

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке.....	VI
Предисловие титульных редакторов.....	VII
Предисловия к изданию на английском языке.....	VIII
Посвящение.....	XI
Авторы.....	XII
Редакторы и переводчики издания на русском языке.....	XVI
Как пользоваться книгой.....	XVIII
Список сокращений и условных обозначений.....	XIX

ЧАСТЬ 2. ОТДЕЛЬНЫЕ ТЕМЫ (ОКОНЧАНИЕ)

ГЛАВА 38. Щитовидная железа, паращитовидные железы и надпочечники <i>Geeta Lal, Orlo H. Clark.....</i>	1617
ГЛАВА 39. Детская хирургия <i>David J. Hackam, Jeffrey Upperman, Tracy Grikscheit, Kasper Wang, Henri R. Ford.....</i>	1705
ГЛАВА 40. Урология <i>Ahmad Shabsigh, Michael W. Sourial, Fara F. Bellows, Christopher McClung, Rama Jayanthi, Stephanie Kielb, Geoffrey N. Box, Bodo E. Knudsen, Cheryl T. Lee, Lawrence C. Jenkins.....</i>	1761
ГЛАВА 41. Гинекология <i>Sarah M. Temkin, Thomas Gregory, Elise C. Kohn, Linda Duska.....</i>	1784
ГЛАВА 42. Нейрохирургия <i>Ashwin G. Ramayya, Saurabh Sinha, M. Sean Grady.....</i>	1829
ГЛАВА 43. Ортопедическая хирургия <i>Nabil A. Ebraheim, Bert J. Thomas, Freddie H. Fu, Bart Muller, Dharmesh Vyas, Matt Niesen, Jonathan Pribaz, Klaus Draenert.....</i>	1884
ГЛАВА 44. Хирургия кисти и запястья <i>Scott D. Lifchez, Brian H. Cho.....</i>	1928
ГЛАВА 45. Пластическая и реконструктивная хирургия <i>Rajiv Y. Chandawarkar, Michael J. Miller, Brian C. Kellogg, Steven A. Schulz, Ian L. Valerio, Richard E. Kirschmer.....</i>	1971

ГЛАВА 46. Анестезия для хирургических пациентов <i>Junaid Nizamuddin, Michael F. O'Connor.....</i>	2032
ГЛАВА 47. Особенности хирургического лечения пациентов пожилого возраста <i>Anne M. Suskind, Emily Finlayson.....</i>	2048
ГЛАВА 48. Этика, паллиативная помощь и уход за пациентами в конце жизни <i>Daniel E. Hall, Eliza W. Beal, Peter A. Angelos, Geoffrey P. Dunn, Daniel B. Hinshaw, Timothy M. Pawlik.....</i>	2062
ГЛАВА 49. Глобальная хирургия <i>Katherine E. Smiley, Haile T. Debas, Catherine R. deVries, Raymond R. Price.....</i>	2077
ГЛАВА 50. Оптимизация периоперационного ухода: усиленное восстановление и китайская медицина <i>Jennifer Holder-Murray, Stephen A. Esper, Zhiliang Wang, Zhigang Cui, Ximo Wang.....</i>	2110
ГЛАВА 51. Понимание, оценка и использование фактических данных в хирургической практике <i>Andrew J. Benjamin, Andrew B. Schneider, Jeffrey B. Matthews, Gary An.....</i>	2128
ГЛАВА 52. Амбулаторная хирургия <i>Marcus Adair, Stephen Markowiak, Hollis Merrick, James R. Macho, Kara Richardson, Moriah Muscaro, Munier Nazzal, F. Charles Brunicaardi.....</i>	2144
ГЛАВА 53. Навыки и операции на учебных тренажерах <i>Neal E. Seymour, Carla M. Pugh.....</i>	2153
ГЛАВА 54. Интернет-образование и влияние социальных сетей <i>Lillian S. Kao, Michael E. Zenilman.....</i>	2172

Предметный указатель..... У-1

Полное оглавление трех томов руководства доступно по ссылке



ЧАСТЬ 2

Отдельные темы
(окончание)

Глава 38

Щитовидная железа, паращитовидные железы и надпочечники

Geeta Lal, Orlo H. Clark

Научный редактор перевода — В.И. Белоконов

Щитовидная железа	1617	Анатомия и гистология.....	1658
Историческая справка.....	1617	Физиология паращитовидных желез и кальциевый гомеостаз.....	1659
Эмбриология.....	1617	Гиперпаратиреоз.....	1661
Аномалии развития.....	1618	Гипопаратиреоз.....	1679
Анатомия щитовидной железы.....	1619	Надпочечники	1680
Гистологическое строение щитовидной железы.....	1623	Историческая справка.....	1680
Физиология щитовидной железы.....	1623	Эмбриология.....	1680
Обследование пациентов с заболеваниями щитовидной железы.....	1625	Анатомия.....	1680
Доброкачественные заболевания щитовидной железы.....	1627	Физиология надпочечников.....	1681
Солитарный узел щитовидной железы.....	1635	Заболевания коры надпочечников.....	1685
Злокачественные новообразования щитовидной железы.....	1639	Заболевания мозгового вещества надпочечников.....	1694
Паращитовидные железы	1658	Инциденталомы надпочечников.....	1697
Историческая справка.....	1658	Надпочечниковая недостаточность.....	1700
Эмбриология.....	1658	Хирургия надпочечников.....	1700
		Список литературы	1704

