. Surg.* 1962. Vol. 83. P. 767–770.
278. *Low* serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons / C. T. Sawin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. P. 1249–1252.
279. *Low* thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women : a prospective study / D. C. Bauer [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 2931–2936.
280. *Lowe, J. C.* Thyroid status of fibromyalgia patients : implications for the aetiology of fibromyalgia / J. C. Lowe // *Clin. Bull. Myofasc. Ther.* 1997. Vol. 2 (1). P. 47–64.
281. *Lukavetsky, O. V.* Autotransplantation of thyroid tissue in patients with multinodular goiter and autoimmune thyroiditis / O. V. Lukavetsky // *Acta Medica Leopoliensia.* 1999. Vol. 2. P. 241.
282. *Mahgoub, M. A.* Moghazy Capsule as a Bioartificial Pancreas in Xenotransplantation / M. A. Mahgoub, M. E. Monayeri, H. Mahfouz // *Transpl. Proc.* 1992. Vol. 24 (2). P. 659–660.
283. *Major* impact of engraftment site on early functional outcome of discordant xenoislet grafts from a large animal donor / C. Troppmann [et al.] // *Transplant. Proc.* 1997. Vol. 29. P. 2017–2108.
284. *Maternal* hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development : a 3-year follow-up study / V. J. Pop [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2003. Vol. 59. P. 282–288.
285. *Mental* changes in hypo- and hyperthyroidism / C. Meir [et al.] // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2002. Vol. 127 (21). P. 1145–1150.
286. *Misiunas, A.* Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism / A. Misiunas, H. Niepomniszcze, B. Ravera // *Thyroid.* 1995. Vol. 5. P. 283–286.
287. *Monzani, F.* Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism / F. Monzani, N. Caraccio, G. Siciliano // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82 (10). P. 3315–3318.
288. *Morphological* and functional differentiation of human thyroid cells in collagen gel culture / T. Kusunoki [et al.] // *Auris Nasus Larynx.* 2001. Vol. 28 (4). P. 333–338.