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Историческая справка

Зоб (лат. *guttur* — горло), определяемый как увеличение ЩЖ, описывали еще в 2700 г. до н.э., тогда как сама ЩЖ была открыта только в эпоху Возрождения. В 1619 г. *Hieronymus Fabricius* (город Аквапенденте, Италия) обнаружил, что зоб возникает из-за поражения ЩЖ. Однако введение термина «щитовидная железа» (греч. *thyreoeides* — щитообразная) приписывается *Thomas Wharton* в его труде *Adenographia* (1656 г.). В 1776 г. *Albrecht von Haller* описывал ЩЖ как железу без протоков. В то время считалось, что ЩЖ выполняет множество функций, начиная от смазки гортани и выполнения резервуарной функции для крови, обеспечивая непрерывный приток крови к ГМ, и заканчивая украшением женской шеи. Горелые водоросли считались самым эффективным средством от зоба.

Первая операция на ЩЖ для лечения зоба была выполнена *Roger Frugardi* в 1170 г. Ввиду неэффективности терапевтических методов лечения в узел под прямым углом имплантировали две марлевые полоски, которые затягивали 2 р/сут, пока узел не отделится. Открытую рану обрабатывали каустическим порошком и оставляли для заживления. Уровень смертности в связи с хирургическими вмешательствами на ЩЖ оставался непомерно высоким (>40%) до второй половины XIX в., когда достижения в области общей анестезии, антисептики и гемостаза привели к значительному снижению показателей смертности и заболеваемости при хирургии ЩЖ. Наиболее известными хирургами, выполнявшими операции на ЩЖ, были *Emil Theodor Kocher* (1841–1917 гг.) и *C.A. Theodor Billroth* (1829–1894 гг.), которые выполнили тысячи операций с постоянным улучшением результатов

лечения. Однако с ростом выживаемости после оперативных вмешательств на ЩЖ появились новые сложности и проблемы. После тотальной тиреоидэктомии у пациентов (особенно детей) развивалась микседема и проявлялись признаки кретинизма. Впервые успешное лечение микседемы было описано в 1891 г., когда *George Murray* применил в лечении п/к инъекцию экстракта ЩЖ овцы, а позднее *Edward Fox* продемонстрировал, что пероральный прием этого ЛП столь же эффективен. В 1909 г. *Kocher* был удостоен Нобелевской премии по медицине в знак признания «за работу в области физиологии, патологии и хирургии ЩЖ».

Эмбриология

ЩЖ закладывается как выпячивание первичной передней кишки на ~3-й нед беременности. Она берет начало у основания языка — на уровне слепого отверстия языка. Далее происходит утолщение кл. энтодермы в дне глоточного зачатка с образованием медиального зачатка ЩЖ (рис. 38.1), который спускается в шею кпереди от структур, образующих подъязычную кость и гортань. Во время спуска зачаток ЩЖ остается связанным со слепым отверстием языка через выстланную эпителием трубку, именуемую «тиреоглоссальный проток». Эпителиальные кл. из которых состоит зачаток, дают начало фолликулярным кл. ЩЖ. Парные латеральные зачатки берут начало в 4-й паре глоточных карманов и сливаются со средним зачатком на ~5-й нед беременности. Латеральные зачатки имеют нейроэктодермальное происхождение (ультимобранхиальные тельца). Из них образуются продуцирующие кальцитонин парафолликулярные или С-кл., располагающиеся в верхнезаднем отделе ЩЖ. Фолликулы ЩЖ развиваются к 8-й нед, а образование коллоида начинается с 11-й нед беременности.

Ключевые аспекты

- 1 ▶ Произошла смена парадигмы в хирургическом лечении болезни Грейвса; так, вместо субтотальной тиреоидэктомии предпочтение отдают выполнению тотальной или практически тотальной тиреоидэктомии.
- 2 ▶ Семейный немедулярный рак ЩЖ все чаще выделяется в отдельную категорию. Хирурги должны знать о возможном л/о ответе при выполнении ТИАБ при этом заболевании.
- 3 ▶ Результаты исследования гистологического материала, полученного при ТИАБ, теперь разделены на 6 групп в зависимости от риска развития ЗНО (критерии Бетесда).
- 4 ▶ Инкапсулированные фолликулярные варианты ПРЩЖ теперь обозначаются как «неинвазивные фолликулярные новообразования ЩЖ с ядрами папиллярного типа».
- 5 ▶ Выполнение гемитиреоидэктомии и тотальной/ субтотальной тиреоидэктомии считается оптимальным объемом хирургического вмешательства при лечении рака ЩЖ низкого риска. При небольших размерах ПРЩЖ (<1 см) может использоваться выжидательная тактика, сопровождаемая активным наблюдением.
- 6 ▶ Фокусированная паратиреоидэктомия, выполняемая из мини-доступа, стала операцией выбора в лечении спорадического первичного гиперпаратиреоза.
- 7 ▶ Доказано, что выполнение паратиреоидэктомии приводит к улучшению классических и так называемых неспецифических симптомов, а также к снижению количества метаболических осложнений, возникающих при первичном гиперпаратиреозе.
- 8 ▶ Все большее число специалистов выделяют нормокальциемический ППТ в отдельную патологию; тем не менее нет никаких окончательных КР по лечению.
- 9 ▶ Очень высокие уровни кальция и ППТ у пациента с ПППТ должны натолкнуть хирурга на мысль о возможном наличии карциномы ПЩЖ.
- 10 ▶ Субклиническое течение синдрома Кушинга характеризуется незначительными отклонениями в синтезе кортикостероидов, а в большинстве случаев излечение наступает после выполнения адrenaлэктомии.
- 11 ▶ ТИАБ играет очень ограниченную роль в диагностике инциденталом надпочечников, только если у пациента ранее не было ЗНО, и ее следует выполнять только после проведения биохимических исследований, необходимых для исключения феохромоцитомы.
- 12 ▶ Лапароскопическая адrenaлэктомия стала операцией выбора при большинстве патологий надпочечников, за исключением предполагаемого и подтвержденного ЗНО.

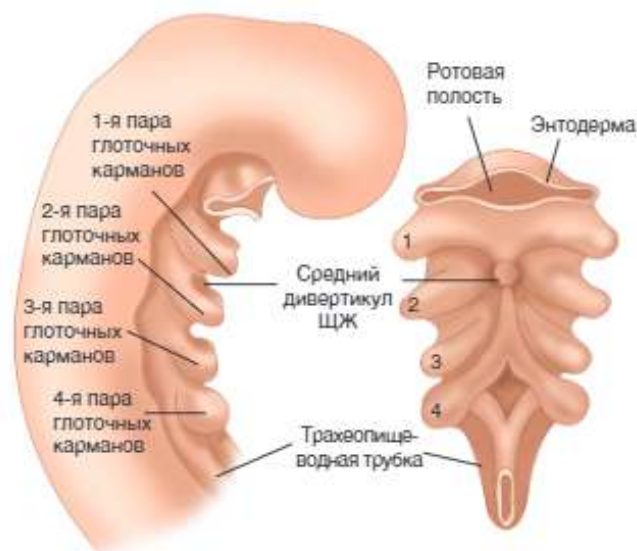


Рис. 38.1. Эмбриологическое развитие щитовидной железы — раннее развитие срединного зачатка щитовидной железы в виде глоточного кармана. (Публикуется с согласия Cady B, Rossi R. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1991)

Аномалии развития

Кисты щитовидно-язычного протока и синуса

Кисты щитовидно-язычного протока — наиболее часто встречающиеся врожденные цервикальные аномалии.

На 5-й неделе беременности просвет щитовидно-язычного протока начинает облитерироваться, и сам проток исчезает к 8-й неделе беременности. В редких случаях щитовидно-язычный проток может частично или полностью сохраняться. Кисты щитовидно-язычного протока могут возникать в любом месте на пути миграции ЩЖ, однако 80% из них образуются непосредственно рядом с подъязычной костью. Обычно они протекают бессимптомно, но иногда происходит бактериальное инфицирование — микробами полости рта. В таких случаях пациенты обращаются за МП. Синусы щитовидно-язычного протока образуются в результате вторичного инфицирования кисты после спонтанного и хирургического дренирования и сопровождаются незначительным воспалением окружающей кожи. Гистологически кисты щитовидно-язычного протока выстланы псевдотрастифицированным мерцательным столбчатым эпителием и плоским эпителием, при этом гетеротипная ткань ЩЖ присутствует в 20% случаев.

Диагноз обычно устанавливается, если при осмотре наблюдается гладкое, четко выраженное образование размером 1–2 см, расположенное на средней линии шеи, которое поднимается вверх вместе с выдвижением языка. В рутинном выполнении лучевой диагностики ЩЖ нет необходимости, хотя сцинтиграфия и УЗИ ЩЖ выполняются для подтверждения наличия нормальной ткани ЩЖ на шее. Лечение включает выполнение «операции Сistrанка», которая заключается в цистэктомии единым блоком и иссечении центральной подъязычной кости с целью минимизации риска рецидива. Установлено, что малигнизируется ~1% кист щитовидно-язычного протока, при этом чаще всего образуется папиллярный рак (85%). Необходимость

выполнения тотальной тиреоидэктомии в этой ситуации все еще остается спорной, однако она рекомендуется пациентам с опухолями большого размера, особенно при наличии дополнительных узлов ЩЖ и при имеющихся данных о наличии инвазии в стенку кисты и метастатическом поражении регионарных ЛУ [1]. Сообщалось также о случаях клеточного рака Хюртле, плоскоклеточного и анапластического рака, но они встречались достаточно редко. Однако медулярный рак ЩЖ (МРЩЖ) не встречается при малигнизации кист щитовидно-язычного протока.