289. *Morris, P. J.* The immunobiology of cell transplantation / P. J. Morris // Cell Transplantation. 1993. Vol. 2. P. 7–12.
290. *Mosekilde, L.* Effects of thyroid hormone on bone and mineral metabolism / L. Mosekilde, E. F. Eriksen, P. Charles // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 1990. Vol. 19. P. 35–63.
291. *Mulcahy, R. T.* Transplantation of monodispersed rat thyroid cells : hormonal effects on follicular unit development and morphology / R. T. Mulcahy, R. K. DeMott, K. H. Clifton // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1980. Vol. 163 (3). P. 1769–1775.
292. *Muller, B.* Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism / B. Muller, H. Zulewski, P. Huber // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. P. 964–969.
293. *Multiple* mechanisms of interference between transformation and differentiation in thyroid cells / H. Francis-Lang [et al.] // Mol. Cell. Biol. 1992. Vol. 12 (12). P. 5793–5800.
294. *Multiple* genetic factors in the heterogeneity of thyroid hormone resistance / R. E. Weiss [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 76. P. 257–259.
295. *Mutations* in the human sonic hedgehog gene cause holoprosencephaly / E. Roessler [et al.] // Nature Genetics. 1996. Vol. 14. P. 357–360.
296. *Mutations* in the homeodomain of the human SIX-3 gene cause holoprosencephaly / D. E. Wallis [et al.] // Nature Genetics. 1999. Vol. 22. P. 196–198.
297. *Nago, N.* Evidence-based diagnosis in clinical practice : a patient with hypercholesterolemia / N. Nago // Rinsho Byori. 2003. Vol. 51 (7). P. 673–677.
298. *Neovascularization* of immunoisolation membranes : the effect of membrane architecture and encapsulated tissue / J. Brauker [et al.] // Transpl. Proc. 1992. Vol. 24 (6). P. 2924.
299. *Nicolls, M. R.* The basis of immunogenicity of endocrine allografts / M. R. Nicolls, M. Coulombe, R. G. Gill // Crit. Rev. Immunol. 2001. Vol. 21. P. 87–101.
300. *Nineteen* years of national screening for congenital hypothyroidism : familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors / M. Castanet [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 2009–2014.
301. *No* evidence for significant transdifferentiation of bone marrow into pancreatic beta-cells in vivo / A. Lechner [et al.] // Diabetes. 2004. Vol. 53 (3). P. 616–623.
302. *Nyklicek, I.* Depression and the lower risk for breast cancer development in middle-aged women : a prospective study / I. Nyklicek, W. J. Louwman, P. W. Van Nierop // Psychol. Med. 2003. Vol. 33 (6). P. 1111–1117.
303. *O'Reilly, D.* Thyroid function test-time for a reassessment / D. O'Reilly // Br. Med. J. 2000. Vol. 320. P. 1332–1334.
304. *Over, O.* Klinik der Autoimmunothyreo pathien / O. Over, N. Lagsteger // Acta Med. Austr. 1994. Vol. 21. P. 1–7.
305. *Oomen, H. A. P. C.* The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests / H. A. P. C. Oomen, A. J. M. Schipperijn, H. A. Drexhage // Clin. Endocrinol. 1996. Vol. 45 (2). P. 215–223.
306. *Oppenheimer, J. H.* A therapeutic controversy. Thyroid hormone treatment : when and what? / J. H. Oppenheimer, L. E. Braverman, A. Toft // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. P. 2873–2876.
307. *Optimal* temperature selection for mutation detection by denaturing HPLC and comparison to single-stranded conformation polymorphism and heteroduplex analysis / A. Jones [et al.] // Clinical Chemistry. 1999. Vol. 45 (8). P. 1133–1140.
308. *Parr, E. L.* Cellular changes in cultured mouse thyroid glands and islets of langerhans / E. L. Parr, K. M. Bowen, K. J. Lafferty // Transplantation. 1980. Vol. 30 (2). P. 135–141.