Лингвальная (язычная) щитовидная железа

Язычная ЩЖ образуется при нарушении спуска среднего зачатка ЩЖ во время эмбрионального развития и м.б. единственной присутствующей тканью ЩЖ. Вмешательство становится необходимым при появлении obstructивных симптомов, таких как удушье, дисфагия, ОДП и кровотечение. У большого количества таких пациентов развивается гипотиреоз. Варианты терапевтического лечения включают введение экзогенного гормона ЩЖ для подавления ТТГ и выполнение абляции радиоактивным йодом с последующей заместительной гормональной терапией. Хирургическое лечение требуется редко, но, когда оно необходимо, ему должна предшествовать оценка объема нормальной ткани ЩЖ в области шеи, чтобы избежать непреднамеренного развития гипотиреоза у пациента.

Эктопия щитовидной железы

Нормальная ткань ЩЖ может располагаться в любом месте центрального отдела шеи, включая пищевод, трахею и переднее средостение. Участки ткани ЩЖ обнаруживали в зоне аортальной дуги, в аортопультмональном окне, в верхнем отделе перикарда и даже в МЖП. Нередко «рога» ЩЖ отходят от нижних полюсов ЩЖ, особенно они заметны при большом зобе. Ткань ЩЖ, расположенная латеральнее сонного влагалища и яремной вены, ранее именуемая латеральной aberrантной ЩЖ, почти всегда является метастатическим поражением ЛУ, а не остатком латерального зачатка, который не соединился с основной частью ЩЖ, как ранее предполагал *Crile*. Если при физикальном осмотре и выполнении УЗИ не удается определить опухолевый очаг папиллярного рака ЩЖ (ПРЩЖ) в ипсилатеральной доле ЩЖ, это не значит, что там его нет, т.к. сам очаг м.б. микроскопическим.

Пирамидальная доля

В норме щитовидно-язычный проток атрофируется, хотя иногда он может оставаться в виде фиброзного тяжа. У ~50% лиц дистальный конец протока, который соединяется с ЩЖ, сохраняется в виде пирамидальной доли, выступающей вверх от перешейка и лежащей слева и справа от средней линии шеи. В норме пирамидальная доля не пальпируется, но при нарушениях, приводящих к гипертрофии ЩЖ (напр., при болезни Грейвса, диффузном узловом зобе и лимфоцитарном тиреоидите), пирамидальная доля обычно увеличивается и ее можно пропальпировать.

Анатомия щитовидной железы

Анат. взаимоотношения ЩЖ с окружающими структурами изображены на **рис. 38.2**. У взрослого человека ЩЖ окрашена в коричневый цвет, имеет твердую консистенцию и располагается кзади от подподъязычных мышц. Вес нормальной ЩЖ составляет ~20 г и зависит от МТ и потребления йода. Доли ЩЖ расположены рядом с щитовидным хрящом и соединяются между собой перешейком, который

расположен по средней линии шеи, чуть ниже перстневидного хряща. Пирамидальная доля присутствует у ~50% пациентов. Доли ЩЖ располагаются выше середины щитовидного хряща и прилегают сбоку к сонным влагалищам и грудино-ключично-сосцевидным мышцам. Подподъязычные мышцы (грудино-подъязычная, грудино-щитовидная и верхняя часть лопаточно-подъязычной) расположены спереди и иннервируются из шейной петли (подъязычная петля). ЩЖ окружена свободно прикрепляющейся собственной фасцией, которая образуется при расщеплении внутренней фасции шеи на париетальный и висцеральный листки. Капсула ЩЖ представляет собой тонкую фиброзную пластинку, которая, срастаясь с паренхимой ЩЖ, посылает отростки в толщу органа и делит его на отдельные дольки. Из капсулы ЩЖ формируется задняя поддерживающая связка, или связка Берри, располагающаяся рядом с перстневидным хрящом и верхними кольцами трахеи.

Кровоснабжение

Верхние щитовидные артерии отходят от ипсилатерально расположенных наружных сонных артерий и делятся на переднюю и заднюю ветви на вершинах соответствующих долей ЩЖ. Нижние тиреоидные артерии отходят от щитовидного ствола, сразу после того, как он отходит от подключичной артерии. Нижние щитовидные артерии проходят вверх по шее кзади от влагалища сосудисто-нервного пучка шеи и входят в середину долей ЩЖ. Добавочная щитовидная артерия отходит непосредственно от аорты, и у 1–4% она отходит от безымянной артерии, при этом кровоснабжает перешеек и заменяет недостающую нижнюю щитовидную артерию. Нижняя щитовидная артерия пересекает возвратный гортанный нерв (ВГН), поэтому необходимо визуализировать ВГН перед выполнением перевязки ветвей этой артерии. Венозный отток от ЩЖ осуществляется через несколько небольших поверхностных вен, которые, сливаясь, образуют три более крупные — верхнюю, среднюю и нижнюю щитовидные вены. Верхние щитовидные вены идут вместе с верхними щитовидными артериями с обеих сторон. Средняя щитовидная вена/вены встречаются реже др. Верхняя и средняя щитовидные вены впадают непосредственно во внутренние яремные вены. Нижние вены часто образуют сплетение, которое впадает в брахиоцефальные вены.

Иннервация

Левый ВГН образуется из блуждающего нерва, где он пересекает дугу аорты, проходит вокруг артериальной связки и поднимается медиально в область шеи, проходя внутри трахеопищеводной борозды. Правый ВГН образуется из блуждающего нерва на пересечении с правой подключичной артерией. Правый ВГН обычно проходит кзади от артерии, прежде чем поднимается вверх в шейную область, и он проходит более наклонно, чем левый ВГН. По ходу своего пути к шее правый ВГН может отдавать ветви и проходить кпереди, кзади и переплетаться с ветвями нижней щитовидной артерии (**рис. 38.3**). Невозвратный правый гортанный нерв встречается у 0,5–1% пациентов и часто сопутствует сосудистой аномалии. Невозвратные левые гортанные нервы встречаются редко. Такой вариант строения нервов описывался при обратном расположении внутренних органов и с праворасположенной дугой аорты. Правый ВГН может отдавать ветви в области шеи, поэтому при выполнении вмешательств на шее и обнаружении небольшого нерва в ране хирург должен помнить об этой особенности. Для определения нервных стволов или их ветвей часто требуется мобилизация самой латеральной и задней

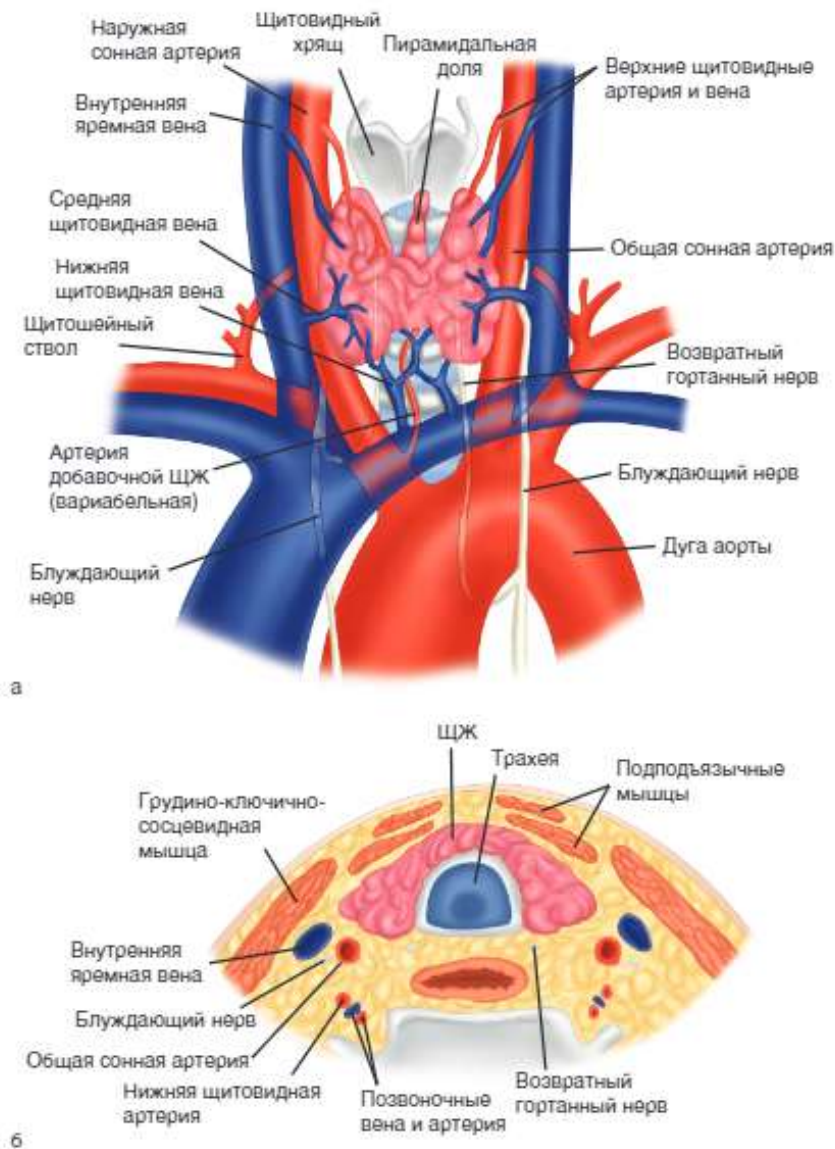


РИС. 38.2. Анатомия щитовидной железы и окружающих структур: вид спереди (а) и в поперечной плоскости (б)

части ЩЖ, бугорка Цукеркандля, на уровне перстневидного хряща. Последние ветви нервов часто проходят ниже бугорка и близко подходят к связке Берри. У 25% людей ветви нерва проходят через связку, и в этом месте их легче всего повредить. Правые ВГН заканчиваются, входя в гортань кзади от перстнещитовидной мышцы.