309. *Parathyroid*-thyroid transplantation without flushing or perfusion / C. Yuxin [et al.] // *Transpl. Proc.* 1998. Vol. 30. P. 2931–2932.
310. *Paschke, R.* The thyrotropin receptor in thyroid diseases / R. Paschke, M. Ludgate // *The New England Journal of Medicine.* 1997. Vol. 337. P. 1675–1681.
311. *Paul, T. L.* Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women / T. L. Paul, J. Kerrigan, A. M. Kelly // *JAMA.* 1988. Vol. 259. P. 3137–3141.
312. *Perico, N.* Xenotransplantation in the 21st Century / N. Perico, A. Benigni, G. Remuzzi // *Blood Purification.* 2002. Vol. 20. P. 45–54.
313. *Prenatal* diagnosis of thyroid hormone resistance / C. Asteria [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 405–410.
314. *Psychological* well-being in patients on adequate doses of L-thyroxine : results of a large, controlled community-based questionnaire study / P. Saravanan [et al.] // *Clin. Endocrinology.* 2002. Vol. 57 (5). P. 577–585.
315. *Radiation* and Thyroid Cancer / J. Figge [et al.] // *Thyroid Cancer. A comprehensive Guide to Clinical Management.* / eds. L. Wartofsky, D. Van Norstrand. 2nd ed. Humana Press, 2006. P. 63–84.
316. *Rapoport, B.* Thyroid autoimmunity / B. Rapoport, S. M. McLachlan // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108 (9). P. 1253–1259.
317. *Recker, R.* Correcting calcium nutritional deficiency prevents spinal fractures in elderly women / R. Recker, S. Hinders, K. Davies // *J. Bone Min. Res.* 1996. Vol. 11. P. 1961–1966.
318. *Redmond, G. P.* Hypothyroidism and women's health / G. P. Redmond // *Int. J. Fertil. Womens Med.* 2002. Vol. 47 (3). P. 123–127.
319. *Refetoff, S.* Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI : possible target organ refractoriness to thyroid hormone / S. Refetoff, L. T. DeWind, L. J. DeGroot // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1967. Vol. 27. P. 279–294.
320. *Refetoff, S.* Syndrome to thyroid hormone resistance / S. Refetoff // *Am. J. Physiol.* 1982. Vol. 243. P. 88–89.
321. *Regulation* of thyroid cell proliferation by TSH and other factors : a critical evaluation of in vitro models / T. Kimura [et al.] // *Endocr. Rev.* 2001. Vol. 22 (6). P. 631–656.
322. *Regulation* of intercellular adhesion molecule-1 expression in human thyroid cells in vitro and human thyroid tissue transplanted to the nude mouse in vivo : role of Graves' immunoglobulins and human thyrotropin receptor / R. Hoermann [et al.] // *The Journal of Clin. Endocrinol. & Metab.* 1997. Vol. 82 (7). P. 2048–2055.
323. *Resistance* to thyroid hormones. A disorder frequently confused with Graves' disease / J. P. Bantle [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 1982. Vol. 142. P. 1867–1871.
324. *Ricordi, C.* Cellular transplants / C. Ricordi, T. E. Starzl // *Transplant. Proc.* 1991. Vol. 23 (1). P. 73–76.
325. *Risk* factors for hip fracture in white women / S. R. Cummings [et al.] ; Study of Osteoporotic Fractures Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332. P. 767–773.
326. *Rizzoli, R.* The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis / R. Rizzoli, S. Boonen, M. L. Brandi // *Bone.* 2008. Vol. 42. P. 246–249.
327. *Ross, D. S.* Subclinical hypothyroidism / D. S. Ross // *The thyroid : a fundamental and clinical test* / eds. : L. E. Braverman, R. D. Utiger. 7th ed. Lippincott-Raven Publishers, 1996. P. 1010–1015.
328. *Rossini, A. A.* Induction of immunologic tolerance for transplantation / A. A. Rossini, D. L. Greiner, J. P. Mordes // *Physiol. Rev.* 1999. Vol. 79 (1). P. 99–141.