Правые ВГН иннервируют все внутренние мышцы гортани, за исключением перстнещитовидных мышц, которые иннервируются наружными гортанными нервами. Травма одного из правых ВГН приводит к параличу инсилатеральной голосовой связки, которая из-за этого становится в парамедиальное и отведенное положение. При парамедиальном положении голосовой связки голос нормальный, но ослабленный, тогда как в отведенном положении голос хриплый, и при этом присутствует неэффективный кашель. Двустороннее повреждение ВГН может привести к потере голоса и ОДП, требующей выполнения экстренной трахеостомии. Если обе связки становятся в отведенное положение, движение воздуха через них возможно, однако пациент испытывает приступы неэффективного кашля, и при этом повышается риск возникновения ОРЗ вследствие аспирации.

Верхние гортанные нервы также образуются из блуждающих нервов. Отойдя от основания черепа, эти нервы проходят вдоль внутренней сонной артерии и разделяются на две ветви на уровне подъязычной кости. Внутренняя ветвь верхнего гортанного нерва иннервирует верхний (надъязычный) отдел гортани. Повреждения этого нерва при операциях на ЩЖ происходят достаточно редко, однако могут привести к аспирации. Наружная ветвь верхнего гортанного нерва лежит на нижнем констрикторе глотки и спускается вдоль верхних сосудов ЩЖ, прежде чем иннервирует перстневидную мышцу. *Cernea* и соавт. [2] предложили классификацию для описания вариантов взаимоотношений этого нерва с верхними щитовидными сосудами (рис. 38.4). При типе 2а нерв проходит ниже кончика верхнего полюса ЩЖ. Этот вариант расположения встречается у ~20% людей, и при нем существует наибольший риск повреждения нерва во время выполнения хирургического вмешательства. Следовательно, сосуды верхнего полюса не следует перевязывать все разом, а следует выделить каждый по отдельности, близко к ЩЖ, и пересечь латеральнее перстневидной мышцы. Повреждение этого нерва приводит к расслаблению (парез/паралич)

Гистологическое строение щитовидной железы

Микроскопически ЩЖ разделена на дольки, содержащие 20–40 фолликулов (рис. 38.7). В ЩЖ взрослого мужчины насчитывается ок. 3×10^6 фолликулов. Фолликулы имеют сферическую форму и средний диаметр 30 мкм. Каждый фолликул выстлан кубовидными эпителиальными кл., и в центре него расположен коллоид, секретируемый эпителиальными кл. под влиянием гормона гипофиза — ТТГ. Вторая группа секреторных кл. ЩЖ — это С-кл. и парафолликулярные кл., которые содержат и секретируют гормон кальцитонин. Эти кл. располагаются по отдельности и небольшими группами в межфолликулярной строме, в верхних полюсах долей ЩЖ.

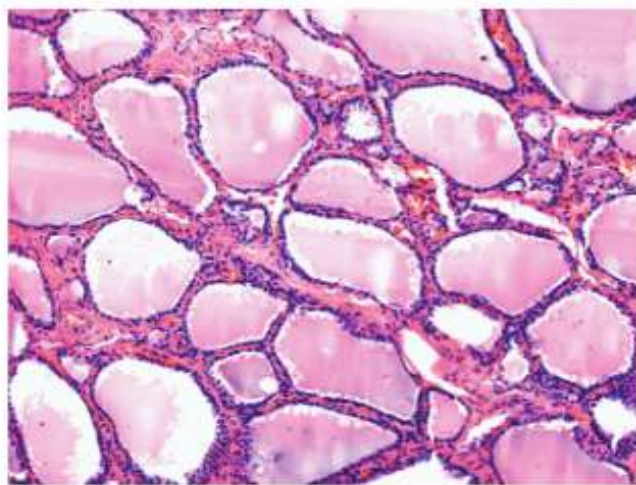


Рис. 38.7. При нормальном гистологическом строении щитовидной железы фолликулярные кл. окружают коллоид

Физиология щитовидной железы

Метаболизм йода

Средняя суточная потребность в йоде составляет 0,1 мг. Йод поступает в организм из таких продуктов, как рыба, молоко и яйца, в виде БАД в хлебе и соли. В желудке и тонкой кишке йод превращается в йодид и всасывается в кровоток, а оттуда равномерно распределяется по внеклеточному пространству. Йодид активно транспортируется в фолликулярные кл. ЩЖ посредством АТФ-зависимого процесса. В ЩЖ скапливается >90% организменного запаса йода, и на ее долю приходится вывод 1/3 объема от плазменной концентрации йода. Оставшийся йод из плазмы выводится через почки.