329. *Sawin, C. T.* Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons / C. T. Sawin, A. Geller, P. A. Wolf // *N. Eng. J. Med.* 1994. Vol. 331. P. 1249–1251.
330. *Sawin, C. T.* Subclinical hypothyroidism in older persons / C. T. Sawin // *Clin. Geriatr. Med.* 1995. Vol. 11 (2). P. 231–238.
331. *Sawka, A. M.* Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial / A. M. Sawka, H. C. Gerstein, M. J. Marriott // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 4551–4555.
332. *Scherger, J. E.* When to begin treatment in patients with elevated TSH levels? / J. E. Scherger // *Am. Fam. Physician.* 2002. Vol. 65 (11). P. 2212–2214.
333. *Schifferdecker, E.* Compliance problems in therapy with levothyroxine / E. Schifferdecker, F. Balz, E. Jungmann // *Med. Clin.* 1990. Vol. 15. P. 477–480.
334. *Schwartz, I. D.* Dextrothyroxine in the treatment of generalized thyroid hormone resistance in a boy homozygous for a defect in the T3 receptor / I. D. Schwartz, B. B. Bercu // *Thyroid.* 1992. Vol. 2. P. 15–19.
335. *Schuurman, H. J.* Pathology of xenograft rejection : a commentary / H. J. Schuurman, J. Cheng, T. Lam // *Xenotransplantation.* 2003. Vol. 10 (4). P. 293–299.
336. *Selawry, H. P.* Islet transplantation to immunoprivileged sites / H. P. Selawry // *Pancreatic islet transplantation* / eds. R. P. Lanza, W. L. Chick. Boca Raton, FL : CRC Press, 1994. Vol. II. P.75–86.
337. *Shapiro, I. E.* Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine / I. E. Shapiro, R. Soevert, L. Ong // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82 (8). P. 2592–2595.
338. *Shelton, B. K.* Hypothyroidism in cancer patients / B. K. Shelton // *Nurse Pract. Forum.* 1998. Vol. 9 (3). P. 185–191.
339. *Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis : a controlled prospective survey* / J. B. Shiroky [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 1993. Vol. 52 (6). P. 454–456.
340. *Smith, D. W.* The mental prognosis in hypothyroidism of infancy and childhood / D. W. Smith, R. M. Blizzard, L. Wilkins // *Pediatrics.* 1957. Vol. 19. P. 1011–1022.
341. *Snell, G. D.* The homograft reaction / G. D. Snell // *Annu. Rev. Microbiol.* 1957. Vol. 11. P. 439–458.
342. *Solomon, B. L.* Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease / B. L. Solomon, L. Wartofsky, K. D. Burman // *Thyroid.* 1993. Vol. 3 (1). P. 17–23.
343. *Solheim, B. G.* The HLA system in clinical transplantation / B. G. Solheim, S. Ferrone, E. Moller. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1993.
344. *Soon-Shiong, P.* An immunological basis for the fibrotic reaction to implanted capsules / P. Soon-Shiong, M. Otterlie, G. Skjak-Braek // *Transplant. Proc.* 1991. Vol. 23 (1). P. 758–759.
345. *Steinberg, A. D.* Myxedema and coronary artery disease — a comparative autopsy study / A. D. Steinberg // *Ann. Intern. Med.* 1968. Vol. 68 (2). P. 338–344.
346. *Stockigt, J. R.* High concentrations of furosemide inhibit plasma binding of thyroxine / J. R. Stockigt, C.-F. Lim, J. W. Barlow // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984. Vol. 59. P. 62–66.
347. *Sturzenegger, M.* Hashimoto thyroiditis associated encephalopathy / M. Sturzenegger, L. Kothbauer-Margreiter, J. Komor // *Schweiz Arch. Neurol. und Psychiat.* 1996. Vol. 147 (6). P. 244.
348. *Stagner, J. I.* The induction of capillary bed development by endothelial cell growth factor before islet transplantation may prevent islet ischemia / J. I. Stagner, E. Samols // *Transpl. Proc.* 1990. Vol. 22 (2). P. 824–828.

349. *Subclinical* hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women : the Rotterdam Study / A. E. Hak [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 132 (4). P. 270–278.

350. *Sutherland, D. E. R.* Report from the international pancreas transplant registry / D. E. R. Sutherland, M. Cecka, A. C. Gruessner // *Transplant. Proc.* 1999. Vol. 31. P. 597–601.

351. *Surks, M. I.* Determination of iodothyronine absorption and conversion of L-thyroxine (T4) to L-triiodothyronine (T3) using turnover rate techniques / M. I. Surks, A. R. Schadow, J. M. Stock // *J. Clin. Invest.* 1973. Vol. 52. P. 805–811.

352. *Surks, M. I.* American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders / M. I. Surks, I. J. Chopra, C. N. Mariash // *JAMA.* 1990. Vol. 263. P. 1529–1532.

353. *Suzuki, A.* Prospective isolation of multipotent pancreatic progenitors using flow-cytometric cell sorting / A. Suzuki, H. Nakauchi, H. Taniguchi // *Diabetes.* 2004. Vol. 53 (8). P. 2143–2152.

354. *Syrigos, K. N.* Thyroid autoantibodies and thyroid function in patients with gastric cancer / K. N. Syrigos, M. M. Konstantoulakis, M. Constantoulakis // *Acta Oncol.* 1994. Vol. 33 (8). P. 905–907.

355. *T-cell* death and transplantation tolerance / X. C. Li [et al.] // *Immunity.* 2001. Vol. 14. P. 407–416.