Синтез, секреция и транспорт тиреоидных гормонов

Синтез гормонов ЩЖ проходит в несколько этапов (рис. 38.8). Первый этап, улавливание йодида, включает активный (АТФ-зависимый) транспорт йодида через базальную мембрану тироцита посредством внутреннего мембранного белка, натрий-йодидного симпортера (Na^+I^-). Тиреоглобулин — это большой (660 кДа) гликопротеин, который присутствует в фолликулах ЩЖ и имеет четыре тирозильных остатка. Второй этап синтеза гормонов ЩЖ заключается в окислении йодида с образованием йода и йодировании тирозиновых остатков тиреоглобулина с образованием моноидотирозинов и дийодтирозинов.

Оба процесса катализируются тиреоидной пероксидазой. Считается, что недавно идентифицированный белок, пендрин, участвует в регуляции оттока йода через апикальную мембрану. На третьем этапе происходит соединение двух молекул дийодтирозина с образованием T_4 и одной молекулы дийодтирозина с одной молекулой моноидотирозина с образованием $3,5,3'-T_3$ и обратного $3,3',5'-T_3$. При стимуляции ТТГ тироциты образуют псевдоподии, которые окружают участки клеточной мембраны, содержащие тиреоглобулин, которые, в свою очередь, сливаются с лизосомами, содержащими ферменты. На четвертом этапе тиреоглобулин гидролизует с высвобождением свободных йодтиронинов (T_3 и T_4), а также моно- и дийодтирозинов, которые подвергаются дейодированию на пятом этапе с образованием йодида, который повторно метаболизируется в тироците. В эутиреоидном состоянии T_4 полностью вырабатывается и высвобождается ЩЖ, тогда как только 20% всего T_3 вырабатывается ЩЖ. Большая часть T_3 образуется при периферическом дейодировании (удалением атома 5'-йода из внешнего кольца молекулы) T_4 , происходящем в печени, мышцах, почках и передней доле гипофиза. Эта реакция катализируется 5'-монодейодиназой. Некоторое количество T_4 превращается в обратный T_3 (метаболически неактивное соединение) путем дейодирования внутреннего кольца T_4 . При таких заболеваниях, как болезнь Грейвса и токсический многоузловой зоб, и при стимуляции ЩЖ доля T_3 , выделяемого ЩЖ, м.б. резко повышена. Транспорт гормонов ЩЖ в сыворотке крови происходит благодаря белкам-переносчикам, таким как T_4 -связывающий глобулин, T_4 -связывающий преальбумин и альбумин. Лишь небольшая часть (0,02%) гормонов ЩЖ (T_3 и T_4) является свободной (несвязанной) и проявляет физиол. активность. T_3 является более сильным из двух гормонов ЩЖ, хотя его концентрация в плазме намного ниже, чем у T_4 . Связь T_3 с белком-переносчиком менее прочна, чем у T_4 , поэтому он легче проникает в ткани. Активность на единицу массы у T_3 в 3–4 раза > T_4 , его период полувыведения составляет ок. 1 дня по сравнению с ~7 днями для T_4 .

Контроль секреции гормонов ЩЖ осуществляется через ось гипоталамус-гипофиз-ЩЖ (рис. 38.9). В гипоталамусе происходит выработка пептида (тиреотропин-рилизинг-гормон), который стимулирует гипофиз к высвобождению ТТГ и тиреотропина. Тиреотропин-рилизинг-гормон попадает в гипофиз через воротную систему гипофиза (портально-венозный кровоток). ТТГ — это гликопептид, M_r которого = 28 кДа. Основная его функция заключается в увеличении насыщения кл. и улучшении васкуляризации ЩЖ, и, помимо этого, он участвует в регуляции улавливания йода, секреции и высвобождении гормонов ЩЖ. Рецептор ТТГ принадлежит к семейству рецепторов, сопряженных с G-белком, которые имеют семь спиральных трансмембранных доменов и которые используют циклический АМФ в пути передачи сигнала. Регуляция секреции ТТГ в передней доле гипофиза также происходит по механизму петли «–» обратной связи T_4 и T_3 . Поскольку в гипофизе возможно преобразование T_4 в T_3 , последний считается более важным в этом механизме обратной связи. T_3 также подавляет высвобождение тиреотропин-рилизинг-гормона.

ЩЖ также обладает способностью к саморегуляции, что позволяет ей изменять свою функцию независимо от влияния ТТГ. В качестве ответа на низкий уровень поступления йодида в ЩЖ начинает преимущественно синтезироваться T_3 , а не T_4 , за счет чего повышается эффективность секретируемого гормона. В условиях избытка

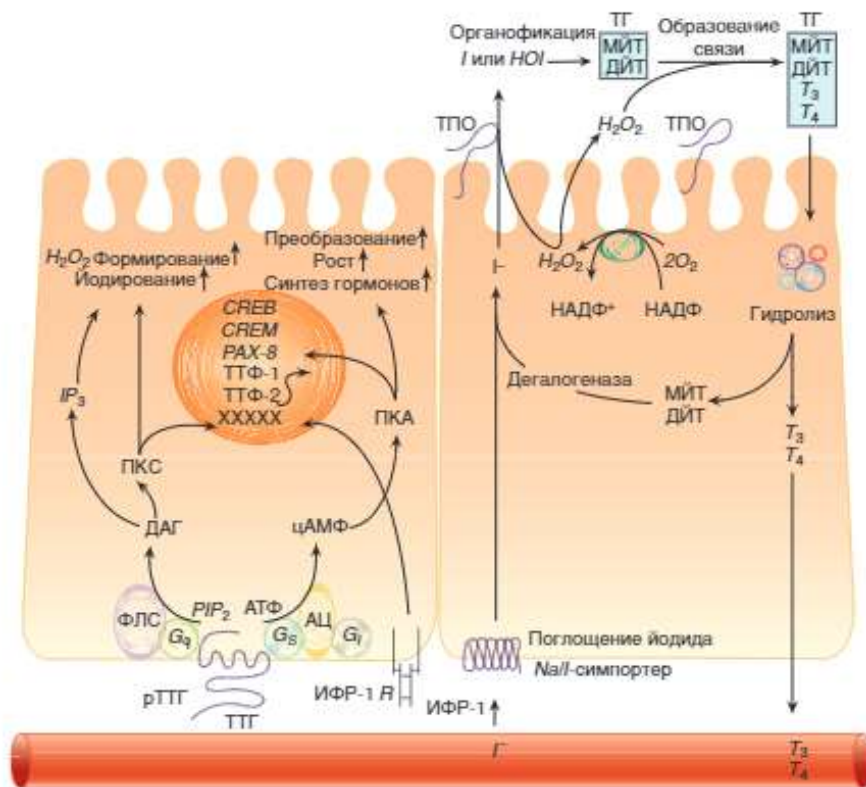


РИС. 38.8. На примере фолликулярной кл. изображены основные сигнальные пути, участвующие в регуляции роста и функционирования кл. щитовидной железы, а также ключевые этапы синтеза гормонов щитовидной железы. Базальная мембрана кл., контактирующая с кровеносными сосудами, и ее апикальная поверхность, которая контактирует с фолликулом щитовидной железы. Синтез тиреоидных гормонов инициируется при связывании тиреотропного гормона со своим рецептором, который является трансмембранным рецептором, связанным с G-белком, и находится на базальной мембране. Активация приводит к увеличению циклического аденозинмонофосфата, фосфорилированию протеинкиназы A и активации целевых цитозольных и ядерных белков. Стимуляция пути протеинкиназы C происходит при более высоких дозах тиреотропного гормона. Йодид активно транспортируется в кл. через симпортер Na^+/I^- , а затем стекает вниз с электрическим градиентом по направлению к апикальной мембране. Тиреопероксидаза щитовидной железы окисляет йодид и йодированные тирозильные остатки на тиреоглобулине в присутствии пероксида (H_2O_2). При помощи тиреопероксидазы моно- и дийодтирозильные (ДИТ) остатки также соединяются с образованием T_4 и T_3 . Затем тиреоглобулин, который переносит T_4 и T_3 интернализуется в результате пиноцитоза и переваривается в лизосомах. Гормоны щитовидной железы выбрасываются в кровоток, в то время как моноидтирозин (МИТ) и дийодтирозин дейодируются и повторно используются. CREB — белок, связывающий элемент ответа цАМФ; CREM — модулятор чувствительного элемента цАМФ; DAG — диацилглицерин; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; IP_3 — инозитол-3-фосфат; $NAДФ^+$ — $NAДФ$, окисленная форма; PIP_2 — фосфатидинозитол; ФЛС — фосфолипаза C; ТТФ-1 — тиреоидный фактор транскрипции-1; ТТФ-2 — тиреоидный фактор транскрипции 2; ТПО — тиреопероксидаза. (Публикуется с согласия Kopp P. Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2000 Jan. Vol. 1, N. 1-2. P. 109-121)

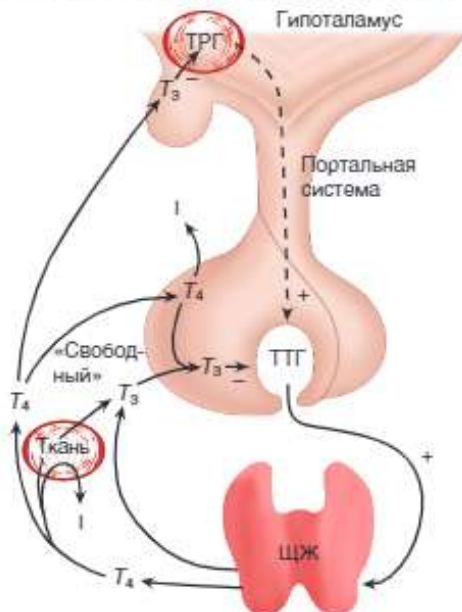


РИС. 38.9. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная гормональная система. Как в гипоталамусе, так и в гипофизе, $3,5,3-T_3$ в первую очередь отвечает за ингибирование секреции тиреотропин-релизинг-гормона и тиреотропного гормона. (Публикуется с согласия Greenspan F.S., Gardner D. Basic and Clinical Endocrinology, 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2001)