356. *Testis-derived* Sertoli cells survive and provide localized immunoprotection for xenografts in rat brain / P. R. Sanberg [et al.] // *Nat. Biotechnol.* 1996. Vol. 14. P. 1692–1695.

357. *The influence* of donor and recipient age and sex on the quantitative transplantation of monodispersed rat thyroid cells / H. Watanabe [et al.] // *Endocrinology.* 1983. Vol. 112 (1). P. 172–177.

358. *The human* antiporcine cellular repertoire : in vitro studies of acquired and innate cellular responsiveness / A. D. Kirk [et al.] // *Transplantation.* 1993. Vol. 55. P. 924–931.

359. *The spectrum* of thyroid disease in a community : the Whickham survey / W. M. Tunbridge [et al.] // *Clinical Endocrinology.* 1977. Vol. 7. P. 481–493.

360. *The undifferentiated* cell zone is a stem cell zone in adult rat adrenal cortex / F. Mitani [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta.* 2003. Vol. 1619. P. 317–324.

361. *The use* of the General Health Questionnaire as an indicator of mental health in occupational studies / M. H. Banks [et al.] // *Journal of Occupational Psychology.* 1998. Vol. 53. P. 187–194.

362. *The Colorado* thyroid disease prevalence study / G. J. Canaris [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. P. 526–534.

363. *The cryobiology* of rat and human dendritic cells : preservation and destruction of membrane integrity by freezing / M. J. Taylor [et al.] // *Cryobiology.* 1990. Vol. 27. P. 269–278.

364. *Thyroid* disorders in newborn infants with elevated screening T4 / D. Snyder [et al.] // *Thyroid.* 1997. Vol. 7 (suppl. 1). S. 29 (abstract).

365. *Thyroid* gland formation from inocula of monodispersed cells : early results on quantitation, function, neoplasia and radiation effects / K. H. Clifton [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physiol.* 1975. Vol. 4 (4). P. 987–990.

366. *Thyroid* follicle transplantation by percutaneous injection / H. Iwai [et al.] // *Acta Otolaryngol.* 1993. Vol. 500. P. 135–137.

367. *Thyroxine* prescription in the community : serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment / J. V. Parle [et al.] // *Br. J. Gen. Pract.* 1993. Vol. 43. P. 107–109.

368. *Thyroxine* replacement requirements in hypothyroid patients receiving phenytoin / J. I. Blackshear [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 1983. Vol. 99. P. 341–342.

369. *Thyroid xenografts from patients with Graves' disease in severe combined immunodeficient mice and NIH-beige-nude-xid mice* / T. Mukuta [et al.] // Clin. Invest. Med. 1997. Vol. 20. P. 5–15.
370. *The role of lymphoid cells in homograft rejection : circulating and cellular aspects* / Y. Fujimoto [et al.] // Transplantation. 1966. Vol. 4 (6). P. 668–671.
371. *Toda, S. Thyrocyte integration, and thyroid folliculogenesis and tissue regeneration : Perspective for thyroid tissue engineering* / S. Toda, N. Koike, H. Sugihara // Pathology International. 2001. Vol. 51. P. 403.
372. *Toft, A. D. Thyroxine therapy* / A. D. Toft // New Engl. J. Med. 1994. Vol. 331. P. 174–180.
373. *Tolino, A. Subclinical hypothyroidism and hyperprolactinemia* / A. Tolino, M. Nicotra, L. Romano // Acta. Eur. Fertil. 1991. Vol. 22 (5). P. 275–277.
374. *Transforming growth factor- β and epidermal growth factor synergistically stimulate epithelial to mesenchymal transition (EMT) through a MEK-dependent mechanism in primary cultured pig thyrocytes* / M. Grände [et al.] // Journal of Cell Science. 2002. Vol. 115 (6). P. 4227–4236.
375. *Transplantation of adrenal tissue fragments in a murine model : functional capacities of syngeneic and allogeneic grafts* / T. J. Musholt [et al.] // World. J. Surg. 2002. Vol. 26. P. 950–957.
376. *Transplantation of bovine pancreatic islet into thymus of nonimmunosuppressed pigs* / M. Carmellini [et al.] // Transplant. Proc. 1997. Vol. 29. P. 903–904.
377. *Trial of autotransplantation of cryopreserved thyroid tissue for postoperative hypothyroidism in patients with Graves' disease* / K. Shimizu [et al.] // J. Am. Coll. Surg. 2002. Vol. 194. P. 14–22.
378. *Vassart, G. The thyrotropin receptor and regulation of thyrocyte function and growth* / G. Vassart, J. E. Dumont // Endocrine Reviews. 1992. Vol. 13 (3). P. 596–611.
379. *Volpe, R. Diseases of the Thyroid* / R. Volpe ; ed. L. E. Braveman. Totowa, 1997. 125 p.
380. *Vandrepump, M. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism* / M. Vandrepump, W. Tunbridge // Thyroid. 2002. Vol. 12. P. 839–847.
381. *Unger, J. Amiodarone et thyroide : effets pharmacologiques et toxiques* / J. Unger // Rev. med. Bruxelles. 1996. Vol. 4. P. 203–205.
382. *Utiger, R. D. Cigarette smoking and thyroid* / R. D. Utiger // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333 (15). P. 1001–1002.
383. *Wang, C. The epidemiology of thyroid disease and implication for screening* / C. Wang, L. M. Crapo // Endocrinol. Metab. Clin. N. Amer. 1997. Vol. 26. P. 189–218.
384. *Wang, T. Polymer membranes for cell encapsulation* / T. Wang // Cell encapsulation technology and therapeutics / ed. by W. Kuhlreiber, R. Lanza, W. Chik. Birkhauser Boston, Basel, Berlin 1999. P. 29–40.
385. *Westermarck, B. Hormonally induced changes in the cytoskeleton of human thyroid cells in culture* / B. Westermarck, K. R. Portor // The Journal of Cell Biology. 1982. Vol. 94. P. 42–50.
386. *Wiersinga, W. M. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. I. Prevalence and clinical relevance* / W. M. Wiersinga // Neth. J. Med. 1995. Vol. 46 (4). P. 197–204.
387. *Willing, A. E. Sertoli cells enhance the survival of co-transplanted dopamine neurons* / A. E. Willing, A. I. Othberg, S. Saporta // Brain. Res. 1999. Vol. 822. P. 246–250.
388. *White, D. J. The ontogeny of immune responses* / D. J. White, W. Gilks // J. Heart Lung Transplant. 1993. Vol. 12. S. 301–S308.

389. *White, C.* Xenotransplantation unlikely to solve organ shortage in near future / C. White // *BMJ*. 2001. Vol. 322. P. 510–363.

390. *Whitemore, W. F.* Intratesticular grafts : the testis as an exceptional immunologically privileged site / W. F. Whitemore, R. F. Gittes // *Trans. Am. Assoc. Genitourinary Surg.* 1979. Vol. 70. P. 76–81.

391. *Willing, A. E.* Sertoli cells enhance the survival of co-transplanted dopamine neurons / A. E. Willing, A. I. Othberg, S. Saporta // *Brain. Res.* 1999. Vol. 822. P. 246–250.

392. *Wilson, R. B.* Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy : a prospective study / R. B. Wilson, C. Erskine, P. J. Crowe // *World J. Surg.* 2000. Vol. 24. P. 722–726.

393. *Woodruff, M. F. A.* The effect of cortisone and thyrotropine on thyroid transplants in the guinea-pig / M. F. A. Woodruff // *Endocrinology*. 1954. Vol. 11. P. 1–8.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

ОБСЛЕДОВАНИЕ И ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КУЛЬТУРЫ ТИРОЦИТОВ

1. **Клиническое обследование:** осмотр, пальпация шеи, оценка наличия изменений голоса, слуха, зрения, профиль артериального давления с подсчетом пульса, аускультация сердца и легких.
2. **Лабораторные исследования:** общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин, кальций, натрий, калий, мочевины, креатинин, глюкоза, общий белок), липидограмма (холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), протеинограмма, группа крови, резус-фактор, коагулограмма.
3. **Гормональное исследование:** определение концентрации в крови T_4 , $F T_4$, T_3 , ТТГ, антител к тиреоглобулину и ТПО.
4. **Исследование иммунного статуса:** уровень сенсibilизированных лейкоцитов, цитотоксическая активность антител, уровень гетерофильных гемагглютининов.
5. **Глюкозотолерантный тест** (по показаниям).
6. **УЗИ** щитовидной железы и других органов (по показаниям).
7. **Нагрузочные тесты** с целью определения толерантности к умственной и физической нагрузке, исследование основного обмена.
8. **ЭКГ, ЭХО** сердца, ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей.
9. **Консультации специалистов:** эндокринолога, невролога, окулиста, кардиолога, психиатра, отоларинголога, гинеколога, уролога по показаниям.
10. **Достижение** максимально возможной компенсации гипотиреоза.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ КУЛЬТУРЫ ТИРОЦИТОВ

Основные показания:

1. Гипотиреоз, явившийся следствием перенесенных оперативных вмешательств на щитовидной железе.
2. Гипотиреоз, явившийся следствием перенесенных заболеваний щитовидной железы инфекционной и неинфекционной природы.

Дополнительные показания (по дополнительным критериям после обследования пациента):

1. Лабильное течение гипотиреоза с необходимостью частой коррекции заместительной терапии.
2. Невозможность достижения удовлетворительной компенсации гипотиреоза обычными методами заместительной гормонотерапии, наличие гормонорезистентности и непереносимости левотироксина.
3. Вторичные осложнения гипотиреоза на фоне заместительной терапии левотироксином, за исключением терминальных стадий.
4. Значительное снижение показателей качества жизни.
5. Явное снижение реабилитационного потенциала, сомнительный клинический прогноз.

Противопоказания:

1. Беременность или лактация.
2. Возраст менее 18 лет.
3. Медицинский или психиатрический риск, затрудняющий получение адекватной информации.
4. Тромбофилические состояния любой этиологии.
5. Хронические заболевания сердца, входящие по Нью-Йоркской классификации в 3–4-й класс; инфаркт миокарда, перенесенный в последние 6 месяцев.
6. Другие противопоказания к хирургическим вмешательствам.
7. Сопутствующие аутоиммунные заболевания.
8. Острые инфекционные и воспалительные заболевания или обострение хронических.
9. Отсутствие адекватной предоперационной подготовки, направленной на стабилизацию течения гипотиреоза.
10. Категорический отказ пациента от операции.

Содержание

Список сокращений	3
Предисловие.....	4
Глава 1. Патогенез гипотиреоза.....	6
1.1. Эпидемиология синдрома гипотиреоза	6
1.2. Классификация гипотиреоза	8
1.3. Этиология гипотиреоза.....	10
1.4. Основные клинические симптомы и синдромы гипотиреоза	23
1.5. Особенности клиники гипотиреоза в зависимости от возраста	31
Глава 2. Диагностика гипотиреоза	34
Глава 3. Лечение гипотиреоза.....	40
3.1. Медикаментозная терапия.....	40
3.2. Синдром резистентности к тиреоидным гормонам.....	49
3.3. Хирургическое лечение	66
Заключение	120
Литература	125
Приложение 1	147
Приложение 2	148

Научное издание

**Третьяк Станислав Иванович
Хрыщанович Владимир Янович**

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОТИРЕОЗА

Монография

Ответственный за выпуск С. И. Третьяк
В авторской редакции
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой
Корректор Ю. В. Киселёва

Подписано в печать 28.10.10. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 8,83. Уч.-изд. л. 9,1. Тираж 100 экз. Заказ 44.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.